[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl.
A61K 31/34 (2006.01)
A61P 25/18 (2006.01)

[12] 发明专利申请公布说明书

[21] 申请号 200680022550.7

[43] 公开日 2008 年 6 月 18 日

[11] 公开号 CN 101203216A

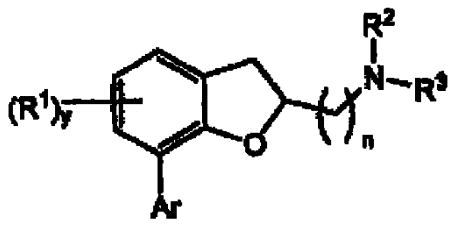
[22] 申请日 2006.4.21
[21] 申请号 200680022550.7
[30] 优先权
[32] 2005. 4.22 [33] US [31] 60/673,996
[86] 国际申请 PCT/US2006/015216 2006.4.21
[87] 国际公布 WO2006/116170 英 2006.11.2
[85] 进入国家阶段日期 2007.12.21
[71] 申请人 惠氏公司
地址 美国新泽西州
[72] 发明人 J·艾 Y·林
[74] 专利代理机构 北京市中咨律师事务所
代理人 黄革生 隋晓平
权利要求书 17 页 说明书 70 页

[54] 发明名称

二氢苯并呋喃衍生物及其用途

[57] 摘要

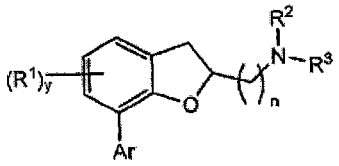
本发明提供含有式 I 化合物或其药学上可接受的盐的组合物，在式 I 中，R^1、R^2、R^3、y、n 和 Ar 各自如文中的类和亚类中所定义和所描述，所述化合物是脑 5－羟色胺受体 2C 亚型的激动剂或部分激动剂。 所述化合物及其组合物可用于治疗如精神分裂症的各种中枢神经系统疾病。



I

1. 组合物，该组合物包含:

(a) 式 I 化合物或其药学上可接受的盐:



I

其中:

n 为 1 或 2;

每个 R^2 和 R^3 独立地为氢、甲基、乙基、2-氟乙基、2,2-二氟乙基或环丙基;

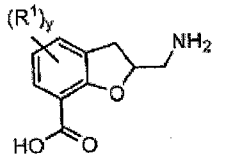
每个 R^1 独立地为氢、卤素、OH、低级烷基、低级卤代烷基、低级烷氧基、低级卤代烷氧基或 CN;

Ar 是苯基，其中 Ar 任选被一个或多个 R^X 基团任选取代;

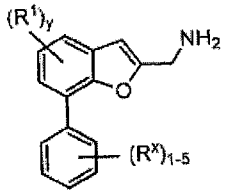
每个 R^X 独立地选自卤素、OH、低级烷基、低级卤代烷基、低级烷氧基、低级卤代烷氧基或 CN; 且

y 是 0-3; 和

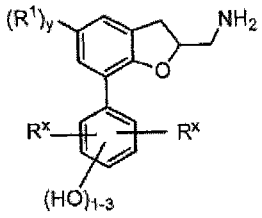
(b) 一个或多个选自下式的化合物或其药学上可接受的盐:



II,

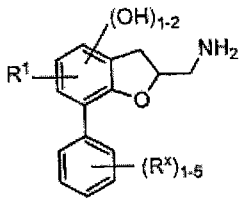


III,



IV,

或



V,

其中:

每个 y 是 0-3;

每个 R^1 独立地为氢、卤素、OH、低级烷基、低级卤代烷基、低级烷氧基、低级卤代烷氧基或 CN; 且

每个 R^X 独立地选自卤素、OH、低级烷基、低级卤代烷基、低级烷氧基、低级卤代烷氧基或 CN,

和任选

(c) 至少一种药学上可接受的载体、赋形剂或稀释剂。

2. 根据权利要求 1 的组合物,该组合物包含式 I 化合物,其中 R^2 和 R^3 中的一个为氢,并且另外的 R^2 和 R^3 基团为氢、甲基、乙基、2-氟乙基、2,2-二氟乙基或环丙基。

3. 根据权利要求 2 的组合物,该组合物包含式 I 化合物,其中 R^2 和 R^3 都为氢。

4. 根据权利要求 1 的组合物,该组合物包含式 I 化合物,其中 R^2 和 R^3 都不为氢。

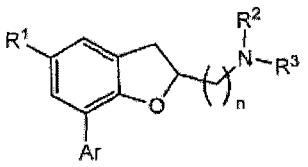
5. 根据权利要求 1-4 中任一项的组合物,该组合物包含其中 y 是 0 的式 I 化合物。

6. 根据权利要求 1-4 中任一项的组合物,该组合物包含式 I 化合物,其中 y 不是 0,至少一个 R^1 基团是卤素。

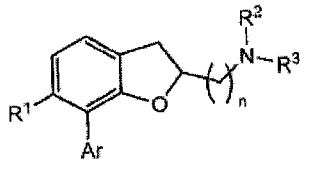
7. 根据权利要求 1-4 中任一项的组合物,该组合物包含式 I 化合物,其中 y 是 1,R^1 是卤素、OH、低级烷基、低级烷氧基、三氟甲基、三氟甲氧基或 CN。

8. 根据权利要求 7 的组合物,该组合物包含式 I 化合物,其中 y 是 1,R^1 是氟或氯。

9. 根据权利要求 7 的组合物,该组合物包含式 Ia 或 Ia'化合物或其药学上可接受的盐:



Ia



Ia'

。

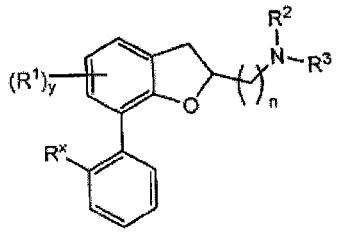
10. 根据权利要求 1-9 中任一项的组合物,该组合物包含式 I 化合物,其中

Ar 是未取代的苯基。

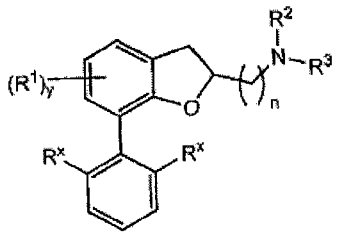
11. 根据权利要求 1-9 中任一项的组合物，该组合物包含式 I 化合物，其中 Ar 是在邻位上具有至少一个取代基的苯基。

12. 根据权利要求 1-9 中任一项的组合物，该组合物包含式 I 化合物，其中 Ar 是在邻位上具有至少一个取代基的苯基，所述取代基选自卤素、低级烷基、低级烷氧基或三氟甲基。

13. 根据权利要求 1-4 中任一项的组合物，该组合物包含式 Ib 或 Ic 化合物或其药学上可接受的盐:



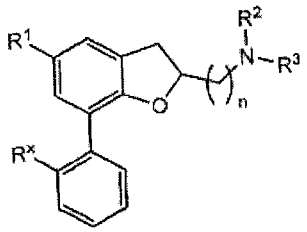
Ib



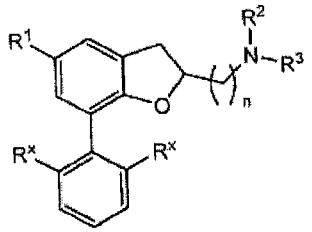
Ic

。

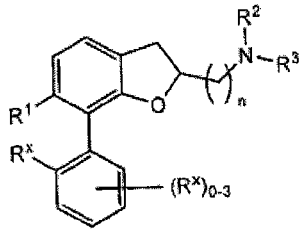
14. 根据权利要求 13 的组合物，其中所述化合物是式 Id、Ie、If、Ig、Ih 或 Ii 化合物或其药学上可接受的盐:



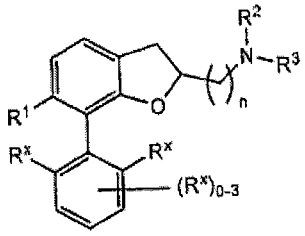
Id



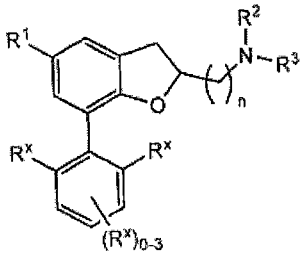
Ie



If

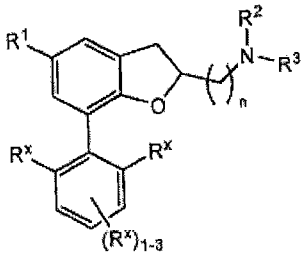


Ig



Ih

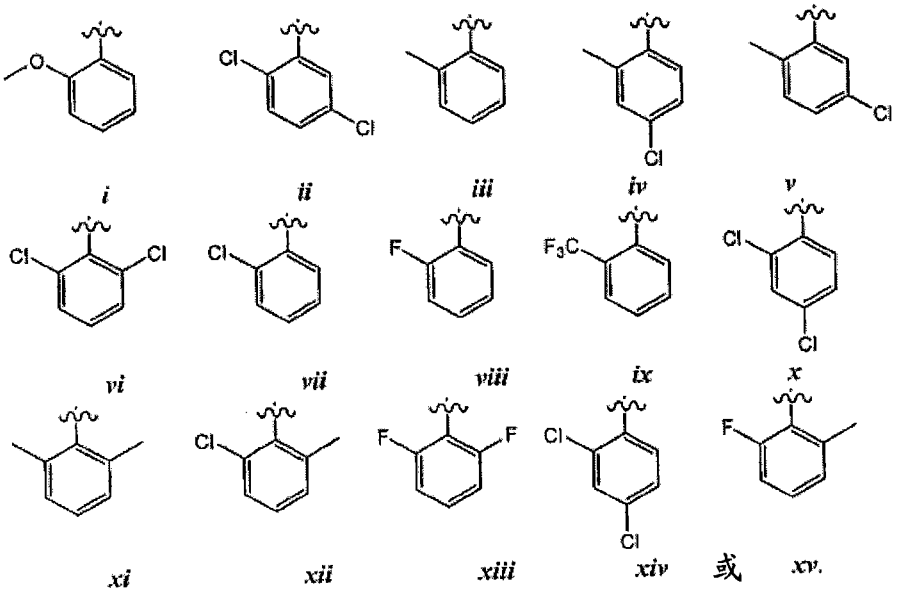
或



Ii

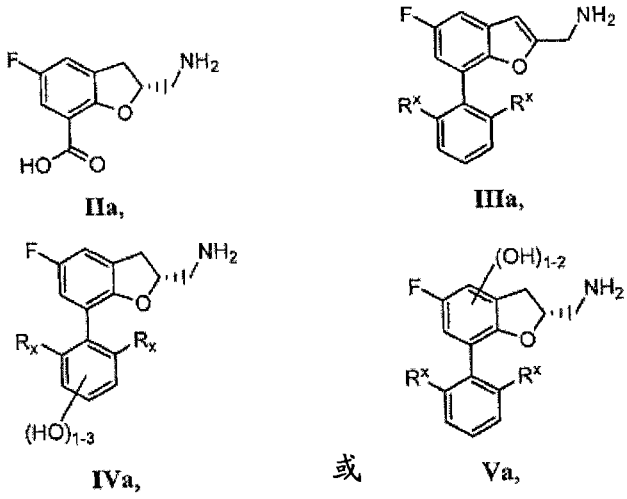
。

15. 根据权利要求 1-4 中任一项的组合物，该组合物包含式 I 化合物，其中 Ar 选自：



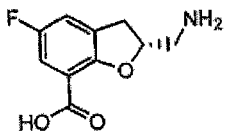
。

16. 根据权利要求 1 的组合物，其中每个式 II、III、IV 和 V 化合物选自式 IIa、IIIa、IVa 或 Va 化合物中的任一化合物或其药学上可接受的盐：

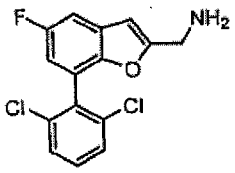


。

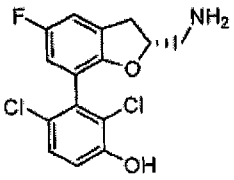
17. 根据权利要求 16 的组合物，其中每个式 IIa、IIIa、IVa 和 Va 化合物选自式 IIa、IIIb、IVb 或 Vb 中的任何一式的化合物或其药学上可接受的盐：



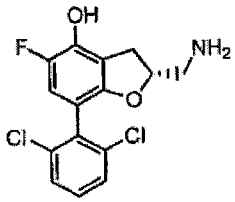
IIa,



IIIb,



IVb, 或



Vb,

。

18. 根据权利要求 1 的组合物，其中所述式 I 化合物选自下列化合物或其药学上可接受的盐:

(±)-1-(7-苯基-2,3-二氢-1-苯并呋喃-2-基)甲胺、

(+)-1-(7-苯基-2,3-二氢-1-苯并呋喃-2-基)甲胺、

(-)-1-(7-苯基-2,3-二氢-1-苯并呋喃-2-基)甲胺、

(±)-1-[7-(2-甲基苯基)-2,3-二氢-1-苯并呋喃-2-基]甲胺、

(+)-1-[7-(2-甲基苯基)-2,3-二氢-1-苯并呋喃-2-基]甲胺、

(-)-1-[7-(2-甲基苯基)-2,3-二氢-1-苯并呋喃-2-基]甲胺、

(±)-1-[7-(2-氟苯基)-2,3-二氢-1-苯并呋喃-2-基]甲胺、

(+)-1-[7-(2-氟苯基)-2,3-二氢-1-苯并呋喃-2-基]甲胺、

(-)-1-[7-(2-氟苯基)-2,3-二氢-1-苯并呋喃-2-基]甲胺、

(±)-1-{7-[2-(三氟甲基)苯基]-2,3-二氢-1-苯并呋喃-2-基}甲胺、

(-)-1-{7-[2-(三氟甲基)苯基]-2,3-二氢-1-苯并呋喃-2-基}甲胺、

(+)-1-{7-[2-(三氟甲基)苯基]-2,3-二氢-1-苯并呋喃-2-基}甲胺、

(±)-1-[7-(2,6-二甲基苯基)-2,3-二氢-1-苯并呋喃-2-基]甲胺、

(-)-1-[7-(2,6-二甲基苯基)-2,3-二氢-1-苯并呋喃-2-基]甲胺、

(+)-1-[7-(2,6-二甲基苯基)-2,3-二氢-1-苯并呋喃-2-基]甲胺、

(±)-1-[7-(2-甲氧基苯基)-2,3-二氢-1-苯并呋喃-2-基]甲胺、

(±)-1-[7-(2-氯苯基)-2,3-二氢-1-苯并呋喃-2-基]甲胺、

(±)-1-[7-(2,4-二氯苯基)-2,3-二氢-1-苯并呋喃-2-基]甲胺、

(±)-1-[5-氯-7-(2-氯苯基)-2,3-二氢-1-苯并呋喃-2-基]甲胺、

(±)-1-[5-氯-7-(2-甲基苯基)-2,3-二氢-1-苯并呋喃-2-基]甲胺、

(+)-1-[5-氯-7-(2-甲基苯基)-2,3-二氢-1-苯并呋喃-2-基]甲胺、

(-)-1-[5-氯-7-(2-甲基苯基)-2,3-二氢-1-苯并呋喃-2-基]甲胺、

(±)-1-[4-氟-7-(2-甲基苯基)-2,3-二氢-1-苯并呋喃-2-基]甲胺、

(±)-1-[7-(2-氯苯基)-5-氟-2,3-二氢-1-苯并呋喃-2-基]甲胺、

(+)-1-[7-(2-氯苯基)-5-氟-2,3-二氢-1-苯并呋喃-2-基]甲胺、

(-)-1-[7-(2-氯苯基)-5-氟-2,3-二氢-1-苯并呋喃-2-基]甲胺、

(±)-1-[5-氟-7-(2-甲基苯基)-2,3-二氢-1-苯并呋喃-2-基]甲胺、

(+)-1-[5-氟-7-(2-甲基苯基)-2,3-二氢-1-苯并呋喃-2-基]甲胺、

(-)-1-[5-氟-7-(2-甲基苯基)-2,3-二氢-1-苯并呋喃-2-基]甲胺、

(±)-1-[5-氟-7-(2-氟苯基)-2,3-二氢-1-苯并呋喃-2-基]甲胺、

(±)-1-{5-氟-7-[2-(三氟甲基)苯基]-2,3-二氢-1-苯并呋喃-2-基}甲胺、

(±)-1-[4,5-二氟-7-(2-甲基苯基)-2,3-二氢-1-苯并呋喃-2-基]甲胺、

(±)-1-(5-氯-2-甲基-7-苯基-2,3-二氢-1-苯并呋喃-2-基)甲胺、

(+)-1-[7-(2-甲氧基苯基)-2,3-二氢-1-苯并呋喃-2-基]甲胺、

(-)-1-[7-(2-氯苯基)-2,3-二氢-1-苯并呋喃-2-基]甲胺、

(+)-1-[7-(2-氯苯基)-2,3-二氢-1-苯并呋喃-2-基]甲胺、

(±)-1-[7-(2,6-二氟苯基)-2,3-二氢-1-苯并呋喃-2-基]甲胺、

(±)-1-[7-(2,6-二氯苯基)-2,3-二氢-1-苯并呋喃-2-基]甲胺、

(-)-1-[7-(2,6-二氯苯基)-2,3-二氢-1-苯并呋喃-2-基]甲胺、

(+)-1-[7-(2,6-二氯苯基)-2,3-二氢-1-苯并呋喃-2-基]甲胺、

(±)-1-[7-(2,4-二甲氧基苯基)-2,3-二氢-1-苯并呋喃-2-基]甲胺、

(-)-1-[7-(2,4-二甲氧基苯基)-2,3-二氢-1-苯并呋喃-2-基]甲胺、

(+)-1-[7-(2,4-二甲氧基苯基)-2,3-二氢-1-苯并呋喃-2-基]甲胺、

(±)-1-[7-(2,4-二氟苯基)-2,3-二氢-1-苯并呋喃-2-基]甲胺、

(+)-1-[7-(2,4-二氟苯基)-2,3-二氢-1-苯并呋喃-2-基]甲胺、

(-)-1-[7-(2,4-二氟苯基)-2,3-二氢-1-苯并呋喃-2-基]甲胺、

(-)-1-[7-(2,4-二氯苯基)-2,3-二氢-1-苯并呋喃-2-基]甲胺、

(+)-1-[7-(2,4-二氯苯基)-2,3-二氢-1-苯并呋喃-2-基]甲胺、

(-)-1-{5-氟-7-[2-(三氟甲基)苯基]-2,3-二氢-1-苯并呋喃-2-基}甲胺、

(+)-1-{5-氟-7-[2-(三氟甲基)苯基]-2,3-二氢-1-苯并呋喃-2-基}甲胺、

(±)-1-[7-(2,3-二甲基苯基)-2,3-二氢-1-苯并呋喃-2-基]甲胺、

(±)-{[7-(2,3-二甲氧基苯基)-2,3-二氢-1-苯并呋喃-2-基]甲基}胺、

(-)-{[7-(2,3-二甲氧基苯基)-2,3-二氢-1-苯并呋喃-2-基]甲基}胺、

(+)-{[7-(2,3-二甲氧基苯基)-2,3-二氢-1-苯并呋喃-2-基]甲基}胺、

(+)-{[7-(4-氯-2-甲基苯基)-2,3-二氢-1-苯并呋喃-2-基]甲基}胺、

(-)-{[7-(4-氯-2-甲基苯基)-2,3-二氢-1-苯并呋喃-2-基]甲基}胺、

(±)-{[7-(2,3-二氟苯基)-2,3-二氢-1-苯并呋喃-2-基]甲基}胺、

(±)-{[7-(2,5-二甲基苯基)-2,3-二氢-1-苯并呋喃-2-基]甲基}胺、

(±)-{[7-(2,5-二甲氧基苯基)-2,3-二氢-1-苯并呋喃-2-基]甲基}胺、

(±)-{[7-(2,5-二氯苯基)-2,3-二氢-1-苯并呋喃-2-基]甲基}胺、

(+)-{[7-(2,5-二氯苯基)-2,3-二氢-1-苯并呋喃-2-基]甲基}胺、

(-)-{[7-(2,5-二氯苯基)-2,3-二氢-1-苯并呋喃-2-基]甲基}胺、

(±)-{[7-(2,4,6-三氯苯基)-2,3-二氢-1-苯并呋喃-2-基]甲基}胺、

(±)-{[7-(4-氯-2-甲基苯基)-2,3-二氢-1-苯并呋喃-2-基]甲基}胺、

(±)-{[7-(5-氯-2-甲基苯基)-2,3-二氢-1-苯并呋喃-2-基]甲基}胺、

(±)-{[7-(5-氯-2-甲氧基苯基)-2,3-二氢-1-苯并呋喃-2-基]甲基}胺、

(±)-{[5-氟-7-(2-甲氧基苯基)-2,3-二氢-1-苯并呋喃-2-基]甲基}胺、

(±)-{[7-(2,3-二氯苯基)-5-氟-2,3-二氢-1-苯并呋喃-2-基]甲基}胺、

(±)-{[7-(2,3-二甲氧基苯基)-5-氟-2,3-二氢-1-苯并呋喃-2-基]甲基}胺、

(-)-{[7-(2,3-二甲氧基苯基)-5-氟-2,3-二氢-1-苯并呋喃-2-基]甲基}胺、

(+)-{[7-(2,3-二甲氧基苯基)-5-氟-2,3-二氢-1-苯并呋喃-2-基]甲基}胺、

(±)-{[7-(2,4-二氟苯基)-5-氟-2,3-二氢-1-苯并呋喃-2-基]甲基}胺、

(±)-{[7-(2,4-二氯苯基)-5-氟-2,3-二氢-1-苯并呋喃-2-基]甲基}胺、

(-)-{[5-氟-7-(2,4-二氯苯基)-2,3-二氢-1-苯并呋喃-2-基]甲基}胺、

(+)-{[5-氟-7-(2,4-二氯苯基)-2,3-二氢-1-苯并呋喃-2-基]甲基}胺、

(±)-{[7-(2,4-二甲氧基苯基)-5-氟-2,3-二氢-1-苯并呋喃-2-基]甲基}胺、

(±)-{[7-(2,5-二氟苯基)-5-氟-2,3-二氢-1-苯并呋喃-2-基]甲基}胺、

(±)-{[7-(2,5-二氯苯基)-5-氟-2,3-二氢-1-苯并呋喃-2-基]甲基}胺、

(±)-{[7-(2,5-二甲基苯基)-5-氟-2,3-二氢-1-苯并呋喃-2-基]甲基}胺、

(±)-{[7-(2,5-二甲氧基苯基)-5-氟-2,3-二氢-1-苯并呋喃-2-基]甲基}胺、

(±)-{[5-氟-7-(5-甲氧基-2-甲基苯基)-2,3-二氢-1-苯并呋喃-2-基]甲基}胺、

(±)-{[5-氟-7-(2-甲氧基-5-甲基苯基)-2,3-二氢-1-苯并呋喃-2-基]甲基}胺、

(±)-{[7-(2,6-二氟苯基)-5-氟-2,3-二氢-1-苯并呋喃-2-基]甲基}胺、

(±)-{[7-(2,6-二甲基苯基)-5-氟-2,3-二氢-1-苯并呋喃-2-基]甲基}胺、

(+)-{[7-(2,6-二甲基苯基)-5-氟-2,3-二氢-1-苯并呋喃-2-基]甲基}胺、

(-)-{[7-(2,6-二甲基苯基)-5-氟-2,3-二氢-1-苯并呋喃-2-基]甲基}胺、

(±)-{[7-(2,6-二氯苯基)-5-氟-2,3-二氢-1-苯并呋喃-2-基]甲基}胺、

(±)-N-{[7-(2,6-二氯苯基)-5-氟-2,3-二氢-1-苯并呋喃-2-基]甲基}环丙胺、

(±)-1-环丙基-N-{[7-(2,6-二氯苯基)-5-氟-2,3-二氢-1-苯并呋喃-2-基]甲基}甲胺、

(±)-N-{[7-(2,6-二氯苯基)-5-氟-2,3-二氢-1-苯并呋喃-2-基]甲基}乙胺、

(±)-{[7-(2,6-二氯苯基)-5-氟-2,3-二氢-1-苯并呋喃-2-基]甲基}二甲胺、

(±)-{[5-氯-7-(2-氟苯基)-2,3-二氢-1-苯并呋喃-2-基]甲基}胺、

(±)-{[5-氯-7-(2-甲氧基苯基)-2,3-二氢-1-苯并呋喃-2-基]甲基}胺、

(±)-{[5-氯-7-(2,3-二氟苯基)-2,3-二氢-1-苯并呋喃-2-基]甲基}胺、

(-)-{[5-氯-7-(2,3-二氟苯基)-2,3-二氢-1-苯并呋喃-2-基]甲基}胺、

(+)-{[5-氯-7-(2,3-二氟苯基)-2,3-二氢-1-苯并呋喃-2-基]甲基}胺、

(±)-{[5-氯-7-(2,3-二氯苯基)-2,3-二氢-1-苯并呋喃-2-基]甲基}胺、

(±)-{[5-氯-7-(2,3-二甲基苯基)-2,3-二氢-1-苯并呋喃-2-基]甲基}胺、

(±)-{[5-氯-7-(2,3-二甲氧基苯基)-2,3-二氢-1-苯并呋喃-2-基]甲基}胺、

(±)-{[5-氯-7-(2,4-二氟苯基)-2,3-二氢-1-苯并呋喃-2-基]甲基}胺、

(±)-{[5-氯-7-(2,4-二氯苯基)-2,3-二氢-1-苯并呋喃-2-基]甲基}胺、

(-)-{[5-氯-7-(2,4-二氯苯基)-2,3-二氢-1-苯并呋喃-2-基]甲基}胺、

(+)-{[5-氯-7-(2,4-二氯苯基)-2,3-二氢-1-苯并呋喃-2-基]甲基}胺、

(±)-{[5-氯-7-(2,4-二甲氧基苯基)-2,3-二氢-1-苯并呋喃-2-基]甲基}胺、

(±)-{[5-氯-7-(2,5-二氟苯基)-2,3-二氢-1-苯并呋喃-2-基]甲基}胺、

(±)-{[5-氯-7-(2,5-二氯苯基)-2,3-二氢-1-苯并呋喃-2-基]甲基}胺、

(±)-{[5-氯-7-(5-氯-2-甲氧基苯基)-2,3-二氢-1-苯并呋喃-2-基]甲基}胺、

(±)-{[5-氯-7-(2,6-二甲基苯基)-2,3-二氢-1-苯并呋喃-2-基]甲基}胺、

(-)-{[5-氯-7-(2,6-二甲基苯基)-2,3-二氢-1-苯并呋喃-2-基]甲基}胺、

(+)-{[5-氯-7-(2,6-二甲基苯基)-2,3-二氢-1-苯并呋喃-2-基]甲基}胺、

(±)-{[5-氯-7-(2,6-二氯苯基)-2,3-二氢-1-苯并呋喃-2-基]甲基}胺、

(+)-{[5-氯-7-(2,6-二氯苯基)-2,3-二氢-1-苯并呋喃-2-基]甲基}胺、

(-)-{[5-氯-7-(2,6-二氯苯基)-2,3-二氢-1-苯并呋喃-2-基]甲基}胺、

(±)-N-{[5-氯-7-(2,6-二甲基苯基)-2,3-二氢-1-苯并呋喃-2-基]甲基}环丙胺、

(±)-N-{[5-氯-7-(2,6-二甲基苯基)-2,3-二氢-1-苯并呋喃-2-基]甲基}(环丙基甲基)胺、

(±)-N-{[5-氯-7-(2,6-二甲基苯基)-2,3-二氢-1-苯并呋喃-2-基]甲基}乙胺、

(±)-{[7-(2-甲基苯基)-5-甲基-2,3-二氢-1-苯并呋喃-2-基]甲基}胺、

(±)-{[7-(2-氟苯基)-5-甲基-2,3-二氢-1-苯并呋喃-2-基]甲基}胺、

(±)-{[7-(2-甲氧基苯基)-5-甲基-2,3-二氢-1-苯并呋喃-2-基]甲基}胺、

(±)-{[7-(2-氯苯基)-5-甲基-2,3-二氢-1-苯并呋喃-2-基]甲基}胺、

(±)-({5-甲基-7-[2-(三氟甲基)苯基]-2,3-二氢-1-苯并呋喃-2-基}甲基)胺、

(±)-{[7-(2,3-二甲氧基苯基)-5-甲基-2,3-二氢-1-苯并呋喃-2-基]甲基}胺、

(-)-{[7-(2,3-二甲氧基苯基)-5-甲基-2,3-二氢-1-苯并呋喃-2-基]甲基}胺、

(+)-{[7-(2,3-二甲氧基苯基)-5-甲基-2,3-二氢-1-苯并呋喃-2-基]甲基}胺、

(±)-{[7-(2,4-二氯苯基)-5-甲基-2,3-二氢-1-苯并呋喃-2-基]甲基}胺、

(-)-{[7-(2,4-二氯苯基)-5-甲基-2,3-二氢-1-苯并呋喃-2-基]甲基}胺、

(+)-{[7-(2,4-二氯苯基)-5-甲基-2,3-二氢-1-苯并呋喃-2-基]甲基}胺、

(±)-{[7-(2,5-二氯苯基)-5-甲基-2,3-二氢-1-苯并呋喃-2-基]甲基}胺、

(±)-{[7-(2,6-二甲基苯基)-5-甲基-2,3-二氢-1-苯并呋喃-2-基]甲基}胺、

(±)-{[7-(2,6-二氯苯基)-5-甲基-2,3-二氢-1-苯并呋喃-2-基]甲基}胺、

(-)-{[7-(2,6-二氯苯基)-5-甲基-2,3-二氢-1-苯并呋喃-2-基]甲基}胺、

(+)-{[7-(2,6-二氯苯基)-5-甲基-2,3-二氢-1-苯并呋喃-2-基]甲基}胺、

(±)-{[5-乙基-7-(2-甲基苯基)-2,3-二氢-1-苯并呋喃-2-基]甲基}胺、

(±)-{[5-乙基-7-(2-氯苯基)-2,3-二氢-1-苯并呋喃-2-基]甲基}胺、

(±)-{[5-(三氟甲基)-7-(2-氟苯基)-2,3-二氢-1-苯并呋喃-2-基]甲基}胺、

(±)-{[5-(三氟甲基)-7-(2-甲基苯基)-2,3-二氢-1-苯并呋喃-2-基]甲基}胺、

(±)-{[5-(三氟甲基)-7-(2-氯苯基)-2,3-二氢-1-苯并呋喃-2-基]甲基}胺、

(±)-{[5-(三氟甲基)-7-(2-甲氧基苯基)-2,3-二氢-1-苯并呋喃-2-基]甲基}胺、

(±)-{[5-(三氟甲基)-7-(2-(三氟甲基)苯基)-2,3-二氢-1-苯并呋喃-2-基]甲基}胺、

(±)-{[7-(2,3-二甲基苯基)-5-(三氟甲基)-2,3-二氢-1-苯并呋喃-2-基]甲基}胺、

(±)-{[7-(2,3-二氟苯基)-5-(三氟甲基)-2,3-二氢-1-苯并呋喃-2-基]甲基}胺、

(±)-{[7-(2,3-二氯苯基)-5-(三氟甲基)-2,3-二氢-1-苯并呋喃-2-基]甲基}胺、

(±)-{[7-(2,3-二甲氧基苯基)-5-(三氟甲基)-2,3-二氢-1-苯并呋喃-2-基]甲基}胺、

(±)-{[7-(2,4-二氟苯基)-5-(三氟甲基)-2,3-二氢-1-苯并呋喃-2-基]甲基}胺、

(±)-{[7-(2,4-二甲氧基苯基)-5-(三氟甲基)-2,3-二氢-1-苯并呋喃-2-基]甲基}胺、

(±)-{[7-(2,5-二氟苯基)-5-(三氟甲基)-2,3-二氢-1-苯并呋喃-2-基]甲基}胺、

(±)-{[7-(2,5-二氯苯基)-5-(三氟甲基)-2,3-二氢-1-苯并呋喃-2-基]甲基}胺、

(±)-{[7-(2,6-二甲基苯基)-5-(三氟甲基)-2,3-二氢-1-苯并呋喃-2-基]甲基}胺、

(±)-{[7-(2-氟苯基)-5-甲氧基-2,3-二氢-1-苯并呋喃-2-基]甲基}胺、

(±)-{[7-(2-氯苯基)-5-甲氧基-2,3-二氢-1-苯并呋喃-2-基]甲基}胺、

(±)-{[7-(2-甲基苯基)-5-甲氧基-2,3-二氢-1-苯并呋喃-2-基]甲基}胺、

(±)-{[7-(2-甲氧基苯基)-5-甲氧基-2,3-二氢-1-苯并呋喃-2-基]甲基}胺、

(±)-{[7-(2,3-二氟苯基)-5-甲氧基-2,3-二氢-1-苯并呋喃-2-基]甲基}胺、

(±)-{[7-(2,3-二氯苯基)-5-甲氧基-2,3-二氢-1-苯并呋喃-2-基]甲基}胺、

(±)-{[7-(2,3-二甲基苯基)-5-甲氧基-2,3-二氢-1-苯并呋喃-2-基]甲基}胺、

(±)-{[7-(2,4-二氟苯基)-5-甲氧基-2,3-二氢-1-苯并呋喃-2-基]甲基}胺、

(±)-{[7-(2,4-二氯苯基)-5-甲氧基-2,3-二氢-1-苯并呋喃-2-基]甲基}胺、

(±)-{[7-(2,5-二氟苯基)-5-甲氧基-2,3-二氢-1-苯并呋喃-2-基]甲基}胺、

(±)-{[7-(2,5-二氯苯基)-5-甲氧基-2,3-二氢-1-苯并呋喃-2-基]甲基}胺、

(+)-{[7-(2,5-二氯苯基)-5-甲氧基-2,3-二氢-1-苯并呋喃-2-基]甲基}胺、

(-)-{[7-(2,5-二氯苯基)-5-甲氧基-2,3-二氢-1-苯并呋喃-2-基]甲基}胺、

(±)-{[7-(2,5-二甲基苯基)-5-甲氧基-2,3-二氢-1-苯并呋喃-2-基]甲基}胺、

(±)-{[7-(2,5-二甲氧基苯基)-5-甲氧基-2,3-二氢-1-苯并呋喃-2-基]甲基}胺、

(±)-{[7-(5-氯-2-甲氧基苯基)-5-甲氧基-2,3-二氢-1-苯并呋喃-2-基]甲基}胺、

(±)-{[7-(2,6-二甲基苯基)-5-甲氧基-2,3-二氢-1-苯并呋喃-2-基]甲基}胺、

(±)-[(N-甲基-1-[7-(2-甲氧基苯基)-2,3-二氢-1-苯并呋喃-2-基]甲胺、

(±)-[(N-甲基-1-[7-(2,3-二甲基苯基)-2,3-二氢-1-苯并呋喃-2-基]甲胺、

(±)-[(N-甲基-1-[7-(2,3-二甲氧基苯基)-2,3-二氢-1-苯并呋喃-2-基]甲胺、

(±)-[(N-甲基-1-[7-(2,4-二氟苯基)-2,3-二氢-1-苯并呋喃-2-基]甲胺、

(±)-[(N-甲基-1-[7-(2,4-二氯苯基)-2,3-二氢-1-苯并呋喃-2-基]甲胺、

(±)-[(N-甲基-1-[7-(2,4-二甲氧基苯基)-2,3-二氢-1-苯并呋喃-2-基]甲胺、

(±)-[(N-甲基-1-[7-(2,5-二甲基苯基)-2,3-二氢-1-苯并呋喃-2-基]甲胺、

(±)-[(N-甲基-1-[7-(2,5-二氟苯基)-2,3-二氢-1-苯并呋喃-2-基]甲胺、

(±)-[(N-甲基-1-[7-(2,5-二氯苯基)-2,3-二氢-1-苯并呋喃-2-基]甲胺、

(±)-[(N-甲基-1-[7-(2,6-二甲基苯基)-2,3-二氢-1-苯并呋喃-2-基]甲胺、

(±)-[(N-甲基-1-[7-(2,6-二氯苯基)-2,3-二氢-1-苯并呋喃-2-基]甲胺、

(-)-{[7-(2,6-二氯苯基)-2,3-二氢-1-苯并呋喃-2-基]甲胺、

(+)-{[7-(2,6-二氯苯基)-2,3-二氢-1-苯并呋喃-2-基]甲胺、

(±)-[(N-甲基-1-[7-(2,3-二氟苯基)-2,3-二氢-1-苯并呋喃-2-基]甲胺、

(±)-{[5-氟-7-(2-氟苯基)-2,3-二氢-1-苯并呋喃-2-基]甲基}甲胺、

(±)-{[5-氟-7-(2-氯苯基)-2,3-二氢-1-苯并呋喃-2-基]甲基}甲胺、

(±)-{[5-氟-7-(2-甲基苯基)-2,3-二氢-1-苯并呋喃-2-基]甲基}甲胺、

(-)-{[5-氟-7-(2-甲基苯基)-2,3-二氢-1-苯并呋喃-2-基]甲基}甲胺、

(+)-{[5-氟-7-(2-甲基苯基)-2,3-二氢-1-苯并呋喃-2-基]甲基}甲胺、

(±)-{[5-氟-7-(2-甲氧基苯基)-2,3-二氢-1-苯并呋喃-2-基]甲基}甲胺、

(±)-{[7-(2,3-二甲氧基苯基)-5-氟-2,3-二氢-1-苯并呋喃-2-基]甲基}甲胺、

(±)-{[7-(2,4-二氯苯基)-5-氟-2,3-二氢-1-苯并呋喃-2-基]甲基}甲胺、

(-)-{[7-(2,4-二氯苯基)-5-氟-2,3-二氢-1-苯并呋喃-2-基]甲基}甲胺、

(+)-{[7-(2,4-二氯苯基)-5-氟-2,3-二氢-1-苯并呋喃-2-基]甲基}甲胺、

(±)-{[7-(2,5-二氟苯基)-5-氟-2,3-二氢-1-苯并呋喃-2-基]甲基}甲胺、

(±)-{[7-(2,5-二氯苯基)-5-氟-2,3-二氢-1-苯并呋喃-2-基]甲基}甲胺、

(+)-{[5-氟-7-(2,5-二氯苯基)-2,3-二氢-1-苯并呋喃-2-基]甲基}甲胺、

(-)-{[5-氟-7-(2,5-二氯苯基)-2,3-二氢-1-苯并呋喃-2-基]甲基}甲胺、

(±)-{[7-(2,5-二甲基苯基)-5-氟-2,3-二氢-1-苯并呋喃-2-基]甲基}甲胺、

(±)-{[7-(2,6-二甲基苯基)-5-氟-2,3-二氢-1-苯并呋喃-2-基]甲基}甲胺、

(±)-{[7-(2,6-二氯苯基)-5-氟-2,3-二氢-1-苯并呋喃-2-基]甲基}甲胺、

(±)-{[5-氟-7-(5-甲氧基-2-甲基苯基)-2,3-二氢-1-苯并呋喃-2-基]甲基}甲胺、

(±)-{[5-氟-7-(2-甲氧基-5-甲基苯基)-2,3-二氢-1-苯并呋喃-2-基]甲基}甲胺、

(±)-{[7-(5-氯-2-甲氧基苯基)-5-氟-2,3-二氢-1-苯并呋喃-2-基]甲基}甲胺、

(±)-{[5-氯-7-(2-甲氧基苯基)-2,3-二氢-1-苯并呋喃-2-基]甲基}甲胺、

(±)-{[5-氯-7-(2,6-二甲基苯基)-2,3-二氢-1-苯并呋喃-2-基]甲基}甲胺、

(±)-{[5-氯-7-(2-氟苯基)-2,3-二氢-1-苯并呋喃-2-基]甲基}甲胺、

(±)-{[5-氯-7-(2,3-二氟苯基)-2,3-二氢-1-苯并呋喃-2-基]甲基}甲胺、

(±)-{[5-氯-7-(2,3-二氯苯基)-2,3-二氢-1-苯并呋喃-2-基]甲基}甲胺、

(±)-{[5-氯-7-(2,3-二甲基苯基)-2,3-二氢-1-苯并呋喃-2-基]甲基}甲胺、

(±)-{[5-氯-7-(2,3-二甲氧基苯基)-2,3-二氢-1-苯并呋喃-2-基]甲基}甲胺、

(±)-{[5-氯-7-(2,4-二氟苯基)-2,3-二氢-1-苯并呋喃-2-基]甲基}甲胺、

(±)-{[5-氯-7-(2,4-二氯苯基)-2,3-二氢-1-苯并呋喃-2-基]甲基}甲胺、

(±)-{[5-氯-7-(2,4-二甲氧基苯基)-2,3-二氢-1-苯并呋喃-2-基]甲基}甲胺、

(±)-{[5-氯-7-(2,5-二氟苯基)-2,3-二氢-1-苯并呋喃-2-基]甲基}甲胺、

(±)-{[5-氯-7-(2,5-二氯苯基)-2,3-二氢-1-苯并呋喃-2-基]甲基}甲胺、

(±)-{[5-氯-7-(5-氯-2-甲氧基苯基)-2,3-二氢-1-苯并呋喃-2-基]甲基}甲胺、

(±)-{[7-(2-氟苯基)-5-甲基-2,3-二氢-1-苯并呋喃-2-基]甲基}甲胺、

(±)-{[7-(2-氯苯基)-5-甲基-2,3-二氢-1-苯并呋喃-2-基]甲基}甲胺、

(±)-{[7-(2-甲氧基苯基)-5-甲基-2,3-二氢-1-苯并呋喃-2-基]甲基}甲胺、

(±)-{[7-(2,3-二甲氧基苯基)-5-甲基-2,3-二氢-1-苯并呋喃-2-基]甲基}甲胺、

(±)-{[7-(2,4-二氯苯基)-5-甲基-2,3-二氢-1-苯并呋喃-2-基]甲基}甲胺、

(±)-{[7-(2,5-二氯苯基)-5-甲基-2,3-二氢-1-苯并呋喃-2-基]甲基}甲胺、

(+)-{[7-(2,5-二氯苯基)-5-甲基-2,3-二氢-1-苯并呋喃-2-基]甲基}甲胺、

(-)-{[7-(2,5-二氯苯基)-5-甲基-2,3-二氢-1-苯并呋喃-2-基]甲基}甲胺、

(±)-{[7-(2,6-二甲基苯基)-5-甲基-2,3-二氢-1-苯并呋喃-2-基]甲基}甲胺、

(±)-{[7-(2,6-二氯苯基)-5-甲基-2,3-二氢-1-苯并呋喃-2-基]甲基}甲胺、

(±)-{[7-(2-氟苯基)-5-甲氧基-2,3-二氢-1-苯并呋喃-2-基]甲基}甲胺、

(±)-{[7-(2-氯苯基)-5-甲氧基-2,3-二氢-1-苯并呋喃-2-基]甲基}甲胺、

(±)-{[7-(2-甲基苯基)-5-甲氧基-2,3-二氢-1-苯并呋喃-2-基]甲基}甲胺、

(±)-{[7-(2,3-二氟苯基)-5-甲氧基-2,3-二氢-1-苯并呋喃-2-基]甲基}甲胺、

(±)-{[7-(2,3-二氯苯基)-5-甲氧基-2,3-二氢-1-苯并呋喃-2-基]甲基}甲胺、

(±)-{[7-(2,3-二甲基苯基)-5-甲氧基-2,3-二氢-1-苯并呋喃-2-基]甲基}甲胺、

(±)-{[7-(2,4-二氟苯基)-5-甲氧基-2,3-二氢-1-苯并呋喃-2-基]甲基}甲胺、

(±)-{[7-(2,5-二氟苯基)-5-甲氧基-2,3-二氢-1-苯并呋喃-2-基]甲基}甲胺、

(±)-{[7-(2,5-二氯苯基)-5-甲氧基-2,3-二氢-1-苯并呋喃-2-基]甲基}甲胺、

(±)-{[7-(2,5-二甲基苯基)-5-甲氧基-2,3-二氢-1-苯并呋喃-2-基]甲基}甲胺、

(±)-{[7-(2,5-二甲氧基苯基)-5-甲氧基-2,3-二氢-1-苯并呋喃-2-基]甲基}甲胺、

(±)-{[7-(5-氯-2-甲氧基苯基)-5-甲氧基-2,3-二氢-1-苯并呋喃-2-基]甲基}甲胺、

(±)-{[7-(2,6-二甲基苯基)-5-甲氧基-2,3-二氢-1-苯并呋喃-2-基]甲基}甲胺、

(±)-N-甲基-1-[7-(2,3-二氟苯基)-5-(三氟甲基)-2,3-二氢-1-苯并呋喃-2-基]甲胺、

(±)-N-甲基-1-[7-(2,3-二氯苯基)-5-(三氟甲基)-2,3-二氢-1-苯并呋喃-2-基]甲胺、

(±)-N-甲基-1-[7-(2,4-二甲氧基苯基)-5-(三氟甲基)-2,3-二氢-1-苯并呋喃-2-基]甲胺、

(+){[7-(2,6-二氯苯基)-5-氟-2,3-二氢-1-苯并呋喃-2-基]甲基}甲胺、

(-){[7-(2,6-二氯苯基)-5-氟-2,3-二氢-1-苯并呋喃-2-基]甲基}甲胺、

(R)-[7-(2-氯苯基)-(5-氟-2,3-二氢-苯并呋喃-2-基甲基)]甲胺、

(R)-[7-(2,6-二氯苯基)-5-氟-2,3-二氢-苯并呋喃-2-基甲基]乙胺、

(R)-[7-(2,6-二氯苯基)-5-氟-2,3-二氢-苯并呋喃-2-基甲基]二甲胺、

{[(2R)-7-(5-氯-2-甲基苯基)-5-氟-2,3-二氢-1-苯并呋喃-2-基]甲基}胺、

{[(2R)-7-(4-氯-2-甲基苯基)-5-氟-2,3-二氢-1-苯并呋喃-2-基]甲基}胺、

(-)-{[7-(2,6-二氯苯基)-5-氟-2,3-二氢-1-苯并呋喃-2-基]甲基}胺、

(+)-{[7-(2,6-二氯苯基)-5-氟-2,3-二氢-1-苯并呋喃-2-基]甲基}胺、

(±)-{2-[6-氯-7-(2-氯苯基)-2,3-二氢-1-苯并呋喃-2-基]乙基}胺、

(±)-{2-[7-(2,6-二氯苯基)-5-氟-2,3-二氢-1-苯并呋喃-2-基]乙基}胺、

(±)-{2-[7-(2-甲氧基苯基)-5-甲氧基-2,3-二氢-1-苯并呋喃-2-基]乙基}胺、

(±)-{N-甲基-1-[(7-(2,4,6-三氯苯基)-2,3-二氢-1-苯并呋喃-2-基]甲胺、

(+)-{N-甲基-1-[(7-(2,4,6-三氯苯基)-2,3-二氢-1-苯并呋喃-2-基]甲胺、

(-)-{N-甲基-1-[(7-(2,4,6-三氯苯基)-2,3-二氢-1-苯并呋喃-2-基]甲胺、

(+)-{[7-(2,6-二甲基苯基)-5-氟-2,3-二氢-1-苯并呋喃-2-基]甲基}甲胺、

(-)-{[7-(2,6-二甲基苯基)-5-氟-2,3-二氢-1-苯并呋喃-2-基]甲基}甲胺、

(-)-{[7-(2,6-二甲基苯基)-5-甲氧基-2,3-二氢-1-苯并呋喃-2-基]甲基}甲胺、

(+)-{[7-(2,6-二甲基苯基)-5-甲氧基-2,3-二氢-1-苯并呋喃-2-基]甲基}甲胺、

(+)-{[5-氯-7-(2,5-二氯苯基)-2,3-二氢-1-苯并呋喃-2-基]甲基}甲胺、

(-)-{[5-氯-7-(2,5-二氯苯基)-2,3-二氢-1-苯并呋喃-2-基]甲基}甲胺、

(-)-{[5-氯-7-(2,6-二甲基苯基)-2,3-二氢-1-苯并呋喃-2-基]甲基}甲胺、

(+)-{[5-氯-7-(2,6-二甲基苯基)-2,3-二氢-1-苯并呋喃-2-基]甲基}甲胺、

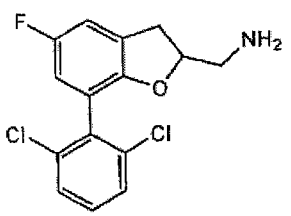
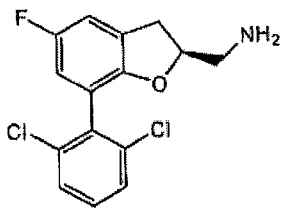
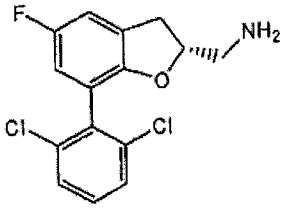
(+)-{[7-(2,3-二甲氧基苯基)-5-甲基-2,3-二氢-1-苯并呋喃-2-基]甲基}甲胺、

(-)-{[7-(2,3-二甲氧基苯基)-5-甲基-2,3-二氢-1-苯并呋喃-2-基]甲基}甲胺、

(-)-{[7-(2,3-二甲氧基苯基)-5-氟-2,3-二氢-1-苯并呋喃-2-基]甲基}甲胺或

(+)-{[7-(2,3-二甲氧基苯基)-5-氟-2,3-二氢-1-苯并呋喃-2-基]甲基}甲胺。

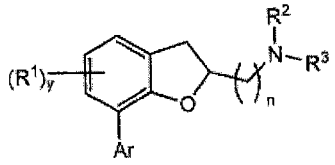
19. 根据权利要求 1 的组合物，其中所述式 I 化合物选自下式化合物或其药学上可接受的盐:

。

20. 组合物，该组合物包含:

(a) 式 I 化合物或其药学上可接受的盐:



I

其中:

n 是 1 或 2;

每个 R^2 和 R^3 独立地为氢、甲基、乙基、2-氟乙基、2,2-二氟乙基或环丙基;

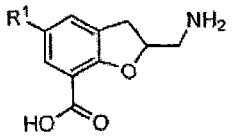
每个 R^1 独立地为氢、卤素、OH、低级烷基、低级卤代烷基、低级烷氧基、低级卤代烷氧基或 CN;

Ar 是噻吩基、呋喃基、吡啶基或苯基，其中 Ar 任选被一个或多个 R^X 基团取代;

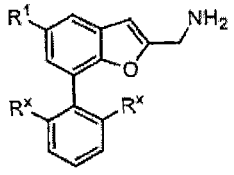
每个 R^X 独立地选自卤素、OH、低级烷基、低级卤代烷基、低级烷氧基、低级卤代烷氧基或 CN; 且

y 是 0-3; 和

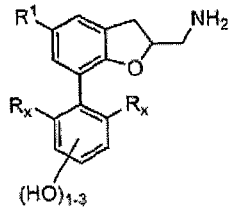
(b) 一个或多个选自下式的化合物或其药学上可接受的盐:



II',

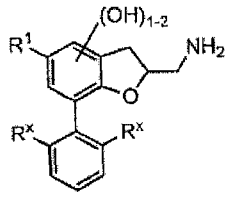


III',



IV',

或



V',

其中:

每个 R^1 独立地为氢、卤素、OH、低级烷基、低级卤代烷基、低级烷氧基、低级卤代烷氧基或 CN; 且

每个 R^X 独立地选自卤素、OH、低级烷基、低级卤代烷基、低级烷氧基、低级卤代烷氧基或 CN; 和

(c)至少一种药学上可接受的载体、赋形剂或稀释剂。

21. 权利要求 1-20 中任一项的组合物，该组合物还包含另外的药物，所述另外的药物选自抗精神病药、抗抑郁药、抗肥胖药、用于调节膀胱活性的药物、阿片拮抗剂、治疗 ADD 或 ADHD 的药物、认知改善药物、治疗性功能障碍的药物或止痛药。

22. 治疗患者疾病的方法，该方法包括给予患者治疗有效量的根据权利要求

1-21 中的任何一项的组合物，所述疾病选自至少下列疾病之一：精神疾病、焦虑症、双相情感障碍、抑郁症、月经前综合征(PMS)、月经前焦虑障碍(PMDD)、进食障碍、膀胱控制障碍、物质滥用或物质依赖、认知障碍、ADD 或 ADHD、冲动性疾病、成瘾性疾病、男性或女性性功能障碍、疼痛、晚期黄体期综合征、运动障碍、帕金森病、癫痫、偏头痛、慢性疲劳综合征、神经性厌食症、睡眠障碍、缄默症或一种或多种中枢神经系统缺陷。

23. 权利要求 22 的方法，其中所述精神疾病为精神分裂症、妄想型精神分裂症、错乱型精神分裂症、紧张型精神分裂症、未分化型精神分裂症、精神分裂症样疾病、分裂情感性精神病、妄想症、物质诱导的精神病和其它没有特别指出的精神病；L-DOPA-诱导的精神病；与阿尔茨海默氏痴呆有关的精神病；与帕金森病有关的精神病；与路易体有关的精神病。

24. 权利要求 22 的方法，其中所述疾病为双相情感障碍，并选自 I 型双相情感障碍、II 型双相情感障碍和循环情感障碍；双相躁狂、痴呆和有精神病特征的抑郁症，或双相抑郁和双相躁狂之间的循环。

25. 权利要求 22 的方法，其中所述抑郁症为重性抑郁障碍、季节性情感障碍、心境恶劣障碍、物质诱导的情绪障碍、其它没有特别指出的抑郁症、难治性抑郁症、重性抑郁发作。

26. 权利要求 25 的方法，该方法还包括给予患者抗抑郁药物，所述抗抑郁药物选自 5-羟色胺重摄取抑制剂(SRIs)、去甲肾上腺素重摄取抑制剂(NRIs)、5-羟色胺和去甲肾上腺素重摄取的抑制剂(SNRIs)、单胺氧化酶抑制剂(MAOIs)、单胺氧化酶的可逆抑制剂(RIMAs)、磷酸二酯酶-4(PDE4)抑制剂、促肾上腺皮质激素释放因子(CRF)拮抗剂、α-肾上腺素受体拮抗剂、三重摄取抑制剂、褪黑激素激动剂、上神经递质摄取阻滞剂(SNUBs)、肾上腺素能和特异性 5-羟色胺能抗抑郁药(NaSSAs)或物质 P/神经激肽受体拮抗剂。

27. 权利要求 22 的方法，其中所述认知障碍是学习障碍。

28. 权利要求 22 的方法，其中所述患者是进行肥胖治疗的患者。

29. 权利要求 22 的方法，其中所述患者是进行 ADD 或 ADHD 治疗的患者。

30. 权利要求 22 的方法，其中所述物质滥用或物质依赖中的物质为娱乐物质、有药理作用的物质、镇定剂、兴奋剂、镇静剂、违禁药物。

31. 权利要求 22 的方法，该方法还包括给予患者另外的药物，所述药物选自抗精神病药物、抗抑郁药物、抗肥胖药物、用于调节膀胱活性的药物、阿片拮抗剂、治疗 ADD 或 ADHD 的药物、认知改善药物、治疗性功能障碍的药物或止痛药。

32. 治疗患者精神分裂症的方法，该方法包括给予患者治疗有效量的根据权利要求 1-20 中任一项的组合物。

33. 治疗患者肥胖的方法，该方法包括给予患者治疗有效量的根据权利要求 1-20 中任一项的组合物。

34. 治疗患者双相情感障碍的方法，该方法包括给予患者治疗有效量的根据权利要求 1-20 中任一项的组合物。

35. 治疗患者抑郁症的方法，该方法包括给予患者治疗有效量的根据权利要求 1-20 中任一项的组合物。

二氢苯并呋喃衍生物及其用途

相关申请的交叉参考

本申请要求于2005年4月22日提交的美国临时专利申请序列号60/673996的优先权，将该临时专利申请的全部内容在此引入作为参考。

技术领域

本发明涉及5-HT_{2C}受体激动剂、制备它们的方法和它们的用途。

技术背景

精神分裂症影响约5百万人。目前，精神分裂症的最普遍治疗方法是当前的采用"非典型"抗精神病药的治疗，这类药对多巴胺(D_2)和5－羟色胺(5-HT_{2A})受体均有拮抗作用。相对于典型抗精神病药物而言，尽管有报道称非典型抗精神病药物在疗效和副作用方面有改善，但这些化合物似乎不能充分治疗精神分裂症的所有症状并且伴有疑似的副作用，如体重增加(Allison, D.B.等人，美国精神病学杂志(Am. J. Psychiatry), 156: 1686-1696, 1999; Masand, P. S., 药物治疗的专家观点(Exp. Opin. Pharmacother). I: 377-389, 2000; Whitaker, R., Spectrum Life Science. Decision Resources. 2:1-9, 2000)。

非典型抗精神病药也能以高亲和力与5-HT_{2C}受体结合，并具有5-HT_{2C}受体拮抗剂或者反向激动剂的作用。体重增加是与如氯氮平和奥氮平有关的非典型抗精神病药的疑似副作用，有人提出5-HT_{2C}拮抗作用与体重增加有关。相反，众所周知5-HT_{2C}受体的兴奋能够导致食物摄入减少和体重降低(Walsh 等人，精神药理学(Psychopharmacology) 124: 57-73, 1996; Cowen,P.J.等人，人类精神药理学(Human Psychopharmacology) 10: 385-391, 1995, Rosenzweig-Lipson, S.等人，ASPET abstract, 2000)。

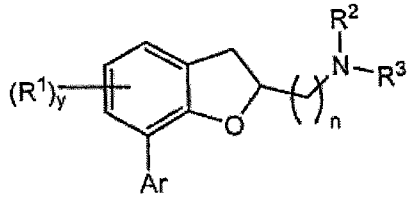
数条证据链都支持5-HT_{2C}受体激动或部分激动作用在治疗精神分裂症中起作用。研究表明5-HT_{2C}拮抗剂增加多巴胺的突触水平，因而在帕金森病的动物

模型中有效(Di Matteo, V.等人，神经药理学(Neuropharmacology) 37: 265-272, 1998; Fox, S. H.等人，实验神经病学(Experimental Neurology) 151: 35-49, 1998)。由于精神分裂症的阳性症状与多巴胺水平增加有关，因而与 5-HT_{2C} 拮抗剂作用相反的化合物，如 5-HT_{2C} 激动剂或部分激动剂，应当能降低突触多巴胺水平。最近的研究表明 5-HT_{2C} 激动剂能够降低前额叶皮层和伏隔核中的多巴胺水平(Millan, M. J.等人，神经药理学 37: 953-955, 1998; Di Matteo, V.等人，神经药理学 38: 1195-1205, 1999; Di Giovanni, G.等人，突触(Synapse) 35: 53-61, 2000)，这些脑部区域被认为能够介导药物(例如氯氮平)的抗精神病作用。相反，5-HT_{2C} 激动剂不降低纹状体中的多巴胺水平，该脑部区域与锥体外系副作用紧密相关。此外，最近的研究证明，5-HT_{2C} 激动剂降低腹侧背盖区(VTA)中的放电，但是在黑质中不产生相同的情况。在与黑质纹状体通路相关的中脑边缘通路中 5-HT_{2C} 激动剂的不同作用表明 5-HT_{2C} 激动剂具有边缘选择性，因而可能不会产生与典型抗精神病药物相关的锥体外系副作用。

发明内容

本发明涉及 5-HT_{2C} 激动剂及其用途。一方面，本发明涉及作为 5-HT_{2C} 受体激动剂或部分激动剂的二氢苯并呋喃烷胺衍生物。这些化合物可用于例如治疗如精神分裂症和精神分裂症伴随的心境障碍和认知损伤。在某一实施方案中，本发明的化合物几乎不导致与目前非典型抗精神病药相关的体重增加。本发明化合物也可用于治疗肥胖和其并存病(comorbidities)。

在某些实施方案中，本发明提供了组合物，该组合物包括: (a)式 I 化合物或其药学上可接受的盐:



I

其中:

n 为 1 或 2;

每个 R^2 和 R^3 独立地为氢、甲基、乙基、2-氟乙基、2,2-二氟乙基或环丙基;

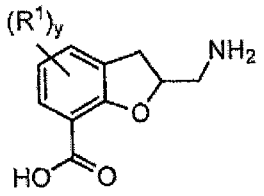
每个 R^1 独立地为氢、卤素、OH、低级烷基、低级卤代烷基、低级烷氧基、低级卤代烷氧基或 CN;

Ar 为苯基，其中 Ar 任选被一个或多个 R^X 基团取代;

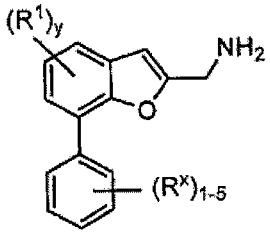
每个 R^X 独立地选自卤素、OH、低级烷基、低级卤代烷基、低级烷氧基、低级卤代烷氧基或 CN; 且

y 为 0-3; 和

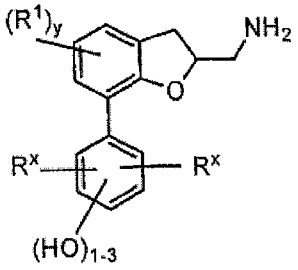
(b)一个或多个选自下式的化合物或其药学上可接受的盐:



II,

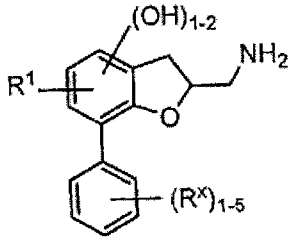


III,



IV,

或



V,

其中:

每个 y 为 0-3;

每个 R^1 独立地为氢、卤素、OH、低级烷基、低级卤代烷基、低级烷氧基、低级卤代烷氧基或 CN; 且

每个 R^X 独立地选自卤素、OH、低级烷基、低级卤代烷基、低级烷氧基、低级卤代烷氧基或 CN。

在某些其它实施方案中，本发明涉及治疗患有下述疾病的患者的方法，所述疾病为精神分裂症、精神分裂症样疾病、分裂情感性精神病、妄想症、物质诱导的精神病、L-DOPA-诱导的精神病、与阿尔茨海默氏痴呆有关的精神病、与帕金森病有关的精神病、与路易体有关的精神病、痴呆、记忆减退、与阿尔茨海默氏

病有关的智力减退、双相情感障碍、抑郁症、情绪发作、焦虑症、适应障碍、进食障碍、癫痫、睡眠障碍、偏头痛、性机能失调、药物滥用、酒精和其它药物(包括咖啡因和尼古丁)成瘾、胃肠道疾病、肥胖或者与创伤、中风或脊索损伤有关的中枢神经系统缺陷，该方法包括将治疗有效量的包含文中所述的式I化合物或其药学上可接受的盐的组合物给药至患者。

在其它的实施方案中，本发明涉及组合物，该组合物包含式I化合物或其药学上可接受的盐以及一种或多种药学上可接受的载体、赋形剂或稀释剂。

发明详述

1. 化合物和定义:

本发明涉及包含7-[芳基]-(1-苯并呋喃-2-基)烷基胺衍生物的组合物，所述的7-[芳基]-(1-苯并呋喃-2-基)烷基胺衍生物是脑5-羟色胺受体2C亚型的激动剂或部分激动剂。

文中使用的术语“低级烷基”是指具有最多至4个碳原子的烃链，优选1到3个碳原子，更优选1到2个碳原子。术语“烷基”包括但不限于直链或支链，如甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基或叔丁基。

文中使用的术语“烷氧基”是指-OR基团，其中R是低级烷基基团。

文中使用的术语“卤素”或“卤代”是指氯、溴、氟或碘。

术语“卤代烷基”，如文中使用的或作为如“卤代烷氧基”的基团的部分的，是指具有一个或多个卤素取代基的文中定义的烷基。在某一实施方案中，所述烷基上的每个氢原子都被卤素原子取代。这类卤代烷基包括-CF_3。这类卤代烷氧基包括-OCF_3。

文中使用的术语“有效量”和“治疗有效量”是指当给予患者时，至少可部分有效地治疗所述患者患有的病症的本发明组合物的量。这类病症包括但不限于精神分裂症、分裂情感性精神病、精神分裂症样疾病、L-DOPA-诱导的精神病、双相情感障碍、肥胖症、强迫症、抑郁症、惊恐病、睡眠障碍、进食障碍和癫痫。

术语“药学上可接受的盐”指用有机或无机酸处理式I化合物而得到的盐，所述有机或无机酸例如为乙酸、乳酸、柠檬酸、肉桂酸、酒石酸、琥珀酸、富马酸、马来酸、丙二酸、扁桃酸、苹果酸、草酸、丙酸、盐酸、氢溴酸、磷酸、硝

酸、硫酸、羟乙酸、丙酮酸、甲磺酸、乙磺酸、甲苯磺酸、水杨酸、苯甲酸或同样已知的可接受的酸。在某些实施方案中，本发明提供式I化合物的盐酸盐。

文中所用的术语“患者”指哺乳动物。在某些实施方案中，文中所用的术语“患者”指人类。

文中所用的术语“给药”指直接将化合物或组合物给药至患者，或者将化合物的前药衍生物或类似物给药至患者，该前药衍生物或类似物在患者体内生成相当量的活性化合物或物质。

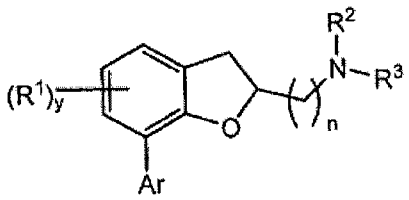
文中所用术语“治疗”指部分或完全减轻、抑制、预防、改善和/或缓解病症。

文中所用术语“患有”指患者被诊断或被怀疑带有的一种或多种病症。

2. 示例性化合物的描述:

在某些实施方案中，本发明涉及组合物，该组合物含有:

(a) 式I化合物或其药学上可接受的盐:



I

其中:

n是1或2;

每个R^2和R^3独立地为氢、甲基、乙基、2-氟乙基、2,2-二氟乙基或环丙基;

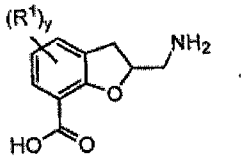
每个R^1独立地为氢、卤素、OH、低级烷基、低级卤代烷基、低级烷氧基、低级卤代烷氧基或CN;

Ar是苯基，其中Ar任选被一个或多个R^X基团取代;

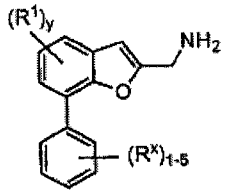
每个R^X独立地选自卤素、OH、低级烷基、低级卤代烷基、低级烷氧基、低级卤代烷氧基或CN; 且

y是0-3; 和

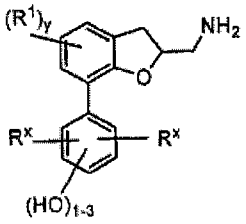
(b) 一个或多个选自下式的化合物或其药学上可接受的盐:



II,

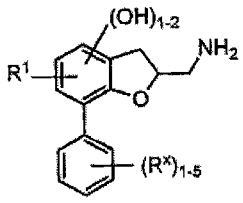


III,



IV,

或



V,

其中:

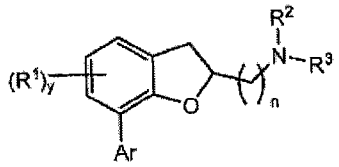
每个 y 是 0-3;

每个 R^1 独立地为氢、卤素、OH、低级烷基、低级卤代烷基、低级烷氧基、低级卤代烷氧基或 CN; 且

每个 R^X 独立地选自卤素、OH、低级烷基、低级卤代烷基、低级烷氧基、低级卤代烷氧基或 CN。

在其它实施方案中，本发明提供组合物，该组合物包含:

(a) 式 I 化合物或其药学上可接受的盐:



I

其中:

n 是 1 或 2;

每个 R^2 和 R^3 独立地为氢、甲基、乙基、2-氟乙基、2,2-二氟乙基或环丙基;

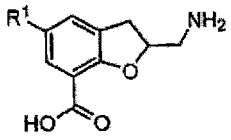
每个 R^1 独立地为氢、卤素、OH、低级烷基、低级卤代烷基、低级烷氧基、低级卤代烷氧基或 CN;

Ar 是苯基，其中 Ar 任选被一个或多个 R^X 基团任选取代;

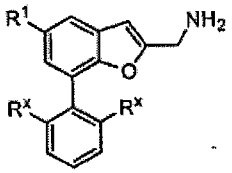
每个 R^X 独立地选自卤素、OH、低级烷基、低级卤代烷基、低级烷氧基、低级卤代烷氧基或 CN; 且

y 是 0-3; 和

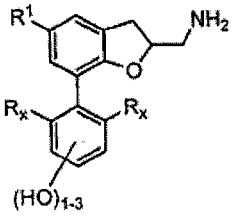
(b) 一个或多个选自下式的化合物或其药学上可接受的盐:



II',

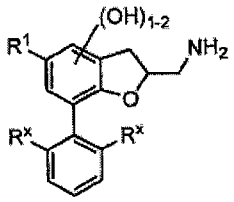


III',



IV',

或



V',

其中:

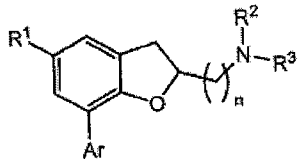
每个 R^1 独立地为氢、卤素、OH、低级烷基、低级卤代烷基、低级烷氧基、低级卤代烷氧基或 CN; 且

每个 R^X 独立地选自卤素、OH、低级烷基、低级卤代烷基、低级烷氧基、低级卤代烷氧基或 CN。

如上面一般所定义，式 I 的 R^2 和 R^3 基团各自独立地为氢、甲基、乙基、2-氟乙基、2,2-二氟乙基或环丙基。在某些实施方案中，式 I 的 R^2 和 R^3 基团中的一个为氢，而式 I 的 R^2 和 R^3 基团中的另一个为氢、甲基、乙基、2-氟乙基、2,2-二氟乙基或环丙基。在其它实施方案中，式 I 的 R^2 和 R^3 基团都不是氢。在另外其它实施方案中，式 I 的 R^2 和 R^3 基团都是氢。

如上面一般所定义，式 I 的 R^1 独立地为氢、卤素、OH、低级烷基、低级烷氧基、三氟甲基、三氟甲氧基或 CN。在某些实施方案中，y 是 0。在其它实施方案中，至少一个式 I 的 R^1 基团为卤素。在另外其它实施方案中，y 是 1 且 R^1 是卤素。

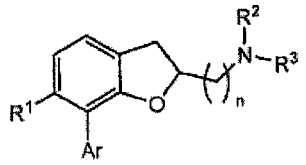
根据另一实施方案，y 是 1 且 R^1 在式 I 的二氢苯并呋喃环的 5-位上，如此形成式 Ia 化合物或其药学上可接受的盐:



Ia

其中，R^1、R^2、R^3、Ar 和 n 中的每一个如上面对式 I 化合物以及所述的类或亚类中所定义的。

根据另一实施方案，y 是 1 且 R^1 在式 I 的二氢苯并呋喃环的 6-位上，如此形成式 Ia'化合物或其药学上可接受的盐:



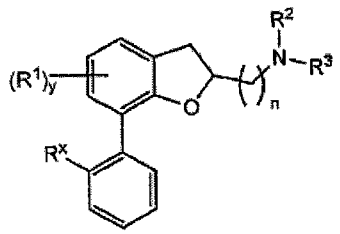
Ia'

其中，R^1、R^2、R^3、Ar 和 n 中的每一个如上面对式 I 化合物以及所述的类或亚类中所定义的。

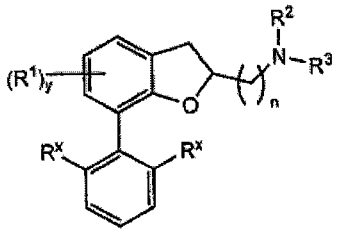
如上面一般所定义，式 I 中的 Ar 基团是苯基，其中 Ar 任选被一个或多个取代基取代，所述取代基独立地选自卤素、OH、低级烷基、低级烷氧基、卤代烷基、卤代烷氧基或 CN。在某些实施方案中，式 I 中的 Ar 基团是未取代的苯基。在其它实施方案中，式 I 中的 Ar 基团是在邻位上至少有一个取代基的苯基。在其它实施方案中，式 I 中的 Ar 基团是在邻位上至少有一个取代基的苯基，所述取代基选自卤素、低级烷基、低级烷氧基或三氟甲基。根据本发明的另一方面，本发明提供了式 I 化合物，其中 Ar 是在邻位和间位二取代的苯基，其中取代基独立地选自卤素、低级烷基或低级烷氧基。本发明的另一个方面提供了式 I 化合物，其中 Ar 是在邻位和对位二取代的苯基，其中取代基独立地选自卤素、低级烷基或低级烷氧基。在其它实施方案中，本发明提供了式 I 化合物，其中 Ar 是在邻位二取代的苯基，其中取代基独立地选自卤素、低级烷基或低级烷氧基。式 I 的 Ar 基团的苯基基团上的示例性取代基包括 OMe、氟、氯、甲基和三氟甲基。

在某些实施方案中，本发明提供了式 Ia'化合物，其中 Ar 是在邻位有一个选自卤素、低级烷基、低级烷氧基或三氟甲基的取代基的苯基。

根据一个实施方案，Ar 是在邻位被一个 R^X 取代基取代的苯基，从而形成式 Ib 化合物或其药学上可接受的盐，或者是两个邻位被 R^X 取代基取代的苯基，从而形成式 Ic 化合物或其药学上可接受的盐:



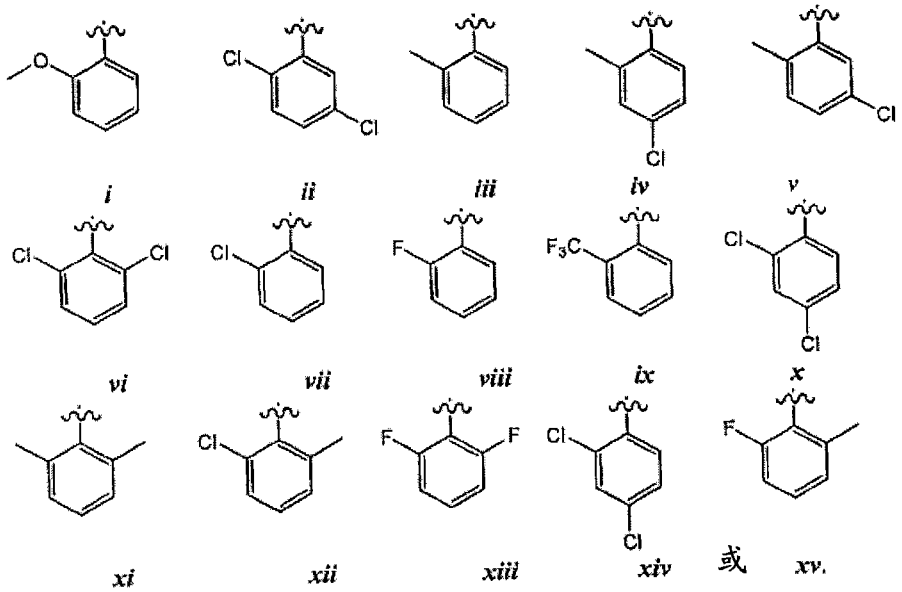
Ib



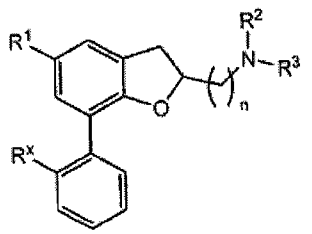
Ic

其中，R^1、R^2、R^3、R^X、y 和 n 中的每一个如上面对式 I 化合物以及所述的类或亚类中所定义的。

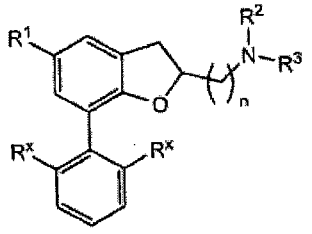
在某些实施方案中，式 I 的 Ar 基团选自下列基团:



根据另一实施方案，本发明提供了一种如上一般定义的组合物，该组合物包含式 Id 或 Ie 化合物或其药学上可接受的盐:



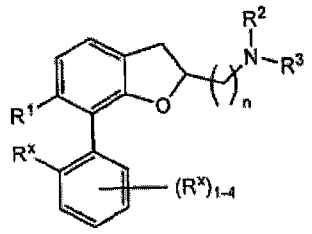
Id



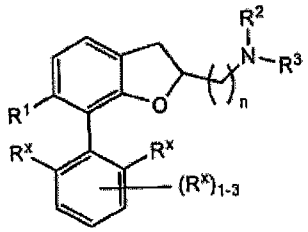
Ie

其中，R^1、R^2、R^3、R^X、y 和 n 中的每一个如上面对式 I 化合物以及所述的类或亚类中所定义的。

根据另一实施方案，本发明提供了式 If 或 Ig 化合物或其药学上可接受的盐:



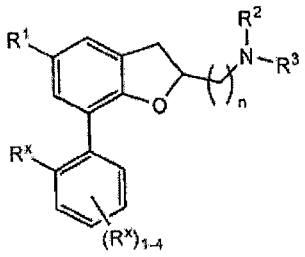
If



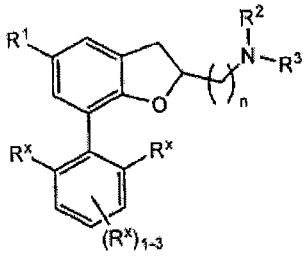
Ig

其中，R^1、R^2、R^3、R^X和n中的每一个如上面对式I化合物以及所述的类或亚类中所定义的。

在某些实施方案中，本发明提供了式Ih或Ii化合物或其药学上可接受的盐:



Ih

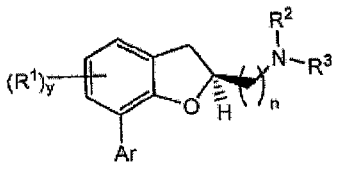


Ii

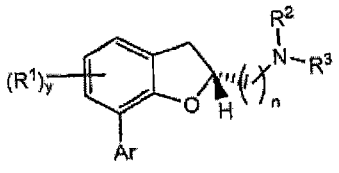
其中，R^1、R^2、R^3、R^X和n中的每一个如上面对式I化合物以及所述的类或亚类中所定义的。

本发明的化合物包含不对称碳原子，因此会产生立体异构体，包括对映异构体和非对映异构体。因此，预期本发明还涉及所有这些立体异构体以及立体异构体的混合物。在整个本申请中，当没有指明不对称中心的绝对构型时，本发明的产物的名称将包括单独的立体异构体及立体异构体的混合物。在本发明的某些实施方案中，优选具有(R)绝对构型的化合物。

在某些实施方案中，本发明提供了如上一般定义的组合物，该组合物包含式VIa或VIb化合物或其药学上可接受的盐:



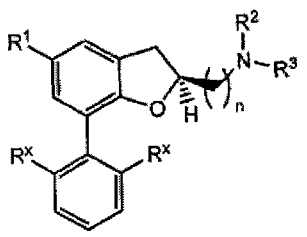
VIa



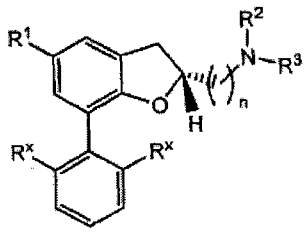
VIb

其中，R^1、R^2、R^3、R^4、Ar、y 和 n 中的每一个如上面对式 I 化合物以及所述的类或亚类中所定义的。

根据另一实施方案，本发明提供了如上一般定义的组合物，该组合物包含式 VIc 或 VId 化合物或其药学上可接受的盐:



VIa

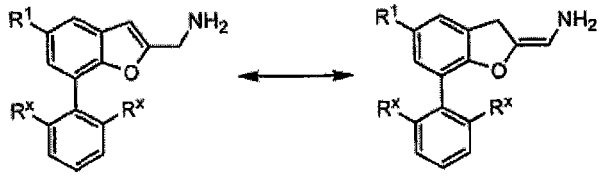


VIb

其中，R^1、R^2、R^3、R^4、Ar、y 和 n 中的每一个如上面对式 I 化合物以及所述的类或亚类中所定义的。

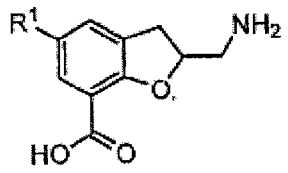
当优选一种对映异构体时，在一些实施方案中，可以以基本不含它的相应的对映异构体的形式提供该优选的对映异构体。因此，一种基本上不含相应的对映异构体的对映异构体指通过分离技术分离或者制备的不含相应的对映异构体的化合物。如文中所用，“基本上不含”指化合物主要由占据绝大比例的一种对映异构体构成。在某些实施方案中，该化合物由至少约 90%(重量)的优选对映异构体构成。在本发明的其它实施方案中，该化合物由至少约 99%(重量)的优选对映异构体构成。通过本领域技术人员公知的任何方法，可以从外消旋混合物中分离出优选的对映异构体，所述方法包括手性高效液相色谱(HPLC)及手性盐的形成或结晶，或者可以通过文中所述的方法制备优选对映异构体。参见，例如 Jacques 等人，对映体、外消旋物和拆分(Enantiomers, Racemates and Resolutions) (Wiley Interscience, New York, 1981); Wilen, S. H.等人，四面体(Tetrahedron) 33:2725 (1977); Eliel, E.L. 碳化合物的立体化学(Stereochemistry of Carbon Compounds) (McGraw-Hill, NY, 1962); Wilen, S.H. 拆分试剂表和光学拆分(Tables of Resolving Agents and Optical Resolutions) 第 268 页(E.L. Eliel, Ed., Univ. of Notre Dame Press, Notre Dame, IN 1972)。

另外应当理解，本发明的化合物可能存在互变异构体。因此，本发明化合物的所有互变异构体都在本发明的范围内。例如，式 III 化合物可能以如下所示的互变异构体形式中的一种形式存在:

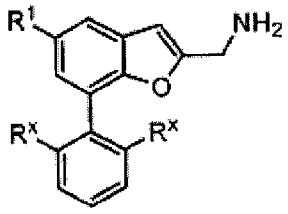


另外应当理解，本发明的化合物可能存在阻转异构体。因此，本发明包括如上定义的及文中所述的类和亚类中的式I化合物的阻转异构形式。

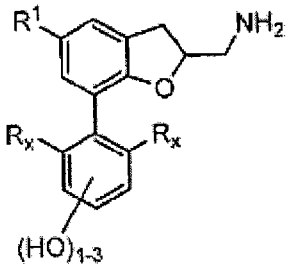
如上面一般所定义，本发明组合物包含一种或多种选自下式的化合物或其药学上可接受的盐:



II,

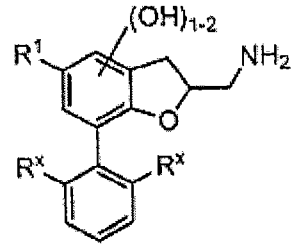


III,



IV,

或



V,

其中:

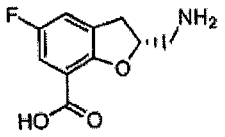
每个R^1独立地为氢、卤素、OH、低级烷基、低级卤代烷基、低级烷氧基、低级卤代烷氧基或CN; 且

每个R^X独立地选自卤素、OH、低级烷基、低级卤代烷基、低级烷氧基、低级卤代烷氧基或CN。

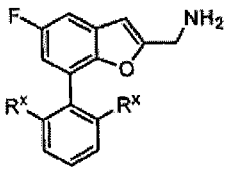
在某些实施方案中，式II、III、IV和V的每个R^1独立地为卤素。

在其它实施方案中，式II、III、IV和V的每个R^X独立地为卤素或甲基。根据另一实施方案，本发明还提供任何式II、III、IV或V的化合物，其中每个R^1为氟且每个R^X为氯。

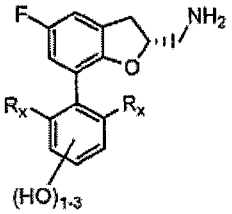
本发明另一方面还提供组合物，该组合物包含如上定义的并在文中所述的类和亚类中的式I化合物和任何式IIa、IIIa、IVa或Va的化合物或其药学上可接受的盐:



IIa,

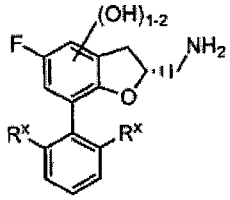


IIIa,



IVa,

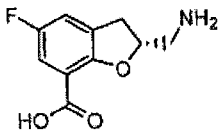
或



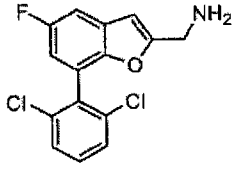
Va,

其中，每个 R^X 如上和在文中所述的类或亚类中所定义。

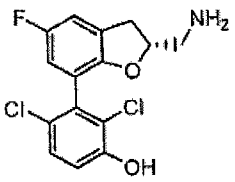
根据本发明的另一个方面，本发明提供了组合物，该组合物包含如上定义的并在文中所述的类和亚类中的式 I 化合物和任何式 IIa、IIIb、IVb 或 Vb 的化合物或其药学上可接受的盐:



IIa,

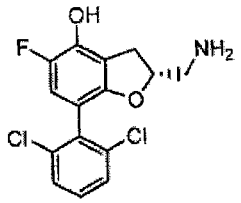


IIIb,



IVb,

或



Vb,

。

式 I 的示例性化合物如下面表 1 中所述。

表 1: 式 I 的示例性化合物

(±)-1-{7-[3,5-双(三氟甲基)苯基]-2,3-二氢-1-苯并呋喃-2-基}甲胺、

(±)-1-[7-(3-氯-4-氟苯基)-2,3-二氢-1-苯并呋喃-2-基]甲胺、

(±)-1-[7-(3,5-二氯苯基)-2,3-二氢-1-苯并呋喃-2-基]甲胺、

(±)-1-(7-苯基-2,3-二氢-1-苯并呋喃-2-基)甲胺、

(+)-1-(7-苯基-2,3-二氢-1-苯并呋喃-2-基)甲胺、

(-)-1-(7-苯基-2,3-二氢-1-苯并呋喃-2-基)甲胺、

(±)-1-[7-(3-甲基苯基)-2,3-二氢-1-苯并呋喃-2-基]甲胺、

(+)-1-[7-(3-甲基苯基)-2,3-二氢-1-苯并呋喃-2-基]甲胺、

(-)-1-[7-(3-甲基苯基)-2,3-二氢-1-苯并呋喃-2-基]甲胺、

(±)-1-(7-噻吩-3-基-2,3-二氢-1-苯并呋喃-2-基)甲胺、

(+)-1-(7-噻吩-3-基-2,3-二氢-1-苯并呋喃-2-基)甲胺、

(-)-1-(7-噻吩-3-基-2,3-二氢-1-苯并呋喃-2-基)甲胺、

(±)-1-[7-(2-甲基苯基)-2,3-二氢-1-苯并呋喃-2-基]甲胺、

(+)-1-[7-(2-甲基苯基)-2,3-二氢-1-苯并呋喃-2-基]甲胺、

(-)-1-[7-(2-甲基苯基)-2,3-二氢-1-苯并呋喃-2-基]甲胺、

(±)-1-[7-(2-氟苯基)-2,3-二氢-1-苯并呋喃-2-基]甲胺、

(+)-1-[7-(2-氟苯基)-2,3-二氢-1-苯并呋喃-2-基]甲胺、

(-)-1-[7-(2-氟苯基)-2,3-二氢-1-苯并呋喃-2-基]甲胺、

(±)-1-{7-[2-(三氟甲基)苯基]-2,3-二氢-1-苯并呋喃-2-基}甲胺、

(-)-1-{7-[2-(三氟甲基)苯基]-2,3-二氢-1-苯并呋喃-2-基}甲胺、

(+)-1-{7-[2-(三氟甲基)苯基]-2,3-二氢-1-苯并呋喃-2-基}甲胺、

(±)-1-[7-(2,6-二甲基苯基)-2,3-二氢-1-苯并呋喃-2-基]甲胺、

(-)-1-[7-(2,6-二甲基苯基)-2,3-二氢-1-苯并呋喃-2-基]甲胺、

(+)-1-[7-(2,6-二甲基苯基)-2,3-二氢-1-苯并呋喃-2-基]甲胺、

(±)-1-[7-(2-甲氧基苯基)-2,3-二氢-1-苯并呋喃-2-基]甲胺、

(±)-1-[7-(2-氯苯基)-2,3-二氢-1-苯并呋喃-2-基]甲胺、

(±)-1-[7-(3-氟苯基)-2,3-二氢-1-苯并呋喃-2-基]甲胺、

(±)-1-[7-(3-氯苯基)-2,3-二氢-1-苯并呋喃-2-基]甲胺、

(+)-1-[7-(3-氯苯基)-2,3-二氢-1-苯并呋喃-2-基]甲胺、

(-)-1-[7-(3-氯苯基)-2,3-二氢-1-苯并呋喃-2-基]甲胺、

(±)-1-[7-(3-甲氧基苯基)-2,3-二氢-1-苯并呋喃-2-基]甲胺、

(±)-1-{7-[3-(三氟甲基)苯基]-2,3-二氢-1-苯并呋喃-2-基}甲胺、

(±)-1-[7-(4-甲基苯基)-2,3-二氢-1-苯并呋喃-2-基]甲胺、

(+)-1-[7-(4-甲基苯基)-2,3-二氢-1-苯并呋喃-2-基]甲胺、

(-)-1-[7-(4-甲基苯基)-2,3-二氢-1-苯并呋喃-2-基]甲胺、

(±)-1-[7-(4-氟苯基)-2,3-二氢-1-苯并呋喃-2-基]甲胺、

(+)-1-[7-(4-氟苯基)-2,3-二氢-1-苯并呋喃-2-基]甲胺、

(-)-1-[7-(4-氟苯基)-2,3-二氢-1-苯并呋喃-2-基]甲胺、

(±)-1-[7-(4-氯苯基)-2,3-二氢-1-苯并呋喃-2-基]甲胺、

(+)-1-[7-(4-氯苯基)-2,3-二氢-1-苯并呋喃-2-基]甲胺、

(-)-1-[7-(4-氯苯基)-2,3-二氢-1-苯并呋喃-2-基]甲胺、

(±)-1-[7-(4-甲氧基苯基)-2,3-二氢-1-苯并呋喃-2-基]甲胺、

(+)-1-[7-(4-甲氧基苯基)-2,3-二氢-1-苯并呋喃-2-基]甲胺、

(-)-1-[7-(4-甲氧基苯基)-2,3-二氢-1-苯并呋喃-2-基]甲胺、

(±)-1-{7-[4-(三氟甲基)苯基]-2,3-二氢-1-苯并呋喃-2-基}甲胺、

(±)-1-[7-(2,4-二氯苯基)-2,3-二氢-1-苯并呋喃-2-基]甲胺、

(±)-1-(5-氯-7-苯基-2,3-二氢-1-苯并呋喃-2-基)甲胺、

(+)-1-(5-氯-7-苯基-2,3-二氢-1-苯并呋喃-2-基)甲胺、

(-)-1-(5-氯-7-苯基-2,3-二氢-1-苯并呋喃-2-基)甲胺、

(±)-1-[5-氯-7-(2-氯苯基)-2,3-二氢-1-苯并呋喃-2-基]甲胺、

(±)-1-[5-氯-7-(3-甲基苯基)-2,3-二氢-1-苯并呋喃-2-基]甲胺、

(±)-1-[5-氯-7-(3-氯苯基)-2,3-二氢-1-苯并呋喃-2-基]甲胺、

(±)-(5-氯-7-噻吩-3-基-2,3-二氢-1-苯并呋喃-2-基)甲胺、

(-)-(5-氯-7-噻吩-3-基-2,3-二氢-1-苯并呋喃-2-基)甲胺、

(+)-(5-氯-7-噻吩-3-基-2,3-二氢-1-苯并呋喃-2-基)甲胺、

(+)-*N*-[(5-氯-7-噻吩-3-基-2,3-二氢-1-苯并呋喃-2-基)甲基]-*N*-甲胺、

(-)-*N*-[(5-氯-7-噻吩-3-基-2,3-二氢-1-苯并呋喃-2-基)甲基]-*N*-甲胺、

(±)-1-[5-氯-7-(2-甲基苯基)-2,3-二氢-1-苯并呋喃-2-基]甲胺、

(+)-1-[5-氯-7-(2-甲基苯基)-2,3-二氢-1-苯并呋喃-2-基]甲胺、

(-)-1-[5-氯-7-(2-甲基苯基)-2,3-二氢-1-苯并呋喃-2-基]甲胺、

(±)-1-(4-氟-7-苯基-2,3-二氢-1-苯并呋喃-2-基)甲胺、

(±)-1-[4-氟-7-(2-甲基苯基)-2,3-二氢-1-苯并呋喃-2-基]甲胺、

(±)-1-[7-(2-氯苯基)-5-氟-2,3-二氢-1-苯并呋喃-2-基]甲胺、

(+)-1-[7-(2-氯苯基)-5-氟-2,3-二氢-1-苯并呋喃-2-基]甲胺、

(-)-1-[7-(2-氯苯基)-5-氟-2,3-二氢-1-苯并呋喃-2-基]甲胺、

(±)-1-(5-氟-7-苯基-2,3-二氢-1-苯并呋喃-2-基)甲胺、

(±)-1-[5-氟-7-(2-甲基苯基)-2,3-二氢-1-苯并呋喃-2-基]甲胺、

(+)-1-[5-氟-7-(2-甲基苯基)-2,3-二氢-1-苯并呋喃-2-基]甲胺、

(-)-1-[5-氟-7-(2-甲基苯基)-2,3-二氢-1-苯并呋喃-2-基]甲胺、

(±)-1-[5-氟-7-(2-氟苯基)-2,3-二氢-1-苯并呋喃-2-基]甲胺、

(±)-1-{5-氟-7-[2-(三氟甲基)苯基]-2,3-二氢-1-苯并呋喃-2-基}甲胺、

(±)-(4,5-二氟-7-苯基-2,3-二氢-1-苯并呋喃-2-基)甲胺、

(±)-1-[4,5-二氟-7-(2-甲基苯基)-2,3-二氢-1-苯并呋喃-2-基]甲胺、

(±)-1-(5-氯-2-甲基-7-苯基-2,3-二氢-1-苯并呋喃-2-基)甲胺、

(±)-(5-氯-2-甲基-7-噻吩-3-基-2,3-二氢-1-苯并呋喃-2-基)甲胺、

(±)-(5-氯-2-甲基-7-噻吩-2-基-2,3-二氢-1-苯并呋喃-2-基)甲胺、

(+)-1-[7-(2-甲氧基苯基)-2,3-二氢-1-苯并呋喃-2-基]甲胺、

(-)-1-[7-(2-氯苯基)-2,3-二氢-1-苯并呋喃-2-基]甲胺、

(+)-1-[7-(2-氯苯基)-2,3-二氢-1-苯并呋喃-2-基]甲胺、

(+)-1-[7-(3-氟苯基)-2,3-二氢-1-苯并呋喃-2-基]甲胺、

(-)-1-[7-(3-氟苯基)-2,3-二氢-1-苯并呋喃-2-基]甲胺、

(+)-1-[7-(3-甲氧基苯基)-2,3-二氢-1-苯并呋喃-2-基]甲胺、

(-)-1-[7-(3-甲氧基苯基)-2,3-二氢-1-苯并呋喃-2-基]甲胺、

(-)-1-{7-[3-(三氟甲基)苯基]-2,3-二氢-1-苯并呋喃-2-基}甲胺、

(+)-1-{7-[3-(三氟甲基)苯基]-2,3-二氢-1-苯并呋喃-2-基}甲胺、

(+)-1-{7-[4-(三氟甲基)苯基]-2,3-二氢-1-苯并呋喃-2-基}甲胺、

(-)-1-{7-[4-(三氟甲基)苯基]-2,3-二氢-1-苯并呋喃-2-基}甲胺、

(±)-1-[7-(2,6-二氟苯基)-2,3-二氢-1-苯并呋喃-2-基]甲胺、

(±)-1-[7-(2,6-二氯苯基)-2,3-二氢-1-苯并呋喃-2-基]甲胺、

(-)-1-[7-(2,6-二氯苯基)-2,3-二氢-1-苯并呋喃-2-基]甲胺、

(+)-1-[7-(2,6-二氯苯基)-2,3-二氢-1-苯并呋喃-2-基]甲胺、

(±)-1-[7-(2,4-二甲氧基苯基)-2,3-二氢-1-苯并呋喃-2-基]甲胺、

(-)-1-[7-(2,4-二甲氧基苯基)-2,3-二氢-1-苯并呋喃-2-基]甲胺、

(+)-1-[7-(2,4-二甲氧基苯基)-2,3-二氢-1-苯并呋喃-2-基]甲胺、

(±)-1-[7-(2,4-二氟苯基)-2,3-二氢-1-苯并呋喃-2-基]甲胺、

(+)-1-[7-(2,4-二氟苯基)-2,3-二氢-1-苯并呋喃-2-基]甲胺、

(-)-1-[7-(2,4-二氟苯基)-2,3-二氢-1-苯并呋喃-2-基]甲胺、

(-)-1-[7-(2,4-二氯苯基)-2,3-二氢-1-苯并呋喃-2-基]甲胺、

(+)-1-[7-(2,4-二氯苯基)-2,3-二氢-1-苯并呋喃-2-基]甲胺、

(-)-1-{5-氟-7-[2-(三氟甲基)苯基]-2,3-二氢-1-苯并呋喃-2-基}甲胺、

(+)-1-{5-氟-7-[2-(三氟甲基)苯基]-2,3-二氢-1-苯并呋喃-2-基}甲胺、

(±)-1-[7-(2,3-二甲基苯基)-2,3-二氢-1-苯并呋喃-2-基]甲胺、

(±)-{[7-(2,3-二甲氧基苯基)-2,3-二氢-1-苯并呋喃-2-基]甲基}胺、

(-)-{[7-(2,3-二甲氧基苯基)-2,3-二氢-1-苯并呋喃-2-基]甲基}胺、

(+)-{[7-(2,3-二甲氧基苯基)-2,3-二氢-1-苯并呋喃-2-基]甲基}胺、

(+)-{[7-(4-氯-2-甲基苯基)-2,3-二氢-1-苯并呋喃-2-基]甲基}胺、

(-)-{[7-(4-氯-2-甲基苯基)-2,3-二氢-1-苯并呋喃-2-基]甲基}胺、

(±)-{[7-(2,3-二氟苯基)-2,3-二氢-1-苯并呋喃-2-基]甲基}胺、

(±)-{[7-(2,5-二甲基苯基)-2,3-二氢-1-苯并呋喃-2-基]甲基}胺、

(±)-{[7-(2,5-二甲氧基苯基)-2,3-二氢-1-苯并呋喃-2-基]甲基}胺、

(±)-{[7-(2,5-二氯苯基)-2,3-二氢-1-苯并呋喃-2-基]甲基}胺、

(+)-{[7-(2,5-二氯苯基)-2,3-二氢-1-苯并呋喃-2-基]甲基}胺、

(-)-{[7-(2,5-二氯苯基)-2,3-二氢-1-苯并呋喃-2-基]甲基}胺、

(±)-{[7-(2,4,6-三氯苯基)-2,3-二氢-1-苯并呋喃-2-基]甲基}胺、

(±)-{[7-(4-氯-2-甲基苯基)-2,3-二氢-1-苯并呋喃-2-基]甲基}胺、

(±)-{[7-(5-氯-2-甲基苯基)-2,3-二氢-1-苯并呋喃-2-基]甲基}胺、

(±)-{[7-(5-氯-2-甲氧基苯基)-2,3-二氢-1-苯并呋喃-2-基]甲基}胺、

(±)-[(7-吡啶-3-基-2,3-二氢-1-苯并呋喃-2-基)甲基]胺、

(+)-[(7-吡啶-3-基-2,3-二氢-1-苯并呋喃-2-基)甲基]胺、

(-)-[(7-吡啶-3-基-2,3-二氢-1-苯并呋喃-2-基)甲基]胺、

(±)-{[5-氟-7-(2-甲氧基苯基)-2,3-二氢-1-苯并呋喃-2-基]甲基}胺、

(±)-{[5-氟-7-(3-氟苯基)-2,3-二氢-1-苯并呋喃-2-基]甲基}胺、

(±)-{[5-氟-7-(3-甲氧基苯基)-2,3-二氢-1-苯并呋喃-2-基]甲基}胺、

(±)-{[5-氟-7-(3-甲基苯基)-2,3-二氢-1-苯并呋喃-2-基]甲基}胺、

(±)-{[5-氟-7-(4-氟苯基)-2,3-二氢-1-苯并呋喃-2-基]甲基}胺、

(±)-{[5-氟-7-(4-氯苯基)-2,3-二氢-1-苯并呋喃-2-基]甲基}胺、

(±)-{[5-氟-7-(4-甲基苯基)-2,3-二氢-1-苯并呋喃-2-基]甲基}胺、

(±)-{[5-氟-7-(4-甲氧基苯基)-2,3-二氢-1-苯并呋喃-2-基]甲基}胺、

(±)-[(5-氟-7-噻吩-3-基-2,3-二氢-1-苯并呋喃-2-基)甲基]胺、

(±)-{[5-氟-7-(3-呋喃基)-2,3-二氢-1-苯并呋喃-2-基]甲基}胺、

(±)-[(5-氟-7-吡啶-2-基-2,3-二氢-1-苯并呋喃-2-基)甲基]胺、

(±)-[(5-氟-7-吡啶-3-基-2,3-二氢-1-苯并呋喃-2-基)甲基]胺、

(-)-[(5-氟-7-吡啶-3-基-2,3-二氢-1-苯并呋喃-2-基)甲基]胺、

(+)-[(5-氟-7-吡啶-3-基-2,3-二氢-1-苯并呋喃-2-基)甲基]胺、

(±)-[(5-氟-7-吡啶-4-基-2,3-二氢-1-苯并呋喃-2-基)甲基]胺、

(±)-[(5-氟-7-嘧啶-5-基-2,3-二氢-1-苯并呋喃-2-基)甲基]胺、

(±)-{[7-(2,3-二氯苯基)-5-氟-2,3-二氢-1-苯并呋喃-2-基]甲基}胺、

(±)-{[7-(2,3-二甲氧基苯基)-5-氟-2,3-二氢-1-苯并呋喃-2-基]甲基}胺、

(-)-{[7-(2,3-二甲氧基苯基)-5-氟-2,3-二氢-1-苯并呋喃-2-基]甲基}胺、

(+)-{[7-(2,3-二甲氧基苯基)-5-氟-2,3-二氢-1-苯并呋喃-2-基]甲基}胺、

(±)-{[7-(2,4-二氟苯基)-5-氟-2,3-二氢-1-苯并呋喃-2-基]甲基}胺、

(±)-{[7-(2,4-二氯苯基)-5-氟-2,3-二氢-1-苯并呋喃-2-基]甲基}胺、

(-)-{[5-氟-7-(2,4-二氯苯基)-2,3-二氢-1-苯并呋喃-2-基]甲基}胺、

(+)-{[5-氟-7-(2,4-二氯苯基)-2,3-二氢-1-苯并呋喃-2-基]甲基}胺、

(±)-{[7-(2,4-二甲氧基苯基)-5-氟-2,3-二氢-1-苯并呋喃-2-基]甲基}胺、

(±)-{[7-(2,5-二氟苯基)-5-氟-2,3-二氢-1-苯并呋喃-2-基]甲基}胺、

(±)-{[7-(2,5-二氯苯基)-5-氟-2,3-二氢-1-苯并呋喃-2-基]甲基}胺、

(±)-{[7-(2,5-二甲基苯基)-5-氟-2,3-二氢-1-苯并呋喃-2-基]甲基}胺、

(±)-{[7-(2,5-二甲氧基苯基)-5-氟-2,3-二氢-1-苯并呋喃-2-基]甲基}胺、

(±)-{[5-氟-7-(5-甲氧基-2-甲基苯基)-2,3-二氢-1-苯并呋喃-2-基]甲基}胺、

(±)-{[5-氟-7-(2-甲氧基-5-甲基苯基)-2,3-二氢-1-苯并呋喃-2-基]甲基}胺、

(±)-{[7-(2,6-二氟苯基)-5-氟-2,3-二氢-1-苯并呋喃-2-基]甲基}胺、

(±)-{[7-(2,6-二甲基苯基)-5-氟-2,3-二氢-1-苯并呋喃-2-基]甲基}胺、

(+)-{[7-(2,6-二甲基苯基)-5-氟-2,3-二氢-1-苯并呋喃-2-基]甲基}胺、

(-)-{[7-(2,6-二甲基苯基)-5-氟-2,3-二氢-1-苯并呋喃-2-基]甲基}胺、

(±)-{[7-(2,6-二氯苯基)-5-氟-2,3-二氢-1-苯并呋喃-2-基]甲基}胺、

(±)-N-{[7-(2,6-二氯苯基)-5-氟-2,3-二氢-1-苯并呋喃-2-基]甲基}环丙胺、

(±)-1-环丙基-N-{[7-(2,6-二氯苯基)-5-氟-2,3-二氢-1-苯并呋喃-2-基]甲基}甲胺、

(±)-N-{[7-(2,6-二氯苯基)-5-氟-2,3-二氢-1-苯并呋喃-2-基]甲基}乙胺、

(±)-{[7-(2,6-二氯苯基)-5-氟-2,3-二氢-1-苯并呋喃-2-基]甲基}二甲胺、

(±)-{[5-氯-7-(2-氟苯基)-2,3-二氢-1-苯并呋喃-2-基]甲基}胺、

(±)-{[5-氯-7-(2-甲氧基苯基)-2,3-二氢-1-苯并呋喃-2-基]甲基}胺、

(±)-{[5-氯-7-(3-呋喃基)-2,3-二氢-1-苯并呋喃-2-基]甲基}胺、

(±)-{[5-氯-7-(2,3-二氟苯基)-2,3-二氢-1-苯并呋喃-2-基]甲基}胺、

(-)-{[5-氯-7-(2,3-二氟苯基)-2,3-二氢-1-苯并呋喃-2-基]甲基}胺、

(+)-{[5-氯-7-(2,3-二氟苯基)-2,3-二氢-1-苯并呋喃-2-基]甲基}胺、

(±)-{[5-氯-7-(2,3-二氯苯基)-2,3-二氢-1-苯并呋喃-2-基]甲基}胺、

(±)-{[5-氯-7-(2,3-二甲基苯基)-2,3-二氢-1-苯并呋喃-2-基]甲基}胺、

(±)-{[5-氯-7-(2,3-二甲氧基苯基)-2,3-二氢-1-苯并呋喃-2-基]甲基}胺、

(±)-{[5-氯-7-(2,4-二氟苯基)-2,3-二氢-1-苯并呋喃-2-基]甲基}胺、

(±)-{[5-氯-7-(2,4-二氯苯基)-2,3-二氢-1-苯并呋喃-2-基]甲基}胺、

(-)-{[5-氯-7-(2,4-二氯苯基)-2,3-二氢-1-苯并呋喃-2-基]甲基}胺、

(+)-{[5-氯-7-(2,4-二氯苯基)-2,3-二氢-1-苯并呋喃-2-基]甲基}胺、

(±)-{[5-氯-7-(2,4-二甲氧基苯基)-2,3-二氢-1-苯并呋喃-2-基]甲基}胺、

(±)-{[5-氯-7-(2,5-二氟苯基)-2,3-二氢-1-苯并呋喃-2-基]甲基}胺、

(±)-{[5-氯-7-(2,5-二氯苯基)-2,3-二氢-1-苯并呋喃-2-基]甲基}胺、

(±)-{[5-氯-7-(5-氯-2-甲氧基苯基)-2,3-二氢-1-苯并呋喃-2-基]甲基}胺、

(±)-{[5-氯-7-(3,4-二氟苯基)-2,3-二氢-1-苯并呋喃-2-基]甲基}胺、

(±)-{[5-氯-7-(3-氯-4-氟苯基)-2,3-二氢-1-苯并呋喃-2-基]甲基}胺、

(±)-{[5-氯-7-(2,6-二甲基苯基)-2,3-二氢-1-苯并呋喃-2-基]甲基}胺、

(-)-{[5-氯-7-(2,6-二甲基苯基)-2,3-二氢-1-苯并呋喃-2-基]甲基}胺、

(+)-{[5-氯-7-(2,6-二甲基苯基)-2,3-二氢-1-苯并呋喃-2-基]甲基}胺、

(±)-{[5-氯-7-(2,6-二氯苯基)-2,3-二氢-1-苯并呋喃-2-基]甲基}胺、

(+)-{[5-氯-7-(2,6-二氯苯基)-2,3-二氢-1-苯并呋喃-2-基]甲基}胺、

(-)-{[5-氯-7-(2,6-二氯苯基)-2,3-二氢-1-苯并呋喃-2-基]甲基}胺、

(±)-[(5-氯-7-吡啶-3-基-2,3-二氢-1-苯并呋喃-2-基)甲基]胺、

(±)-N-{[5-氯-7-(2,6-二甲基苯基)-2,3-二氢-1-苯并呋喃-2-基]甲基}环丙胺、

(±)-N-{[5-氯-7-(2,6-二甲基苯基)-2,3-二氢-1-苯并呋喃-2-基]甲基}(环丙基甲基)胺、

(±)-N-{[5-氯-7-(2,6-二甲基苯基)-2,3-二氢-1-苯并呋喃-2-基]甲基}乙胺、

(±)-[(5-甲基-7-苯基-2,3-二氢-1-苯并呋喃-2-基)甲基]胺、

(±)-{[7-(2-甲基苯基)-5-甲基-2,3-二氢-1-苯并呋喃-2-基]甲基}胺、

(±)-{[7-(2-氟苯基)-5-甲基-2,3-二氢-1-苯并呋喃-2-基]甲基}胺、

(±)-{[7-(2-甲氧基苯基)-5-甲基-2,3-二氢-1-苯并呋喃-2-基]甲基}胺、

(±)-{[7-(2-氯苯基)-5-甲基-2,3-二氢-1-苯并呋喃-2-基]甲基}胺、

(±)-({5-甲基-7-[2-(三氟甲基)苯基]-2,3-二氢-1-苯并呋喃-2-基}甲基)胺、

(±)-{[7-(3-氯苯基)-5-甲基-2,3-二氢-1-苯并呋喃-2-基]甲基}胺、

(±)-{[7-(3-甲基苯基)-5-甲基-2,3-二氢-1-苯并呋喃-2-基]甲基}胺、

(±)-{[7-(4-甲基苯基)-5-甲基-2,3-二氢-1-苯并呋喃-2-基]甲基}胺、

(±)-{[7-(4-氟苯基)-5-甲基-2,3-二氢-1-苯并呋喃-2-基]甲基}胺、

(±)-{[7-(4-氯苯基)-5-甲基-2,3-二氢-1-苯并呋喃-2-基]甲基}胺、

(±)-{[7-(4-甲氧基苯基)-5-甲基-2,3-二氢-1-苯并呋喃-2-基]甲基}胺、

(±)-{[7-(2,3-二甲氧基苯基)-5-甲基-2,3-二氢-1-苯并呋喃-2-基]甲基}胺、

(-)-{[7-(2,3-二甲氧基苯基)-5-甲基-2,3-二氢-1-苯并呋喃-2-基]甲基}胺、

(+)-{[7-(2,3-二甲氧基苯基)-5-甲基-2,3-二氢-1-苯并呋喃-2-基]甲基}胺、

(±)-{[7-(2,4-二氯苯基)-5-甲基-2,3-二氢-1-苯并呋喃-2-基]甲基}胺、

(-)-{[7-(2,4-二氯苯基)-5-甲基-2,3-二氢-1-苯并呋喃-2-基]甲基}胺、

(+)-{[7-(2,4-二氯苯基)-5-甲基-2,3-二氢-1-苯并呋喃-2-基]甲基}胺、

(±)-{[7-(2,5-二氯苯基)-5-甲基-2,3-二氢-1-苯并呋喃-2-基]甲基}胺、

(±)-{[7-(2,6-二甲基苯基)-5-甲基-2,3-二氢-1-苯并呋喃-2-基]甲基}胺、

(±)-{[7-(2,6-二氯苯基)-5-甲基-2,3-二氢-1-苯并呋喃-2-基]甲基}胺、

(-)-{[7-(2,6-二氯苯基)-5-甲基-2,3-二氢-1-苯并呋喃-2-基]甲基}胺、

(+)-{[7-(2,6-二氯苯基)-5-甲基-2,3-二氢-1-苯并呋喃-2-基]甲基}胺、

(±)-{[5-乙基-7-(2-甲基苯基)-2,3-二氢-1-苯并呋喃-2-基]甲基}胺、

(±)-{[5-乙基-7-(2-氯苯基)-2,3-二氢-1-苯并呋喃-2-基]甲基}胺、

(±)-{[5-(三氟甲基)-7-(2-氟苯基)-2,3-二氢-1-苯并呋喃-2-基]甲基}胺、

(±)-{[5-(三氟甲基)-7-(2-甲基苯基)-2,3-二氢-1-苯并呋喃-2-基]甲基}胺、

(±)-{[5-(三氟甲基)-7-(2-氯苯基)-2,3-二氢-1-苯并呋喃-2-基]甲基}胺、

(±)-{[5-(三氟甲基)-7-(2-甲氧基苯基)-2,3-二氢-1-苯并呋喃-2-基]甲基}胺、

(±)-{[5-(三氟甲基)-7-(2-(三氟甲基)苯基)-2,3-二氢-1-苯并呋喃-2-基]甲基}胺、

(±)-{[5-(三氟甲基)-7-(3-甲基苯基)-2,3-二氢-1-苯并呋喃-2-基]甲基}胺、

(±)-{[5-(三氟甲基)-7-(3-氟苯基)-2,3-二氢-1-苯并呋喃-2-基]甲基}胺、

(±)-{[5-(三氟甲基)-7-(3-氯苯基)-2,3-二氢-1-苯并呋喃-2-基]甲基}胺、

(±)-{[5-(三氟甲基)-7-(3-甲氧基苯基)-2,3-二氢-1-苯并呋喃-2-基]甲基}胺、

(±)-{[5-(三氟甲基)-7-(3-(三氟甲基)苯基)-2,3-二氢-1-苯并呋喃-2-基]甲基}胺、

(±)-{[5-(三氟甲基)-7-(4-甲基苯基)-2,3-二氢-1-苯并呋喃-2-基]甲基}胺、

(±)-{[5-(三氟甲基)-7-(4-氟苯基)-2,3-二氢-1-苯并呋喃-2-基]甲基}胺、

(±)-{[5-(三氟甲基)-7-(4-氯苯基)-2,3-二氢-1-苯并呋喃-2-基]甲基}胺、

(±)-{[5-(三氟甲基)-7-(4-甲氧基苯基)-2,3-二氢-1-苯并呋喃-2-基]甲基}胺、

(±)-{[5-(三氟甲基)-7-(4-(三氟甲基)苯基)-2,3-二氢-1-苯并呋喃-2-基]甲基}胺、

(±)-{[7-(2,3-二甲基苯基)-5-(三氟甲基)-2,3-二氢-1-苯并呋喃-2-基]甲基}胺、

(±)-{[7-(2,3-二氟苯基)-5-(三氟甲基)-2,3-二氢-1-苯并呋喃-2-基]甲基}胺、

(±)-{[7-(2,3-二氯苯基)-5-(三氟甲基)-2,3-二氢-1-苯并呋喃-2-基]甲基}胺、

(±)-{[7-(2,3-二甲氧基苯基)-5-(三氟甲基)-2,3-二氢-1-苯并呋喃-2-基]甲基}胺、

(±)-{[7-(2,4-二氟苯基)-5-(三氟甲基)-2,3-二氢-1-苯并呋喃-2-基]甲基}胺、

(±)-{[7-(2,4-二甲氧基苯基)-5-(三氟甲基)-2,3-二氢-1-苯并呋喃-2-基]甲基}胺、

(±)-{[7-(3,4-二氟苯基)-5-(三氟甲基)-2,3-二氢-1-苯并呋喃-2-基]甲基}胺、

(±)-{[7-(3-氯-4-氟苯基)-5-(三氟甲基)-2,3-二氢-1-苯并呋喃-2-基]甲基}胺、

(±)-{[7-(2,5-二氟苯基)-5-(三氟甲基)-2,3-二氢-1-苯并呋喃-2-基]甲基}胺、

(±)-{[7-(2,5-二氯苯基)-5-(三氟甲基)-2,3-二氢-1-苯并呋喃-2-基]甲基}胺、

(±)-{[7-(2,6-二甲基苯基)-5-(三氟甲基)-2,3-二氢-1-苯并呋喃-2-基]甲基}胺、

(±)-4-[2-(氨基甲基)-5-(三氟甲基)-2,3-二氢-1-苯并呋喃-2-基]甲基}苄腈、

(±)-{[7-(3-呋喃基)-5-(三氟甲基)-2,3-二氢-1-苯并呋喃-2-基]甲基}胺、

(±)-{[7-噻吩-3-基)-5-(三氟甲基)-2,3-二氢-1-苯并呋喃-2-基]甲基}胺、

(±)-{[7-吡啶-3-基)-5-(三氟甲基)-2,3-二氢-1-苯并呋喃-2-基]甲基}胺、

(±)-{[7-(2-氟苯基)-5-甲氧基-2,3-二氢-1-苯并呋喃-2-基]甲基}胺、

(±)-{[7-(2-氯苯基)-5-甲氧基-2,3-二氢-1-苯并呋喃-2-基]甲基}胺、

(±)-{[7-(2-甲基苯基)-5-甲氧基-2,3-二氢-1-苯并呋喃-2-基]甲基}胺、

(±)-{[7-(2-甲氧基苯基)-5-甲氧基-2,3-二氢-1-苯并呋喃-2-基]甲基}胺、

(±)-{[5-甲氧基-7-(3-噻吩基)-2,3-二氢-1-苯并呋喃-2-基]甲基}胺、

(±)-{[7-(2,3-二氟苯基)-5-甲氧基-2,3-二氢-1-苯并呋喃-2-基]甲基}胺、

(±)-{[7-(2,3-二氯苯基)-5-甲氧基-2,3-二氢-1-苯并呋喃-2-基]甲基}胺、

(±)-{[7-(2,3-二甲基苯基)-5-甲氧基-2,3-二氢-1-苯并呋喃-2-基]甲基}胺、

(±)-{[7-(2,4-二氟苯基)-5-甲氧基-2,3-二氢-1-苯并呋喃-2-基]甲基}胺、

(±)-{[7-(2,4-二氯苯基)-5-甲氧基-2,3-二氢-1-苯并呋喃-2-基]甲基}胺、

(±)-{[7-(2,5-二氟苯基)-5-甲氧基-2,3-二氢-1-苯并呋喃-2-基]甲基}胺、

(±)-{[7-(2,5-二氯苯基)-5-甲氧基-2,3-二氢-1-苯并呋喃-2-基]甲基}胺、

(+)-{[7-(2,5-二氯苯基)-5-甲氧基-2,3-二氢-1-苯并呋喃-2-基]甲基}胺、

(-)-{[7-(2,5-二氯苯基)-5-甲氧基-2,3-二氢-1-苯并呋喃-2-基]甲基}胺、

(±)-{[7-(2,5-二甲基苯基)-5-甲氧基-2,3-二氢-1-苯并呋喃-2-基]甲基}胺、

(±)-{[7-(2,5-二甲氧基苯基)-5-甲氧基-2,3-二氢-1-苯并呋喃-2-基]甲基}胺、

(±)-{[7-(5-氯-2-甲氧基苯基)-5-甲氧基-2,3-二氢-1-苯并呋喃-2-基]甲基}胺、

(±)-{[7-(3-氯-4-氟苯基)-5-甲氧基-2,3-二氢-1-苯并呋喃-2-基]甲基}胺、

(±)-{[7-(2,6-二甲基苯基)-5-甲氧基-2,3-二氢-1-苯并呋喃-2-基]甲基}胺、

(±)-[(N-甲基-1-[7-(2-甲氧基苯基)-2,3-二氢-1-苯并呋喃-2-基]甲胺、

(±)-[(N-甲基-1-[7-(3-甲基苯基)-2,3-二氢-1-苯并呋喃-2-基]甲胺、

(±)-[(N-甲基-1-[7-(3-氟苯基)-2,3-二氢-1-苯并呋喃-2-基]甲胺、

(±)-[(N-甲基-1-[7-(3-氯苯基)-2,3-二氢-1-苯并呋喃-2-基]甲胺、

(±)-[(N-甲基-1-[7-(3-甲氧基苯基)-2,3-二氢-1-苯并呋喃-2-基]甲胺、

(±)-[(N-甲基-1-[7-(4-甲基苯基)-2,3-二氢-1-苯并呋喃-2-基]甲胺、

(±)-[(N-甲基-1-[7-(4-氟苯基)-2,3-二氢-1-苯并呋喃-2-基]甲胺、

(±)-[(N-甲基-1-[7-(4-氯苯基)-2,3-二氢-1-苯并呋喃-2-基]甲胺、

(±)-[(N-甲基-1-[7-(4-甲氧基苯基)-2,3-二氢-1-苯并呋喃-2-基]甲胺、

(±)-[(N-甲基-1-[7-(2,3-二甲基苯基)-2,3-二氢-1-苯并呋喃-2-基]甲胺、

(±)-[(N-甲基-1-[7-(2,3-二甲氧基苯基)-2,3-二氢-1-苯并呋喃-2-基]甲胺、

(±)-[(N-甲基-1-[7-(2,4-二氟苯基)-2,3-二氢-1-苯并呋喃-2-基]甲胺、

(±)-[(N-甲基-1-[7-(2,4-二氯苯基)-2,3-二氢-1-苯并呋喃-2-基]甲胺、

(±)-[(N-甲基-1-[7-(2,4-二甲氧基苯基)-2,3-二氢-1-苯并呋喃-2-基]甲胺、

(±)-[(N-甲基-1-[7-(2,5-二甲基苯基)-2,3-二氢-1-苯并呋喃-2-基]甲胺、

(±)-[(N-甲基-1-[7-(2,5-二氟苯基)-2,3-二氢-1-苯并呋喃-2-基]甲胺、

(±)-[(N-甲基-1-[7-(2,5-二氯苯基)-2,3-二氢-1-苯并呋喃-2-基]甲胺、

(±)-[(N-甲基-1-[7-(5-氯-2-甲氧基苯基)-2,3-二氢-1-苯并呋喃-2-基]甲胺、

(±)-[(N-甲基-1-[7-(5-氯-2-甲基苯基)-2,3-二氢-1-苯并呋喃-2-基]甲胺、

(±)-[(N-甲基-1-[7-(2,6-二甲基苯基)-2,3-二氢-1-苯并呋喃-2-基]甲胺、

(±)-[(N-甲基-1-[7-(2,6-二氯苯基)-2,3-二氢-1-苯并呋喃-2-基]甲胺、

(-)-{[7-(2,6-二氯苯基)-2,3-二氢-1-苯并呋喃-2-基]甲胺、

(+)-{[7-(2,6-二氯苯基)-2,3-二氢-1-苯并呋喃-2-基]甲胺、

(±)-N-甲基-1-(7-吡啶-3-基-2,3-二氢-1-苯并呋喃-2-基)甲胺、

(±)-[(N-甲基-1-[7-(2,3-二氟苯基)-2,3-二氢-1-苯并呋喃-2-基]甲胺、

(±)-{[5-氟-7-(2-氟苯基)-2,3-二氢-1-苯并呋喃-2-基]甲基}甲胺、

(±)-{[5-氟-7-(2-氯苯基)-2,3-二氢-1-苯并呋喃-2-基]甲基}甲胺、

(±)-{[5-氟-7-(2-甲基苯基)-2,3-二氢-1-苯并呋喃-2-基]甲基}甲胺、

(-)-{[5-氟-7-(2-甲基苯基)-2,3-二氢-1-苯并呋喃-2-基]甲基}甲胺、

(+)-{[5-氟-7-(2-甲基苯基)-2,3-二氢-1-苯并呋喃-2-基]甲基}甲胺、

(±)-{[5-氟-7-(2-甲氧基苯基)-2,3-二氢-1-苯并呋喃-2-基]甲基}甲胺、

(±)-{[7-(2,3-二甲氧基苯基)-5-氟-2,3-二氢-1-苯并呋喃-2-基]甲基}甲胺、

(±)-{[7-(2,4-二氯苯基)-5-氟-2,3-二氢-1-苯并呋喃-2-基]甲基}甲胺、

(-)-{[7-(2,4-二氯苯基)-5-氟-2,3-二氢-1-苯并呋喃-2-基]甲基}甲胺、

(+)-{[7-(2,4-二氯苯基)-5-氟-2,3-二氢-1-苯并呋喃-2-基]甲基}甲胺、

(±)-{[7-(2,5-二氟苯基)-5-氟-2,3-二氢-1-苯并呋喃-2-基]甲基}甲胺、

(±)-{[7-(2,5-二氯苯基)-5-氟-2,3-二氢-1-苯并呋喃-2-基]甲基}甲胺、

(+)-{[5-氟-7-(2,5-二氯苯基)-2,3-二氢-1-苯并呋喃-2-基]甲基}甲胺、

(-)-{[5-氟-7-(2,5-二氯苯基)-2,3-二氢-1-苯并呋喃-2-基]甲基}甲胺、

(±)-{[7-(2,5-二甲基苯基)-5-氟-2,3-二氢-1-苯并呋喃-2-基]甲基}甲胺、

(±)-{[7-(2,6-二甲基苯基)-5-氟-2,3-二氢-1-苯并呋喃-2-基]甲基}甲胺、

(±)-{[7-(2,6-二氯苯基)-5-氟-2,3-二氢-1-苯并呋喃-2-基]甲基}甲胺、

(±)-{[5-氟-7-(5-甲氧基-2-甲基苯基)-2,3-二氢-1-苯并呋喃-2-基]甲基}甲胺、

(±)-{[5-氟-7-(2-甲氧基-5-甲基苯基)-2,3-二氢-1-苯并呋喃-2-基]甲基}甲胺、

(±)-{[7-(5-氯-2-甲氧基苯基)-5-氟-2,3-二氢-1-苯并呋喃-2-基]甲基}甲胺、

(±)-[(5-氟-7-吡啶-3-基-2,3-二氢-1-苯并呋喃-2-基)甲基]甲胺、

(±)-{[5-氯-7-(2-甲氧基苯基)-2,3-二氢-1-苯并呋喃-2-基]甲基}甲胺、

(±)-{[5-氯-7-(2,6-二甲基苯基)-2,3-二氢-1-苯并呋喃-2-基]甲基}甲胺、

(±)-{[5-氯-7-(2-氟苯基)-2,3-二氢-1-苯并呋喃-2-基]甲基}甲胺、

(±)-{[5-氯-7-(2,3-二氟苯基)-2,3-二氢-1-苯并呋喃-2-基]甲基}甲胺、

(±)-{[5-氯-7-(2,3-二氯苯基)-2,3-二氢-1-苯并呋喃-2-基]甲基}甲胺、

(±)-{[5-氯-7-(2,3-二甲基苯基)-2,3-二氢-1-苯并呋喃-2-基]甲基}甲胺、

(±)-{[5-氯-7-(2,3-二甲氧基苯基)-2,3-二氢-1-苯并呋喃-2-基]甲基}甲胺、

(±)-{[5-氯-7-(2,4-二氟苯基)-2,3-二氢-1-苯并呋喃-2-基]甲基}甲胺、

(±)-{[5-氯-7-(2,4-二氯苯基)-2,3-二氢-1-苯并呋喃-2-基]甲基}甲胺、

(±)-{[5-氯-7-(2,4-二甲氧基苯基)-2,3-二氢-1-苯并呋喃-2-基]甲基}甲胺、

(±)-{[5-氯-7-(2,5-二氟苯基)-2,3-二氢-1-苯并呋喃-2-基]甲基}甲胺、

(±)-{[5-氯-7-(2,5-二氯苯基)-2,3-二氢-1-苯并呋喃-2-基]甲基}甲胺、

(±)-{[5-氯-7-(5-氯-2-甲氧基苯基)-2,3-二氢-1-苯并呋喃-2-基]甲基}甲胺、

(±)-{[5-氯-7-(3,4-二氟苯基)-2,3-二氢-1-苯并呋喃-2-基]甲基}甲胺、

(±)-{[5-氯-7-(3-氯-4-氟苯基)-2,3-二氢-1-苯并呋喃-2-基]甲基}甲胺、

(±)-{[7-(2-氟苯基)-5-甲基-2,3-二氢-1-苯并呋喃-2-基]甲基}甲胺、

(±)-{[7-(2-氯苯基)-5-甲基-2,3-二氢-1-苯并呋喃-2-基]甲基}甲胺、

(±)-{[7-(2-甲氧基苯基)-5-甲基-2,3-二氢-1-苯并呋喃-2-基]甲基}甲胺、

(±)-{[7-(3-甲基苯基)-5-甲基-2,3-二氢-1-苯并呋喃-2-基]甲基}甲胺、

(±)-{[7-(3-氯苯基)-5-甲基-2,3-二氢-1-苯并呋喃-2-基]甲基}甲胺、

(±)-{[7-(4-甲基苯基)-5-甲基-2,3-二氢-1-苯并呋喃-2-基]甲基}甲胺、

(±)-{[7-(4-氯苯基)-5-甲基-2,3-二氢-1-苯并呋喃-2-基]甲基}甲胺、

(±)-{[7-(4-氟苯基)-5-甲基-2,3-二氢-1-苯并呋喃-2-基]甲基}甲胺、

(±)-{[7-(4-甲氧基苯基)-5-甲基-2,3-二氢-1-苯并呋喃-2-基]甲基}甲胺、

(±)-{[7-(2,3-二甲氧基苯基)-5-甲基-2,3-二氢-1-苯并呋喃-2-基]甲基}甲胺、

(±)-{[7-(2,4-二氯苯基)-5-甲基-2,3-二氢-1-苯并呋喃-2-基]甲基}甲胺、

(±)-{[7-(2,5-二氯苯基)-5-甲基-2,3-二氢-1-苯并呋喃-2-基]甲基}甲胺、

(+)-{[7-(2,5-二氯苯基)-5-甲基-2,3-二氢-1-苯并呋喃-2-基]甲基}甲胺、

(-)-{[7-(2,5-二氯苯基)-5-甲基-2,3-二氢-1-苯并呋喃-2-基]甲基}甲胺、

(±)-{[7-(2,6-二甲基苯基)-5-甲基-2,3-二氢-1-苯并呋喃-2-基]甲基}甲胺、

(±)-{[7-(2,6-二氯苯基)-5-甲基-2,3-二氢-1-苯并呋喃-2-基]甲基}甲胺、

(±)-{[7-(2-氟苯基)-5-甲氧基-2,3-二氢-1-苯并呋喃-2-基]甲基}甲胺、

(±)-{[7-(2-氯苯基)-5-甲氧基-2,3-二氢-1-苯并呋喃-2-基]甲基}甲胺、

(±)-{[7-(2-甲基苯基)-5-甲氧基-2,3-二氢-1-苯并呋喃-2-基]甲基}甲胺、

(±)-{[7-(2,3-二氟苯基)-5-甲氧基-2,3-二氢-1-苯并呋喃-2-基]甲基}甲胺、

(±)-{[7-(2,3-二氯苯基)-5-甲氧基-2,3-二氢-1-苯并呋喃-2-基]甲基}甲胺、

(±)-{[7-(2,3-二甲基苯基)-5-甲氧基-2,3-二氢-1-苯并呋喃-2-基]甲基}甲胺、

(±)-{[7-(2,4-二氟苯基)-5-甲氧基-2,3-二氢-1-苯并呋喃-2-基]甲基}甲胺、

(±)-{[7-(2,5-二氟苯基)-5-甲氧基-2,3-二氢-1-苯并呋喃-2-基]甲基}甲胺、

(±)-{[7-(2,5-二氯苯基)-5-甲氧基-2,3-二氢-1-苯并呋喃-2-基]甲基}甲胺、

(±)-{[7-(2,5-二甲基苯基)-5-甲氧基-2,3-二氢-1-苯并呋喃-2-基]甲基}甲胺、

(±)-{[7-(2,5-二甲氧基苯基)-5-甲氧基-2,3-二氢-1-苯并呋喃-2-基]甲基}甲胺、

(±)-{[7-(5-氯-2-甲氧基苯基)-5-甲氧基-2,3-二氢-1-苯并呋喃-2-基]甲基}甲胺、

(±)-{[7-(2,6-二甲基苯基)-5-甲氧基-2,3-二氢-1-苯并呋喃-2-基]甲基}甲胺、

(±)-N-甲基-1-[7-(2,3-二氟苯基)-5-(三氟甲基)-2,3-二氢-1-苯并呋喃-2-基]甲胺、

(±)-N-甲基-1-[7-(3,4-二氟苯基)-5-(三氟甲基)-2,3-二氢-1-苯并呋喃-2-基]甲胺、

(±)-N-甲基-1-[7-(2,5-二氟苯基)-5-(三氟甲基)-2,3-二氢-1-苯并呋喃-2-基]甲胺、

(±)-N-甲基-1-[7-(2,3-二氯苯基)-5-(三氟甲基)-2,3-二氢-1-苯并呋喃-2-基]甲胺、

(±)-{[7-(3-氯-4-氟苯基)-5-(三氟甲基)-2,3-二氢-1-苯并呋喃-2-基]甲基}甲胺、

(±)-N-甲基-1-[7-(2,4-二甲氧基苯基)-5-(三氟甲基)-2,3-二氢-1-苯并呋喃-2-基]甲胺、

(+){[7-(2,6-二氯苯基)-5-氟-2,3-二氢-1-苯并呋喃-2-基]甲基}甲胺、

(-){[7-(2,6-二氯苯基)-5-氟-2,3-二氢-1-苯并呋喃-2-基]甲基}甲胺、

(R)-[7-(2-氯苯基)-(5-氟-2,3-二氢-苯并呋喃-2-基甲基)]甲胺、

(R)-[7-(2,6-二氯苯基)-5-氟-2,3-二氢-苯并呋喃-2-基甲基]乙胺、

(R)-[7-(2,6-二氯苯基)-5-氟-2,3-二氢-苯并呋喃-2-基甲基]二甲胺、

{[(2R)-7-(5-氯-2-甲基苯基)-5-氟-2,3-二氢-1-苯并呋喃-2-基]甲基}胺、

{[(2R)-7-(4-氯-2-甲基苯基)-5-氟-2,3-二氢-1-苯并呋喃-2-基]甲基}胺、

(-)-{[7-(2,6-二氯苯基)-5-氟-2,3-二氢-1-苯并呋喃-2-基]甲基}胺、

(+)-{[7-(2,6-二氯苯基)-5-氟-2,3-二氢-1-苯并呋喃-2-基]甲基}胺、

(±)-{2-[6-氯-7-(2-氯苯基)-2,3-二氢-1-苯并呋喃-2-基]乙基}胺、

(±)-{2-[7-(2,6-二氯苯基)-5-氟-2,3-二氢-1-苯并呋喃-2-基]乙基}胺、

(±)-{2-[7-(2-甲氧基苯基)-5-甲氧基-2,3-二氢-1-苯并呋喃-2-基]乙基}胺、

(±)-{N-甲基-1-[(7-(2,4,6-三氯苯基)-2,3-二氢-1-苯并呋喃-2-基]甲胺、

(+)-{N-甲基-1-[(7-(2,4,6-三氯苯基)-2,3-二氢-1-苯并呋喃-2-基]甲胺、

(-)-{N-甲基-1-[(7-(2,4,6-三氯苯基)-2,3-二氢-1-苯并呋喃-2-基]甲胺、

(+)-{[7-(2,6-二甲基苯基)-5-氟-2,3-二氢-1-苯并呋喃-2-基]甲基}甲胺、

(-)-{[7-(2,6-二甲基苯基)-5-氟-2,3-二氢-1-苯并呋喃-2-基]甲基}甲胺、

(-)-{[7-(2,6-二甲基苯基)-5-甲氧基-2,3-二氢-1-苯并呋喃-2-基]甲基}甲胺、

(+)-{[7-(2,6-二甲基苯基)-5-甲氧基-2,3-二氢-1-苯并呋喃-2-基]甲基}甲胺、

(+)-{[5-氯-7-(2,5-二氯苯基)-2,3-二氢-1-苯并呋喃-2-基]甲基}甲胺、

(-)-{[5-氯-7-(2,5-二氯苯基)-2,3-二氢-1-苯并呋喃-2-基]甲基}甲胺、

(-)-{[5-氯-7-(2,6-二甲基苯基)-2,3-二氢-1-苯并呋喃-2-基]甲基}甲胺、

(+)-{[5-氯-7-(2,6-二甲基苯基)-2,3-二氢-1-苯并呋喃-2-基]甲基}甲胺、

(+)-{[7-(2,3-二甲氧基苯基)-5-甲基-2,3-二氢-1-苯并呋喃-2-基]甲基}甲胺、

(-)-{[7-(2,3-二甲氧基苯基)-5-甲基-2,3-二氢-1-苯并呋喃-2-基]甲基}甲胺、

(-)-{[7-(2,3-二甲氧基苯基)-5-氟-2,3-二氢-1-苯并呋喃-2-基]甲基}甲胺或

(+)-{[7-(2,3-二甲氧基苯基)-5-氟-2,3-二氢-1-苯并呋喃-2-基]甲基}甲胺。

在某些实施方案中，式I的示例性化合物如下面表1-a中所述。

表1-a：式I的示例性化合物：

(±)-1-(7-苯基-2,3-二氢-1-苯并呋喃-2-基)甲胺、

(+)-1-(7-苯基-2,3-二氢-1-苯并呋喃-2-基)甲胺、

(-)-1-(7-苯基-2,3-二氢-1-苯并呋喃-2-基)甲胺、

(±)-1-[7-(2-甲基苯基)-2,3-二氢-1-苯并呋喃-2-基]甲胺、

(+)-1-[7-(2-甲基苯基)-2,3-二氢-1-苯并呋喃-2-基]甲胺、

(-)-1-[7-(2-甲基苯基)-2,3-二氢-1-苯并呋喃-2-基]甲胺、

(±)-1-[7-(2-氟苯基)-2,3-二氢-1-苯并呋喃-2-基]甲胺、

(+)-1-[7-(2-氟苯基)-2,3-二氢-1-苯并呋喃-2-基]甲胺、

(-)-1-[7-(2-氟苯基)-2,3-二氢-1-苯并呋喃-2-基]甲胺、

(±)-1-{7-[2-(三氟甲基)苯基]-2,3-二氢-1-苯并呋喃-2-基}甲胺、

(-)-1-{7-[2-(三氟甲基)苯基]-2,3-二氢-1-苯并呋喃-2-基}甲胺、

(+)-1-{7-[2-(三氟甲基)苯基]-2,3-二氢-1-苯并呋喃-2-基}甲胺、

(±)-1-[7-(2,6-二甲基苯基)-2,3-二氢-1-苯并呋喃-2-基]甲胺、

(-)-1-[7-(2,6-二甲基苯基)-2,3-二氢-1-苯并呋喃-2-基]甲胺、

(+)-1-[7-(2,6-二甲基苯基)-2,3-二氢-1-苯并呋喃-2-基]甲胺、

(±)-1-[7-(2-甲氧基苯基)-2,3-二氢-1-苯并呋喃-2-基]甲胺、

(±)-1-[7-(2-氯苯基)-2,3-二氢-1-苯并呋喃-2-基]甲胺、

(±)-1-[7-(2,4-二氯苯基)-2,3-二氢-1-苯并呋喃-2-基]甲胺、

(±)-1-[5-氯-7-(2-氯苯基)-2,3-二氢-1-苯并呋喃-2-基]甲胺、

(±)-1-[5-氯-7-(2-甲基苯基)-2,3-二氢-1-苯并呋喃-2-基]甲胺、

(+)-1-[5-氯-7-(2-甲基苯基)-2,3-二氢-1-苯并呋喃-2-基]甲胺、

(-)-1-[5-氯-7-(2-甲基苯基)-2,3-二氢-1-苯并呋喃-2-基]甲胺、

(±)-1-[4-氟-7-(2-甲基苯基)-2,3-二氢-1-苯并呋喃-2-基]甲胺、

(±)-1-[7-(2-氯苯基)-5-氟-2,3-二氢-1-苯并呋喃-2-基]甲胺、

(+)-1-[7-(2-氯苯基)-5-氟-2,3-二氢-1-苯并呋喃-2-基]甲胺、

(-)-1-[7-(2-氯苯基)-5-氟-2,3-二氢-1-苯并呋喃-2-基]甲胺、

(±)-1-[5-氟-7-(2-甲基苯基)-2,3-二氢-1-苯并呋喃-2-基]甲胺、

(+)-1-[5-氟-7-(2-甲基苯基)-2,3-二氢-1-苯并呋喃-2-基]甲胺、

(-)-1-[5-氟-7-(2-甲基苯基)-2,3-二氢-1-苯并呋喃-2-基]甲胺、

(±)-1-[5-氟-7-(2-氟苯基)-2,3-二氢-1-苯并呋喃-2-基]甲胺、

(±)-1-{5-氟-7-[2-(三氟甲基)苯基]-2,3-二氢-1-苯并呋喃-2-基}甲胺、

(±)-1-[4,5-二氟-7-(2-甲基苯基)-2,3-二氢-1-苯并呋喃-2-基]甲胺、

(±)-1-(5-氯-2-甲基-7-苯基-2,3-二氢-1-苯并呋喃-2-基)甲胺、

(+)-1-[7-(2-甲氧基苯基)-2,3-二氢-1-苯并呋喃-2-基]甲胺、

(-)-1-[7-(2-氯苯基)-2,3-二氢-1-苯并呋喃-2-基]甲胺、

(+)-1-[7-(2-氯苯基)-2,3-二氢-1-苯并呋喃-2-基]甲胺、

(±)-1-[7-(2,6-二氟苯基)-2,3-二氢-1-苯并呋喃-2-基]甲胺、

(±)-1-[7-(2,6-二氯苯基)-2,3-二氢-1-苯并呋喃-2-基]甲胺、

(-)-1-[7-(2,6-二氯苯基)-2,3-二氢-1-苯并呋喃-2-基]甲胺、

(+)-1-[7-(2,6-二氯苯基)-2,3-二氢-1-苯并呋喃-2-基]甲胺、

(±)-1-[7-(2,4-二甲氧基苯基)-2,3-二氢-1-苯并呋喃-2-基]甲胺、

(-)-1-[7-(2,4-二甲氧基苯基)-2,3-二氢-1-苯并呋喃-2-基]甲胺、

(+)-1-[7-(2,4-二甲氧基苯基)-2,3-二氢-1-苯并呋喃-2-基]甲胺、

(±)-1-[7-(2,4-二氟苯基)-2,3-二氢-1-苯并呋喃-2-基]甲胺、

(+)-1-[7-(2,4-二氟苯基)-2,3-二氢-1-苯并呋喃-2-基]甲胺、

(-)-1-[7-(2,4-二氟苯基)-2,3-二氢-1-苯并呋喃-2-基]甲胺、

(-)-1-[7-(2,4-二氯苯基)-2,3-二氢-1-苯并呋喃-2-基]甲胺、

(+)-1-[7-(2,4-二氯苯基)-2,3-二氢-1-苯并呋喃-2-基]甲胺、

(-)-1-{5-氟-7-[2-(三氟甲基)苯基]-2,3-二氢-1-苯并呋喃-2-基}甲胺、

(+)-1-{5-氟-7-[2-(三氟甲基)苯基]-2,3-二氢-1-苯并呋喃-2-基}甲胺、

(±)-1-[7-(2,3-二甲基苯基)-2,3-二氢-1-苯并呋喃-2-基]甲胺、

(±)-{[7-(2,3-二甲氧基苯基)-2,3-二氢-1-苯并呋喃-2-基]甲基}胺、

(-)-{[7-(2,3-二甲氧基苯基)-2,3-二氢-1-苯并呋喃-2-基]甲基}胺、

(+)-{[7-(2,3-二甲氧基苯基)-2,3-二氢-1-苯并呋喃-2-基]甲基}胺、

(+)-{[7-(4-氯-2-甲基苯基)-2,3-二氢-1-苯并呋喃-2-基]甲基}胺、

(-)-{[7-(4-氯-2-甲基苯基)-2,3-二氢-1-苯并呋喃-2-基]甲基}胺、

(±)-{[7-(2,3-二氟苯基)-2,3-二氢-1-苯并呋喃-2-基]甲基}胺、

(±)-{[7-(2,5-二甲基苯基)-2,3-二氢-1-苯并呋喃-2-基]甲基}胺、

(±)-{[7-(2,5-二甲氧基苯基)-2,3-二氢-1-苯并呋喃-2-基]甲基}胺、

(±)-{[7-(2,5-二氯苯基)-2,3-二氢-1-苯并呋喃-2-基]甲基}胺、

(+)-{[7-(2,5-二氯苯基)-2,3-二氢-1-苯并呋喃-2-基]甲基}胺、

(-)-{[7-(2,5-二氯苯基)-2,3-二氢-1-苯并呋喃-2-基]甲基}胺、

(±)-{[7-(2,4,6-三氯苯基)-2,3-二氢-1-苯并呋喃-2-基]甲基}胺、

(±)-{[7-(4-氯-2-甲基苯基)-2,3-二氢-1-苯并呋喃-2-基]甲基}胺、

(±)-{[7-(5-氯-2-甲基苯基)-2,3-二氢-1-苯并呋喃-2-基]甲基}胺、

(±)-{[7-(5-氯-2-甲氧基苯基)-2,3-二氢-1-苯并呋喃-2-基]甲基}胺、

(±)-{[5-氟-7-(2-甲氧基苯基)-2,3-二氢-1-苯并呋喃-2-基]甲基}胺、

(±)-{[7-(2,3-二氯苯基)-5-氟-2,3-二氢-1-苯并呋喃-2-基]甲基}胺、

(±)-{[7-(2,3-二甲氧基苯基)-5-氟-2,3-二氢-1-苯并呋喃-2-基]甲基}胺、

(-)-{[7-(2,3-二甲氧基苯基)-5-氟-2,3-二氢-1-苯并呋喃-2-基]甲基}胺、

(+)-{[7-(2,3-二甲氧基苯基)-5-氟-2,3-二氢-1-苯并呋喃-2-基]甲基}胺、

(±)-{[7-(2,4-二氟苯基)-5-氟-2,3-二氢-1-苯并呋喃-2-基]甲基}胺、

(±)-{[7-(2,4-二氯苯基)-5-氟-2,3-二氢-1-苯并呋喃-2-基]甲基}胺、

(-)-{[5-氟-7-(2,4-二氯苯基)-2,3-二氢-1-苯并呋喃-2-基]甲基}胺、

(+)-{[5-氟-7-(2,4-二氯苯基)-2,3-二氢-1-苯并呋喃-2-基]甲基}胺、

(±)-{[7-(2,4-二甲氧基苯基)-5-氟-2,3-二氢-1-苯并呋喃-2-基]甲基}胺、

(±)-{[7-(2,5-二氟苯基)-5-氟-2,3-二氢-1-苯并呋喃-2-基]甲基}胺、

(±)-{[7-(2,5-二氯苯基)-5-氟-2,3-二氢-1-苯并呋喃-2-基]甲基}胺、

(±)-{[7-(2,5-二甲基苯基)-5-氟-2,3-二氢-1-苯并呋喃-2-基]甲基}胺、

(±)-{[7-(2,5-二甲氧基苯基)-5-氟-2,3-二氢-1-苯并呋喃-2-基]甲基}胺、

(±)-{[5-氟-7-(5-甲氧基-2-甲基苯基)-2,3-二氢-1-苯并呋喃-2-基]甲基}胺、

(±)-{[5-氟-7-(2-甲氧基-5-甲基苯基)-2,3-二氢-1-苯并呋喃-2-基]甲基}胺、

(±)-{[7-(2,6-二氟苯基)-5-氟-2,3-二氢-1-苯并呋喃-2-基]甲基}胺、

(±)-{[7-(2,6-二甲基苯基)-5-氟-2,3-二氢-1-苯并呋喃-2-基]甲基}胺、

(+)-{[7-(2,6-二甲基苯基)-5-氟-2,3-二氢-1-苯并呋喃-2-基]甲基}胺、

(-)-{[7-(2,6-二甲基苯基)-5-氟-2,3-二氢-1-苯并呋喃-2-基]甲基}胺、

(±)-{[7-(2,6-二氯苯基)-5-氟-2,3-二氢-1-苯并呋喃-2-基]甲基}胺、

(±)-N-{[7-(2,6-二氯苯基)-5-氟-2,3-二氢-1-苯并呋喃-2-基]甲基}环丙胺、

(±)-1-环丙基-N-{[7-(2,6-二氯苯基)-5-氟-2,3-二氢-1-苯并呋喃-2-基]甲基}甲胺、

(±)-N-{[7-(2,6-二氯苯基)-5-氟-2,3-二氢-1-苯并呋喃-2-基]甲基}乙胺、

(±)-{[7-(2,6-二氯苯基)-5-氟-2,3-二氢-1-苯并呋喃-2-基]甲基}二甲胺、

(±)-{[5-氯-7-(2-氟苯基)-2,3-二氢-1-苯并呋喃-2-基]甲基}胺、

(±)-{[5-氯-7-(2-甲氧基苯基)-2,3-二氢-1-苯并呋喃-2-基]甲基}胺、

(±)-{[5-氯-7-(2,3-二氟苯基)-2,3-二氢-1-苯并呋喃-2-基]甲基}胺、

(-)-{[5-氯-7-(2,3-二氟苯基)-2,3-二氢-1-苯并呋喃-2-基]甲基}胺、

(+)-{[5-氯-7-(2,3-二氟苯基)-2,3-二氢-1-苯并呋喃-2-基]甲基}胺、

(±)-{[5-氯-7-(2,3-二氯苯基)-2,3-二氢-1-苯并呋喃-2-基]甲基}胺、

(±)-{[5-氯-7-(2,3-二甲基苯基)-2,3-二氢-1-苯并呋喃-2-基]甲基}胺、

(±)-{[5-氯-7-(2,3-二甲氧基苯基)-2,3-二氢-1-苯并呋喃-2-基]甲基}胺、

(±)-{[5-氯-7-(2,4-二氟苯基)-2,3-二氢-1-苯并呋喃-2-基]甲基}胺、

(±)-{[5-氯-7-(2,4-二氯苯基)-2,3-二氢-1-苯并呋喃-2-基]甲基}胺、

(-)-{[5-氯-7-(2,4-二氯苯基)-2,3-二氢-1-苯并呋喃-2-基]甲基}胺、

(+)-{[5-氯-7-(2,4-二氯苯基)-2,3-二氢-1-苯并呋喃-2-基]甲基}胺、

(±)-{[5-氯-7-(2,4-二甲氧基苯基)-2,3-二氢-1-苯并呋喃-2-基]甲基}胺、

(±)-{[5-氯-7-(2,5-二氟苯基)-2,3-二氢-1-苯并呋喃-2-基]甲基}胺、

(±)-{[5-氯-7-(2,5-二氯苯基)-2,3-二氢-1-苯并呋喃-2-基]甲基}胺、

(±)-{[5-氯-7-(5-氯-2-甲氧基苯基)-2,3-二氢-1-苯并呋喃-2-基]甲基}胺、

(±)-{[5-氯-7-(2,6-二甲基苯基)-2,3-二氢-1-苯并呋喃-2-基]甲基}胺、

(-)-{[5-氯-7-(2,6-二甲基苯基)-2,3-二氢-1-苯并呋喃-2-基]甲基}胺、

(+)-{[5-氯-7-(2,6-二甲基苯基)-2,3-二氢-1-苯并呋喃-2-基]甲基}胺、

(±)-{[5-氯-7-(2,6-二氯苯基)-2,3-二氢-1-苯并呋喃-2-基]甲基}胺、

(+)-{[5-氯-7-(2,6-二氯苯基)-2,3-二氢-1-苯并呋喃-2-基]甲基}胺、

(-)-{[5-氯-7-(2,6-二氯苯基)-2,3-二氢-1-苯并呋喃-2-基]甲基}胺、

(±)-N-{[5-氯-7-(2,6-二甲基苯基)-2,3-二氢-1-苯并呋喃-2-基]甲基}环丙胺、

(±)-N-{[5-氯-7-(2,6-二甲基苯基)-2,3-二氢-1-苯并呋喃-2-基]甲基}(环丙基甲基)胺、

(±)-N-{[5-氯-7-(2,6-二甲基苯基)-2,3-二氢-1-苯并呋喃-2-基]甲基}乙胺、

(±)-{[7-(2-甲基苯基)-5-甲基-2,3-二氢-1-苯并呋喃-2-基]甲基}胺、

(±)-{[7-(2-氟苯基)-5-甲基-2,3-二氢-1-苯并呋喃-2-基]甲基}胺、

(±)-{[7-(2-甲氧基苯基)-5-甲基-2,3-二氢-1-苯并呋喃-2-基]甲基}胺、

(±)-{[7-(2-氯苯基)-5-甲基-2,3-二氢-1-苯并呋喃-2-基]甲基}胺、

(±)-({5-甲基-7-[2-(三氟甲基)苯基]-2,3-二氢-1-苯并呋喃-2-基}甲基)胺、

(±)-{[7-(2,3-二甲氧基苯基)-5-甲基-2,3-二氢-1-苯并呋喃-2-基]甲基}胺、

(-)-{[7-(2,3-二甲氧基苯基)-5-甲基-2,3-二氢-1-苯并呋喃-2-基]甲基}胺、

(+)-{[7-(2,3-二甲氧基苯基)-5-甲基-2,3-二氢-1-苯并呋喃-2-基]甲基}胺、

(±)-{[7-(2,4-二氯苯基)-5-甲基-2,3-二氢-1-苯并呋喃-2-基]甲基}胺、

(-)-{[7-(2,4-二氯苯基)-5-甲基-2,3-二氢-1-苯并呋喃-2-基]甲基}胺、

(+)-{[7-(2,4-二氯苯基)-5-甲基-2,3-二氢-1-苯并呋喃-2-基]甲基}胺、

(±)-{[7-(2,5-二氯苯基)-5-甲基-2,3-二氢-1-苯并呋喃-2-基]甲基}胺、

(±)-{[7-(2,6-二甲基苯基)-5-甲基-2,3-二氢-1-苯并呋喃-2-基]甲基}胺、

(±)-{[7-(2,6-二氯苯基)-5-甲基-2,3-二氢-1-苯并呋喃-2-基]甲基}胺、

(-)-{[7-(2,6-二氯苯基)-5-甲基-2,3-二氢-1-苯并呋喃-2-基]甲基}胺、

(+)-{[7-(2,6-二氯苯基)-5-甲基-2,3-二氢-1-苯并呋喃-2-基]甲基}胺、

(±)-{[5-乙基-7-(2-甲基苯基)-2,3-二氢-1-苯并呋喃-2-基]甲基}胺、

(±)-{[5-乙基-7-(2-氯苯基)-2,3-二氢-1-苯并呋喃-2-基]甲基}胺、

(±)-{[5-(三氟甲基)-7-(2-氟苯基)-2,3-二氢-1-苯并呋喃-2-基]甲基}胺、

(±)-{[5-(三氟甲基)-7-(2-甲基苯基)-2,3-二氢-1-苯并呋喃-2-基]甲基}胺、

(±)-{[5-(三氟甲基)-7-(2-氯苯基)-2,3-二氢-1-苯并呋喃-2-基]甲基}胺、

(±)-{[5-(三氟甲基)-7-(2-甲氧基苯基)-2,3-二氢-1-苯并呋喃-2-基]甲基}胺、

(±)-{[5-(三氟甲基)-7-(2-(三氟甲基)苯基)-2,3-二氢-1-苯并呋喃-2-基]甲基}胺、

(±)-{[7-(2,3-二甲基苯基)-5-(三氟甲基)-2,3-二氢-1-苯并呋喃-2-基]甲基}胺、

(±)-{[7-(2,3-二氟苯基)-5-(三氟甲基)-2,3-二氢-1-苯并呋喃-2-基]甲基}胺、

(±)-{[7-(2,3-二氯苯基)-5-(三氟甲基)-2,3-二氢-1-苯并呋喃-2-基]甲基}胺、

(±)-{[7-(2,3-二甲氧基苯基)-5-(三氟甲基)-2,3-二氢-1-苯并呋喃-2-基]甲基}胺、

(±)-{[7-(2,4-二氟苯基)-5-(三氟甲基)-2,3-二氢-1-苯并呋喃-2-基]甲基}胺、

(±)-{[7-(2,4-二甲氧基苯基)-5-(三氟甲基)-2,3-二氢-1-苯并呋喃-2-基]甲基}胺、

(±)-{[7-(2,5-二氟苯基)-5-(三氟甲基)-2,3-二氢-1-苯并呋喃-2-基]甲基}胺、

(±)-{[7-(2,5-二氯苯基)-5-(三氟甲基)-2,3-二氢-1-苯并呋喃-2-基]甲基}胺、

(±)-{[7-(2,6-二甲基苯基)-5-(三氟甲基)-2,3-二氢-1-苯并呋喃-2-基]甲基}胺、

(±)-{[7-(2-氟苯基)-5-甲氧基-2,3-二氢-1-苯并呋喃-2-基]甲基}胺、

(±)-{[7-(2-氯苯基)-5-甲氧基-2,3-二氢-1-苯并呋喃-2-基]甲基}胺、

(±)-{[7-(2-甲基苯基)-5-甲氧基-2,3-二氢-1-苯并呋喃-2-基]甲基}胺、

(±)-{[7-(2-甲氧基苯基)-5-甲氧基-2,3-二氢-1-苯并呋喃-2-基]甲基}胺、

(±)-{[7-(2,3-二氟苯基)-5-甲氧基-2,3-二氢-1-苯并呋喃-2-基]甲基}胺、

(±)-{[7-(2,3-二氯苯基)-5-甲氧基-2,3-二氢-1-苯并呋喃-2-基]甲基}胺、

(±)-{[7-(2,3-二甲基苯基)-5-甲氧基-2,3-二氢-1-苯并呋喃-2-基]甲基}胺、

(±)-{[7-(2,4-二氟苯基)-5-甲氧基-2,3-二氢-1-苯并呋喃-2-基]甲基}胺、

(±)-{[7-(2,4-二氯苯基)-5-甲氧基-2,3-二氢-1-苯并呋喃-2-基]甲基}胺、

(±)-{[7-(2,5-二氟苯基)-5-甲氧基-2,3-二氢-1-苯并呋喃-2-基]甲基}胺、

(±)-{[7-(2,5-二氯苯基)-5-甲氧基-2,3-二氢-1-苯并呋喃-2-基]甲基}胺、

(+)-{[7-(2,5-二氯苯基)-5-甲氧基-2,3-二氢-1-苯并呋喃-2-基]甲基}胺、

(-)-{[7-(2,5-二氯苯基)-5-甲氧基-2,3-二氢-1-苯并呋喃-2-基]甲基}胺、

(±)-{[7-(2,5-二甲基苯基)-5-甲氧基-2,3-二氢-1-苯并呋喃-2-基]甲基}胺、

(±)-{[7-(2,5-二甲氧基苯基)-5-甲氧基-2,3-二氢-1-苯并呋喃-2-基]甲基}胺、

(±)-{[7-(5-氯-2-甲氧基苯基)-5-甲氧基-2,3-二氢-1-苯并呋喃-2-基]甲基}胺、

(±)-{[7-(2,6-二甲基苯基)-5-甲氧基-2,3-二氢-1-苯并呋喃-2-基]甲基}胺、

(±)-[(N-甲基-1-[7-(2-甲氧基苯基)-2,3-二氢-1-苯并呋喃-2-基]甲胺、

(±)-[(N-甲基-1-[7-(2,3-二甲基苯基)-2,3-二氢-1-苯并呋喃-2-基]甲胺、

(±)-[(N-甲基-1-[7-(2,3-二甲氧基苯基)-2,3-二氢-1-苯并呋喃-2-基]甲胺、

(±)-[(N-甲基-1-[7-(2,4-二氟苯基)-2,3-二氢-1-苯并呋喃-2-基]甲胺、

(±)-[(N-甲基-1-[7-(2,4-二氯苯基)-2,3-二氢-1-苯并呋喃-2-基]甲胺、

(±)-[(N-甲基-1-[7-(2,4-二甲氧基苯基)-2,3-二氢-1-苯并呋喃-2-基]甲胺、

(±)-[(N-甲基-1-[7-(2,5-二甲基苯基)-2,3-二氢-1-苯并呋喃-2-基]甲胺、

(±)-[(N-甲基-1-[7-(2,5-二氟苯基)-2,3-二氢-1-苯并呋喃-2-基]甲胺、

(±)-[(N-甲基-1-[7-(2,5-二氯苯基)-2,3-二氢-1-苯并呋喃-2-基]甲胺、

(±)-[(N-甲基-1-[7-(2,6-二甲基苯基)-2,3-二氢-1-苯并呋喃-2-基]甲胺、

(±)-[(N-甲基-1-[7-(2,6-二氯苯基)-2,3-二氢-1-苯并呋喃-2-基]甲胺、

(-)-{[7-(2,6-二氯苯基)-2,3-二氢-1-苯并呋喃-2-基]甲基}甲胺、

(+)-{[7-(2,6-二氯苯基)-2,3-二氢-1-苯并呋喃-2-基]甲基}甲胺、

(±)-[(N-甲基-1-[7-(2,3-二氟苯基)-2,3-二氢-1-苯并呋喃-2-基]甲胺、

(±)-{[5-氟-7-(2-氟苯基)-2,3-二氢-1-苯并呋喃-2-基]甲基}甲胺、

(±)-{[5-氟-7-(2-氯苯基)-2,3-二氢-1-苯并呋喃-2-基]甲基}甲胺、

(±)-{[5-氟-7-(2-甲基苯基)-2,3-二氢-1-苯并呋喃-2-基]甲基}甲胺、

(-)-{[5-氟-7-(2-甲基苯基)-2,3-二氢-1-苯并呋喃-2-基]甲基}甲胺、

(+)-{[5-氟-7-(2-甲基苯基)-2,3-二氢-1-苯并呋喃-2-基]甲基}甲胺、

(±)-{[5-氟-7-(2-甲氧基苯基)-2,3-二氢-1-苯并呋喃-2-基]甲基}甲胺、

(±)-{[7-(2,3-二甲氧基苯基)-5-氟-2,3-二氢-1-苯并呋喃-2-基]甲基}甲胺、

(±)-{[7-(2,4-二氯苯基)-5-氟-2,3-二氢-1-苯并呋喃-2-基]甲基}甲胺、

(-)-{[7-(2,4-二氯苯基)-5-氟-2,3-二氢-1-苯并呋喃-2-基]甲基}甲胺、

(+)-{[7-(2,4-二氯苯基)-5-氟-2,3-二氢-1-苯并呋喃-2-基]甲基}甲胺、

(±)-{[7-(2,5-二氟苯基)-5-氟-2,3-二氢-1-苯并呋喃-2-基]甲基}甲胺、

(±)-{[7-(2,5-二氯苯基)-5-氟-2,3-二氢-1-苯并呋喃-2-基]甲基}甲胺、

(+)-{[5-氟-7-(2,5-二氯苯基)-2,3-二氢-1-苯并呋喃-2-基]甲基}甲胺、

(-)-{[5-氟-7-(2,5-二氯苯基)-2,3-二氢-1-苯并呋喃-2-基]甲基}甲胺、

(±)-{[7-(2,5-二甲基苯基)-5-氟-2,3-二氢-1-苯并呋喃-2-基]甲基}甲胺、

(±)-{[7-(2,6-二甲基苯基)-5-氟-2,3-二氢-1-苯并呋喃-2-基]甲基}甲胺、

(±)-{[7-(2,6-二氯苯基)-5-氟-2,3-二氢-1-苯并呋喃-2-基]甲基}甲胺、

(±)-{[5-氟-7-(5-甲氧基-2-甲基苯基)-2,3-二氢-1-苯并呋喃-2-基]甲基}甲胺、

(±)-{[5-氟-7-(2-甲氧基-5-甲基苯基)-2,3-二氢-1-苯并呋喃-2-基]甲基}甲胺、

(±)-{[7-(5-氯-2-甲氧基苯基)-5-氟-2,3-二氢-1-苯并呋喃-2-基]甲基}甲胺、

(±)-{[5-氯-7-(2-甲氧基苯基)-2,3-二氢-1-苯并呋喃-2-基]甲基}甲胺、

(±)-{[5-氯-7-(2,6-二甲基苯基)-2,3-二氢-1-苯并呋喃-2-基]甲基}甲胺、

(±)-{[5-氯-7-(2-氟苯基)-2,3-二氢-1-苯并呋喃-2-基]甲基}甲胺、

(±)-{[5-氯-7-(2,3-二氟苯基)-2,3-二氢-1-苯并呋喃-2-基]甲基}甲胺、

(±)-{[5-氯-7-(2,3-二氯苯基)-2,3-二氢-1-苯并呋喃-2-基]甲基}甲胺、

(±)-{[5-氯-7-(2,3-二甲基苯基)-2,3-二氢-1-苯并呋喃-2-基]甲基}甲胺、

(±)-{[5-氯-7-(2,3-二甲氧基苯基)-2,3-二氢-1-苯并呋喃-2-基]甲基}甲胺、

(±)-{[5-氯-7-(2,4-二氟苯基)-2,3-二氢-1-苯并呋喃-2-基]甲基}甲胺、

(±)-{[5-氯-7-(2,4-二氯苯基)-2,3-二氢-1-苯并呋喃-2-基]甲基}甲胺、

(±)-{[5-氯-7-(2,4-二甲氧基苯基)-2,3-二氢-1-苯并呋喃-2-基]甲基}甲胺、

(±)-{[5-氯-7-(2,5-二氟苯基)-2,3-二氢-1-苯并呋喃-2-基]甲基}甲胺、

(±)-{[5-氯-7-(2,5-二氯苯基)-2,3-二氢-1-苯并呋喃-2-基]甲基}甲胺、

(±)-{[5-氯-7-(5-氯-2-甲氧基苯基)-2,3-二氢-1-苯并呋喃-2-基]甲基}甲胺、

(±)-{[7-(2-氟苯基)-5-甲基-2,3-二氢-1-苯并呋喃-2-基]甲基}甲胺、

(±)-{[7-(2-氯苯基)-5-甲基-2,3-二氢-1-苯并呋喃-2-基]甲基}甲胺、

(±)-{[7-(2-甲氧基苯基)-5-甲基-2,3-二氢-1-苯并呋喃-2-基]甲基}甲胺、

(±)-{[7-(2,3-二甲氧基苯基)-5-甲基-2,3-二氢-1-苯并呋喃-2-基]甲基}甲胺、

(±)-{[7-(2,4-二氯苯基)-5-甲基-2,3-二氢-1-苯并呋喃-2-基]甲基}甲胺、

(±)-{[7-(2,5-二氯苯基)-5-甲基-2,3-二氢-1-苯并呋喃-2-基]甲基}甲胺、

(+)-{[7-(2,5-二氯苯基)-5-甲基-2,3-二氢-1-苯并呋喃-2-基]甲基}甲胺、

(-)-{[7-(2,5-二氯苯基)-5-甲基-2,3-二氢-1-苯并呋喃-2-基]甲基}甲胺、

(±)-{[7-(2,6-二甲基苯基)-5-甲基-2,3-二氢-1-苯并呋喃-2-基]甲基}甲胺、

(±)-{[7-(2,6-二氯苯基)-5-甲基-2,3-二氢-1-苯并呋喃-2-基]甲基}甲胺、

(±)-{[7-(2-氟苯基)-5-甲氧基-2,3-二氢-1-苯并呋喃-2-基]甲基}甲胺、

(±)-{[7-(2-氯苯基)-5-甲氧基-2,3-二氢-1-苯并呋喃-2-基]甲基}甲胺、

(±)-{[7-(2-甲基苯基)-5-甲氧基-2,3-二氢-1-苯并呋喃-2-基]甲基}甲胺、

(±)-{[7-(2,3-二氟苯基)-5-甲氧基-2,3-二氢-1-苯并呋喃-2-基]甲基}甲胺、

(±)-{[7-(2,3-二氯苯基)-5-甲氧基-2,3-二氢-1-苯并呋喃-2-基]甲基}甲胺、

(±)-{[7-(2,3-二甲基苯基)-5-甲氧基-2,3-二氢-1-苯并呋喃-2-基]甲基}甲胺、

(±)-{[7-(2,4-二氟苯基)-5-甲氧基-2,3-二氢-1-苯并呋喃-2-基]甲基}甲胺、

(±)-{[7-(2,5-二氟苯基)-5-甲氧基-2,3-二氢-1-苯并呋喃-2-基]甲基}甲胺、

(±)-{[7-(2,5-二氯苯基)-5-甲氧基-2,3-二氢-1-苯并呋喃-2-基]甲基}甲胺、

(±)-{[7-(2,5-二甲基苯基)-5-甲氧基-2,3-二氢-1-苯并呋喃-2-基]甲基}甲胺、

(±)-{[7-(2,5-二甲氧基苯基)-5-甲氧基-2,3-二氢-1-苯并呋喃-2-基]甲基}甲胺、

(±)-{[7-(5-氯-2-甲氧基苯基)-5-甲氧基-2,3-二氢-1-苯并呋喃-2-基]甲基}甲胺、

(±)-{[7-(2,6-二甲基苯基)-5-甲氧基-2,3-二氢-1-苯并呋喃-2-基]甲基}甲胺、

(±)-N-甲基-1-[7-(2,3-二氟苯基)-5-(三氟甲基)-2,3-二氢-1-苯并呋喃-2-基]甲胺、

(±)-N-甲基-1-[7-(2,3-二氯苯基)-5-(三氟甲基)-2,3-二氢-1-苯并呋喃-2-基]甲胺、

(±)-N-甲基-1-[7-(2,4-二甲氧基苯基)-5-(三氟甲基)-2,3-二氢-1-苯并呋喃-2-基]甲胺、

(+){[7-(2,6-二氯苯基)-5-氟-2,3-二氢-1-苯并呋喃-2-基]甲基}甲胺、

(-){[7-(2,6-二氯苯基)-5-氟-2,3-二氢-1-苯并呋喃-2-基]甲基}甲胺、

(R)-[7-(2-氯苯基)-(5-氟-2,3-二氢-苯并呋喃-2-基甲基)]甲胺、

(R)-[7-(2,6-二氯苯基)-5-氟-2,3-二氢-苯并呋喃-2-基甲基]乙胺、

(R)-[7-(2,6-二氯苯基)-5-氟-2,3-二氢-苯并呋喃-2-基甲基]二甲胺、

{[(2R)-7-(5-氯-2-甲基苯基)-5-氟-2,3-二氢-1-苯并呋喃-2-基]甲基}胺、

{[(2R)-7-(4-氯-2-甲基苯基)-5-氟-2,3-二氢-1-苯并呋喃-2-基]甲基}胺、

(-)-{[7-(2,6-二氯苯基)-5-氟-2,3-二氢-1-苯并呋喃-2-基]甲基}胺、

(+)-{[7-(2,6-二氯苯基)-5-氟-2,3-二氢-1-苯并呋喃-2-基]甲基}胺、

(±)-{2-[6-氯-7-(2-氯苯基)-2,3-二氢-1-苯并呋喃-2-基]乙基}胺、

(±)-{2-[7-(2,6-二氯苯基)-5-氟-2,3-二氢-1-苯并呋喃-2-基]乙基}胺、

(±)-{2-[7-(2-甲氧基苯基)-5-甲氧基-2,3-二氢-1-苯并呋喃-2-基]乙基}胺、

(±)-{N-甲基-1-[(7-(2,4,6-三氯苯基)-2,3-二氢-1-苯并呋喃-2-基]甲胺、

(+)-{N-甲基-1-[(7-(2,4,6-三氯苯基)-2,3-二氢-1-苯并呋喃-2-基]甲胺、

(-)-{N-甲基-1-[(7-(2,4,6-三氯苯基)-2,3-二氢-1-苯并呋喃-2-基]甲胺、

(+)-{[7-(2,6-二甲基苯基)-5-氟-2,3-二氢-1-苯并呋喃-2-基]甲基}甲胺、

(-)-{[7-(2,6-二甲基苯基)-5-氟-2,3-二氢-1-苯并呋喃-2-基]甲基}甲胺、

(-)-{[7-(2,6-二甲基苯基)-5-甲氧基-2,3-二氢-1-苯并呋喃-2-基]甲基}甲胺、

(+)-{[7-(2,6-二甲基苯基)-5-甲氧基-2,3-二氢-1-苯并呋喃-2-基]甲基}甲胺、

(+)-{[5-氯-7-(2,5-二氯苯基)-2,3-二氢-1-苯并呋喃-2-基]甲基}甲胺、

(-)-{[5-氯-7-(2,5-二氯苯基)-2,3-二氢-1-苯并呋喃-2-基]甲基}甲胺、

(-)-{[5-氯-7-(2,6-二甲基苯基)-2,3-二氢-1-苯并呋喃-2-基]甲基}甲胺、

(+)-{[5-氯-7-(2,6-二甲基苯基)-2,3-二氢-1-苯并呋喃-2-基]甲基}甲胺、

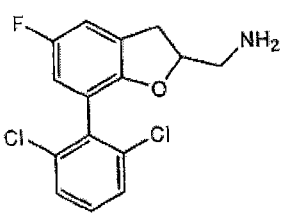
(+)-{[7-(2,3-二甲氧基苯基)-5-甲基-2,3-二氢-1-苯并呋喃-2-基]甲基}甲胺、

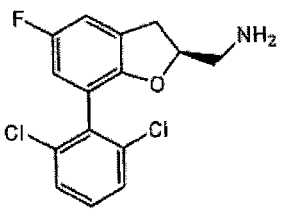
(-)-{[7-(2,3-二甲氧基苯基)-5-甲基-2,3-二氢-1-苯并呋喃-2-基]甲基}甲胺、

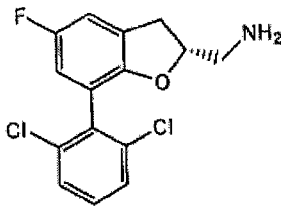
(-)-{[7-(2,3-二甲氧基苯基)-5-氟-2,3-二氢-1-苯并呋喃-2-基]甲基}甲胺或

(+)-{[7-(2,3-二甲氧基苯基)-5-氟-2,3-二氢-1-苯并呋喃-2-基]甲基}甲胺。

在某些实施方案中，式I的示例性化合物包括下式化合物或其药学上可接受的盐:







。

3. 提供本发明化合物的通用方法:

本发明化合物可根据2004年10月21日提交的美国专利申请序列号10/970714(WO2005/044812)中详细描述的方法制备，将该专利申请的全部内容在此引入作为参考。本发明的立体异构体可根据2004年10月21日提交的美国临时专利申请序列号60/621023和2004年10月21日提交的美国临时专利申请序列号60/621024中描述的立体选择性方法制备，将该两临时申请的全部内容在此引入作为参考。

4. 用途、制剂和给药:

本发明化合物对脑5-羟色胺受体的2C亚型有亲和性以及激动剂或部分激动剂活性，因此可以用于治疗多种病症和/或缓解一种或多种相关的症状。这些与调节脑5-羟色胺受体的2C亚型有关的病症在下面进行了详细描述。本发明认为，本发明化合物可以快速起作用。另外，本发明化合物没有性功能障碍副作用。

如文中所述，本发明化合物可用于治疗一种或多种精神病疾病，而不引起糖尿病病变。糖尿病病变是与非典型抗精神病药物相关的副作用。尽管不希望受任何理论的束缚，但是认为与非典型抗精神病药物相关的糖尿病病变，是由于这些药物是$5\text{-}HT_{2C}$拮抗剂导致的。如文中所述，本发明化合物为$5\text{-}HT_{2C}$激动剂或部分激动剂，因此，本发明化合物与糖尿病病变无关。

本发明化合物用于治疗一种或多种精神病疾病，例如包括妄想型、错乱型、紧张型、未分化型(undifferentiated)精神分裂症、精神分裂症样疾病、分裂情感性精神病、妄想症、物质诱导的精神病和其它没有特别指出的精神病；L-DOPA诱导的精神病；与阿尔茨海默氏痴呆有关的精神病；以及与帕金森病有关的精神病；和与路易体有关的精神病。

本发明化合物还用于治疗与精神分裂型精神病相关的症状，包括所谓的精神分裂症的“阳性”和“阴性”症状。这些症状包括例如精神病人中的幻觉、妄想、偏执、焦虑、激动、过度攻击、紧张、思维障碍、感情迟钝、社交或情感退缩。通常与精神病相关的其它症状包括例如缺乏专注力和功能障碍的认知障碍或认知减退、抑郁、自杀、代谢综合征和药物滥用。因此，本发明的另一实施方案提供了治疗一种或多种与精神病相关的症状的方法。

在其它实施方案中，本发明化合物用于治疗焦虑症，例如恐慌发作、恐旷症、惊恐病、特定性恐惧症、社交恐惧症、社交焦虑症、强迫症、创伤后应激障碍、急性应激障碍、广泛性焦虑症、分离焦虑症、物质诱导的焦虑症和其它没有特别指出的焦虑症。

根据另一实施方案，本发明化合物可用于治疗双相情感障碍。所述双相情感障碍包括I型双相情感障碍、II型双相情感障碍和循环情感障碍(cyclothymic disorder)；双相躁狂、痴呆和有精神病特征的抑郁。本发明化合物还用于治疗(包

括预防)可能出现在双相抑郁和双相躁狂之间的循环。

前面所述的精神障碍的更加完整的描述见精神障碍的诊断和统计手册(Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders) 第四版，Washington, DC， American Psychiatric Association (1994)，将其全部内容在此引入作为参考。

在某些实施方案中，本发明化合物与一种或多种抗精神病药物共同给药。所述抗精神病药物在本领域中是公知的，包括氯氮平(例如 Clozaril®)、利培酮(例如 Risperidal®)、奥氮平(例如 Zyprexa®)、喹硫平(例如 Seroquel®)、齐拉西平(例如 Geodon®)、阿立哌唑、氨磺必利、氯丙嗪、氟奋乃静、氟哌啶醇(例如 Haldol®)、洛沙平、美索达嗪、吗茚酮、奋乃静、匹莫齐特、思瑞康、舒必利、硫利达嗪、替沃噻吨、三氟拉嗪和 bifeprunox，在此仅指出几例。

本发明化合物与一种或多种抗精神病药物的组合产品可用于治疗例如包括妄想型、错乱型、紧张型、未分化型的精神分裂症、精神分裂症样疾病、分裂情感性精神病、妄想症、物质诱导的精神病和其它没有特别指出的精神病; L-DOPA-诱导的精神病; 与阿尔茨海默氏痴呆有关的精神病; 与帕金森病有关的精神病; 与路易体有关的精神病; 双相情感障碍，例如包括 I 型双相情感障碍、II 型双相情感障碍和循环情感障碍; 双相躁狂、痴呆和有精神病特征的抑郁。在一些实施方案中，这些组合物还用于治疗双相情感障碍，包括例如治疗在双相抑郁和双相躁狂之间的循环。

在其它实施方案中，本发明化合物与抗精神病药物一起给药提供了抗精神病药物的益处，同时消除或最小化某些副作用(例如静坐不能、张力障碍、帕金森病运动障碍和迟发性运动障碍等)，当单独服用抗精神病药物时，通常可以观察到上述副作用。

在其它实施方案中，本发明化合物可用于治疗一种或多种抑郁症，例如重抑郁障碍、季节性情感障碍、心境恶劣障碍、物质诱导的情绪障碍、其它没有特别指出的抑郁症并可治疗难治性抑郁症。

本发明的另一方面提供了用于治疗一种或多种例如重抑郁发作、躁狂发作、混合发作和轻躁狂发作的情绪发作; 及适应障碍例如伴有焦虑和/或抑郁情绪的适应障碍的方法。

本发明化合物还用于治疗与抑郁症相关的症状，包括例如神经性疼痛和性功

能障碍的躯体症状。其它躯体症状包括绝望、无助、焦虑和烦恼、有或无认知损伤客观征兆的记忆障碍、快感缺失(anhedonia)、行动迟缓、易怒、对个人生活自理缺少兴趣，例如不很好坚持医药和饮食方案。

在某些实施方案中，本发明提供了治疗与抑郁相关的性功能障碍的方法。在其它实施方案中，本发明提供了治疗与给药 5-羟色胺重摄取抑制剂(SRI)(用于治疗抑郁和其它病症)相关的性功能障碍的方法。这些治疗性功能障碍的方法在下面进行了详细描述。

在某些实施方案中，本发明化合物与一种或多种抗抑郁药组合给药。适当的抗抑郁药包括，例如 5-羟色胺重摄取抑制剂(SRIs)、去甲肾上腺素重摄取抑制剂(NRIs)、5-羟色胺和去甲肾上腺素重摄取的抑制剂(SNRIs)、单胺氧化酶抑制剂(MAOIs)、单胺氧化酶的可逆抑制剂(RIMAs)、磷酸二酯酶-4(PDE4)抑制剂、促肾上腺皮质激素释放因子(CRF)拮抗剂、α-肾上腺素受体拮抗剂或包括非典型抑郁药的其它化合物。与本发明化合物组合给药的另外的抑郁药包括三重摄取(triple uptake)抑制剂，例如 DOV216303 和 DOV21947；褪黑激素激动剂，例如 agomelotine；上神经递质摄取阻滞剂(SNUBs；例如 GlaxoSmithKline 和 Neurosearch 的 NS-2389；Sepracor 的(R)-DDMA)和/或 P 物质/神经激肽受体拮抗剂(例如，Merck 的 aprepitant/MK-869；Novartis 的 NKP-608；Pfizer 的 CPI-122721；Roche 的 R673；Takeda 的 TAK637；和 GlaxoSmithKline 的 GW-97599)。

与本发明化合物组合给药的另一类抗抑郁药为去甲肾上腺素能和特异性 5-羟色胺能抗抑郁药(NaSSAs)。NaSSAs 的适当的示例为 mirtazepine。

与本发明化合物组合给药的适当的 NRIs 包括叔胺三环抗抑郁药和仲胺三环抗抑郁药。适当的叔胺三环抗抑郁药包括阿米替林、氯丙咪嗪、多塞平、丙咪嗪(见美国专利 2554736，将其全部内容在此引入作为参考)和三甲丙咪嗪及它们的药学上可接受的盐。适当的仲胺三环抗抑郁药包括：阿莫沙平、地昔帕明、马普替林、去甲替林和普罗替林及它们的药学上可受的盐。

与本发明化合物组合给药的另外的 NRI 为瑞波西汀(Edronax™；2-[α-(2-乙氧基)苯氧基-苄基]吗啉，通常以外消旋物给药；见美国专利 4229449，将其全部内容在此引入作为参考)。

与本发明化合物组合给药的适当的 SSRIs 包括: 西酞普兰(1-[3-(二甲氨基)丙基]-(4-氟苯基)-1,3-二氢-o-5-异苯并呋喃甲腈; 见美国专利 4136193; Christensen 等人, 欧洲药理学杂志(Eur. J. Pharmacol.) 41:153, 1977; Dufour 等人, 国际临床精神药理学(Int. Clin. Psychopharmacol.) 2:225, 1987; Timmerman 等人, ibid., 239, 将上述所有文献的全部内容在此引入作为参考); 氟西汀(N-甲基-3-(p-三氟甲基苯氧基)-3-苯基丙胺, 以盐酸盐形式和它的两种异构体的外消旋混合物形式上市; 见, 例如美国专利 4314081; Robertson 等人, 药物化学杂志(*J. Med. Chem.*), 31:1412, 1988, 将上述文献在此引入作为参考); 混合的氟西汀/奥氮平; 氟伏沙明(5-甲氧基-1-[4-(三氟甲基)苯基]-1-戊酮 O-(2-氨基乙基)肟; 见美国专利 4085225; Claassen 等人, 英国药理学杂志(Brit. J. Pharmacol) 60:505, 1977; De Wilde 等人, 情感障碍杂志(J. Affective Disord.) 4:249, 1982; Benfield 等人, 药物(Drugs) 32:313, 1986, 将上述文献全部内容在此引入作为参考); 帕罗西汀(反式-(-)-3-[(1,3-苯并间二氧杂环戊烯-5-基氧基)甲基]-4-(4-氟苯基)哌啶; 见美国专利 3912743; 美国专利 4007196; Lassen, 欧洲药理学杂志, 47:351, 1978; Hassan 等人, 英国临床药理学杂志(Brit. J. Clin. Pharmacol.), 19:705, 1985; Laursen 等人, Acta Psychiat. Scand. 71:249, 1985; Battegay 等人, 神经精神病(Neuropsychobiology), 13:31, 1985, 将所有文献的全部内容在此引入作为参考); 舍曲林, (1S-顺式)-4-(3,4-二氯苯基)-1,2,3,4-四氢-N-甲基-1-萘胺盐酸盐; 见美国专利 4536518, 将其全部内容在此引入作为参考); 依他普仑(见美国专利 RE34712); 和其药学上可接受的盐。

与本发明化合物组合给药的适当的 MAOIs 包括异卡波肼、苯乙肼、司来吉兰和反苯环丙胺及它们药学上可接受的盐。

与本发明化合物组合给药的适当的可逆 MAOIs 包括: 吗氯贝胺(4-氯-N-[2-(4-吗啉基)-乙基]苯甲酰胺; 见美国专利 4210754, 将其全部内容在此引入作为参考), 司来吉兰和它们药学上可接受的盐。

与本发明化合物组合给药的适当的 SNRIs 包括文拉法辛(见美国专利 4535186, 将其全部内容在此引入作为参考; 还见美国专利 5916923、6274171、6403120、6419958、6444708, 将上述所有文献的全部内容在此引入作为参考), 和其药学上可接受的盐及类似物, 包括 O-脱甲基文拉法辛琥珀酸盐; 米那普仑(N,N-二乙基-2-氨基甲基-1-苯基环丙烷甲酰胺; 见美国专利 4478836; Moret 等人,

神经药理学，24:1211-19, 1985，将所有文献的全部内容在此引入作为参考)；蒸法唑酮(可从 Bristol Myers Squibb 和 Dr. Reddy Labs Inc.得到)；度洛西汀；和它们的药学上可接受的盐。

与本发明化合物组合给药的适当的 CRF 拮抗剂包括在序列号为 WO 94/13643、WO 94/13644、WO 94/13661、WO 94/13676 和 WO 94/13677 的国际专利说明书中详细描述的那些化合物。

与本发明化合物组合给药的适当的非典型抗抑郁药包括丁氨苯丙酮(Wellbutrin™；(.+-.)-1-(3-氯苯基)-2-[(1,1-二甲基乙基)氨基]-1-丙酮)、锂、蒸法唑酮、曲唑酮和维络沙素，及它们的药学上可接受的盐。另一适当的非典型抗抑郁药为西布曲明。

与本发明化合物组合给药的具体抗抑郁药包括但不限于，阿地唑仑、阿拉丙酯、阿奈螺酮、阿米庚酸、阿米替林、阿米替林/氯氮䓬混合物、阿莫沙平、阿瑞匹坦、阿替美唑、azamianserin、巴嗪普令、苯呋拉林、二苯美仑、binodaline、比培那醇、溴法罗明、buproprion、卡罗沙酮、西克拉明、氰帕明、西莫沙酮、西酞普兰、氯美醇、氯米帕明、氟伏胺、氮䓬尼尔、丹醇、地美替林、地昔帕明、O-脱甲基文拉法辛、二苯西平、二苯噻庚英、多塞平、屈昔多巴、度洛西汀、elzasonan、乙非辛、依他匹隆、依他普仑、艾司唑仑、依托哌酮、非莫西汀、酚加宾、非唑拉明、氟曲辛、氟西汀、氟伏沙明、吉哌隆、咪唑克生、丙米嗪、吲达品、茚洛秦、依普吲哚、异卡波肼、左丙替林、利托西汀、洛非帕明、马普替林、美地沙明、美他帕明、美曲吲哚、米安色林、米那普仑、米那普令、米氮平、码氯贝酯、孟替瑞林、奈拉西坦、奈福泮、nefozodine、nemititide、尼亚拉胺、诺米芬辛、诺氟西汀、去甲替林、奥替瑞林、奥沙氟生、帕罗西汀、苯乙肼、匹那西泮、pirlindone、苯噻啶、普罗替林、瑞波西汀、利坦色林、罗巴佐坦、咯利普兰、司来吉兰、sercloremine、舍曲林、司普替林、西布曲明、舒布硫胺、舒必利、舒奈吡琼、替尼沙秦、托扎啉酮、thymoliberin、噻奈普汀、替氟卡宾、托芬那辛、托非索泮、托洛沙酮、托莫西汀、反苯环丙胺、曲唑酮、trimiprimine、文拉法辛、维拉必利、维拉佐酮、维洛沙嗪、维喹啉、齐美利定和 zometrapine 和它们的药学上可接受的盐，以及圣约翰草(John's wort herb)或 Hypencuin perforatum 或它们的提取物。

与本发明化合物组合给药的适当类型的抗焦虑药包括5-HT_{1A}激动剂或拮抗剂，特别是5-HT_{1A}部分激动剂；神经激肽受体(NK)拮抗剂(例如沙瑞度坦和奥沙奈坦)和促肾上腺素皮质激素释放因子(CRF)拮抗剂。可以在本发明中使用的适当5-HT_{1A}受体激动剂或部分激动剂包括，特别是5-HT_{1A}受体部分激动剂的丁螺环酮、氟辛克生、吉哌隆和伊沙匹隆及它们的药学上可接受的盐。具有5-HT_{1A}受体拮抗剂/部分激动剂活性的化合物的示例为吲哚洛尔。新的5-HT_{1A}激动剂variza、阿奈螺酮、吉哌隆、舒奈吡琼、MKC242、维拉佐酮、依他匹隆和来自Organon的ORG12962；新的5-HT_{1A}拮抗剂例如罗巴佐坦；新的5-HT_{1B}激动剂例如elzasonan；新的5HT_2拮抗剂例如YM-992(来自Yamanouchi Pharmaceuticals)和奈米非肽(nemifitide)。

根据本发明，本发明的组合产品可以与一种或多种用于治疗抑郁或其它情绪障碍的其它药物一起给药。或者，本发明的组合产品可以与一种或多种其它药物一起给药，所述药物有治疗哺乳动物存在的任何其它症状或病况的活性，不管该症状或病况与该哺乳动物患有的抑郁或情绪障碍相关或不相关。这些药物的示例包括，例如，抗血管生成药物、抗肿瘤药物、抗糖尿病药物、抗感染药物、止痛药物、抗精神病药物、胃肠药物等或它们的组合。可用于本发明的实施的其它药物包括，例如，通常用于提高抗抑郁药的疗效的辅助治疗药物。这些辅助药物可以包括例如，情绪稳定剂(例如锂、丙戊酸、卡马西平等)；吲哚洛尔、兴奋药(例如利他林、右苯丙胺等)；或甲状腺增加药(例如T_3)；抗精神病药物、抗焦虑药物(例如苯并二氮杂䓬类)和/或减轻性功能障碍的药物(例如丁螺环酮，其还有抗焦虑作用；多巴胺能药物，例如金刚烷胺、普拉克索、安非他酮等)。

作为5-HT_{2c}调节剂，本发明化合物可用于治疗许多病症。这些病症包括月经前综合征(PMS)、月经前焦虑障碍(PMDD)、例如帕金森病的运动(motion or motor)障碍；慢性疲劳综合征；神经性厌食症、睡眠障碍(例如睡眠呼吸暂停)和缄默症。

月经前焦虑障碍或PMDD是一种严重形式的PMS。类似于PMS，PMDD通常在月经发生的前一星期中出现，并在几天后消失。PMDD的特征为严重的每月的情绪不稳和干扰日常生活(特别是女子与她的家人和朋友关系)的身体症状。PMDD症状远远超过被认为是易控制或正常的月经前症状。

PMDD是症状的组合，可能包括易怒、抑郁情绪、焦虑、睡眠障碍、精神集

中困难、怒气爆发、乳房触痛和胃气胀。诊断标准重点在于抑郁情绪、焦虑、情绪不稳或易怒性。该病症影响高达二十分之一的有规则月经周期的美国女性。根据另一实施方案，本发明提供治疗一种或多种与 PMDD 相关的症状的方法。

在当前，选择性 5-羟色胺重摄取抑制剂(SSRIs)为治疗与 PMDD 相关的症状的优选方法。根据另一方面，本发明提供了通过将式 I 化合物与 SSRI 组合给药，治疗 PMDD 或与 PMDD 相关的一种或多种症状的方法。在某些实施方案中，SSRI 为氟西汀、文拉法辛、帕罗西汀、度洛西汀或舍曲林。

根据另一实施方案，本发明化合物可用于治疗多种进食障碍。在某些实施方案中，进食障碍为饮食过量、贪食症或神经性厌食症。在某些实施方案中，本发明化合物可用于治疗胃肠病症，例如胃肠活力或肠推进障碍。本发明化合物还可以用于减肥或控制体重(例如减少卡路里或食物摄入和/或抑制食欲)。这些方法对治疗肥胖和其引起的并存病特别有效，所述并存病包括糖尿病尿崩症、II 型糖尿病、心血管疾病、高血压、高血脂症、中风、骨性关节炎、睡眠呼吸暂停、胆囊疾病、痛风、某些癌症、某些不育症和早期死亡。

在某些实施方案中，将本发明化合物与一种或多种抗肥胖药一起给药。这些抗肥胖药在本领域中是公知的，包括载脂蛋白-B 分泌物/微粒体甘油三酯转运蛋白(apo-B/MTP)抑制剂、11β-羟基甾类化合物脱氢酶-1(11β-HSD 1 型)抑制剂、$PYY_{3.36}$和其类似物、MCR-4 激动剂、胆囊收缩素-A(CCK-A)激动剂、单胺重摄取抑制剂(例如西布曲明)、拟交感神经药、R3 肾上腺素能受体激动剂、多巴胺激动剂(例如溴隐停)、黑色素细胞-刺激激素受体类似物、大麻素受体 1 拮抗剂(例如利莫那班)、黑色素浓集激素拮抗剂、瘦蛋白(OB 蛋白)、瘦蛋白类似物、瘦蛋白受体激动剂、甘丙肽拮抗剂、脂酶抑制剂(例如 tetrahydrolipstatin，例如奥利司他)、厌食药(例如铃蟾肽激动剂)、神经肽 Y 受体拮抗剂、拟甲状腺药、脱氢表雄酮或其类似物、糖皮质激素受体激动剂或拮抗剂、orexin 受体拮抗剂、urocortin 结合蛋白拮抗剂、胰高血糖素样肽-1 受体激动剂、睫状节神经营养因子(例如 $Axokine^{TA}$)、人类豚鼠相关蛋白(AGRP)、ghrelin 受体拮抗剂、组胺 3 受体拮抗剂或逆激动剂以及神经介素 U 受体激动剂。

在其它实施方案中，将本发明化合物与抗肥胖药一起给药，所述抗肥胖药选自奥利司他、西布曲明、溴隐停、麻黄碱、瘦蛋白、利莫那班、伪麻黄碱、PYY3.36

或其类似物以及2-氧代-N-(5-苯基吡嗪基)螺-[异苯并呋喃-1(3H),4'-哌啶]-1'-甲酰胺。根据本发明的另一方面，将本发明化合物与抗肥胖药一起给药，同时用例如锻练和合理饮食的典型肥胖治疗法进行治疗。

根据另一实施方案，将本发明化合物与一种或多种用于治疗糖尿病或相关病症的药物组合给药。在某些实施方案中，将本发明化合物与一种或多种药物组合给药，所述药物包括胰岛素和胰岛素类似物(例如赖氨酸脯氨酸胰岛素)；GLP-1(7-37) (insulinotropin)和GLP-1 (7-36)-NH_2；磺脲类和其类似物：氯磺丙脲、格列苯脲、甲苯磺丁脲、妥拉磺脲、醋磺己脲、Glypizide®、格列美脲、瑞格列奈、美格列奈；双胍：二甲双胍、苯乙双胍、丁福明、<<2-拮抗剂和咪唑啉类：咪格列唑、伊格列哚、德格列哚、咪唑克生、依法克生、氟洛克生；胰岛素促分泌物：利诺格列、A-4166；格列酮类：环格列酮、Actos® (匹格列酮)、恩格列酮、曲格列酮、达格列酮、Avandia® (BRL49653)；脂肪酸氧化抑制剂：氯莫克舍、乙莫克舍；葡糖苷酶抑制剂：阿卡波糖、米格列醇、乙格列醇、伏利波糖、MDL-25637、卡格列波糖、MDL-73,945；13-激动剂：BRL 35135、BRL 37344、RO 16-8714、ICI D7114、CL 316243；或磷酸二酯酶抑制剂：L-386398。

在其它实施方案中，将本发明化合物与一种或多种降脂药物组合给药，所述降脂药物为：苯氟雷司：钒酸盐和钒络合物(例如，Nagiivan®)和过氧化钒络合物；糊精拮抗剂；胰高血糖素拮抗剂；葡萄糖异生抑制剂；生长素释放肽类似物；抗脂解药物：烟酸、阿昔莫司、WAG 994、普兰林肽(“Symlin”)、AC 2993、那格列奈、醛糖还原酶抑制剂(例如唑泊司他)、糖原磷酸化酶抑制剂、山梨糖醇脱氢酶抑制剂、钠-氢交换泵1型(NNE-1)抑制剂和/或胆固醇生物合成抑制剂或胆固醇吸收抑制剂，特别是HMG-CoA还原酶抑制剂或HMG-CoA合成酶抑制剂；或HMG-CoA还原酶或合成酶基因表达抑制剂；CETP抑制剂；胆汁酸螯合剂(sequesterant)、贝特(fibrate)、ACAT抑制剂；角鲨烯合成酶抑制剂；或抗氧化剂。在其它实施方案中，将本发明化合物与一种或多种天然存在的降低血浆胆固醇水平的化合物组合给药。这些天然存在的化合物通常指营养品，例如大蒜提取物、*Hoodia* plant提取物和烟酸。

在某些实施方案中，本发明化合物用于诱导、协助或维持哺乳动物中所需的膀胱控制。该方法对治疗遭受或容易遭受膀胱不稳定或小便失禁的哺乳动物特别

有益。本发明的方法包括预防、治疗或抑制膀胱相关的泌尿疾病和膀胱不稳定，包括原发性膀胱不稳定、夜遗尿、夜尿症、排空障碍和小便失禁(包括例如，压力性尿失禁、急迫性尿失禁和/或混合型尿失禁)。通过给药本发明化合物还可以治疗或可以预防由前列腺肥大继发的膀胱不稳定，这是甚至在其他健康人中，提高尿道张力和降低不希望的尿遗漏的方法。例如本发明方法用于缓解在处于生孩子后第一年中的妇女中经常出现的尿遗漏。

在其它实施方案中，本发明化合物用于治疗尿潴留或逼尿肌括约肌协同失调。患有尿潴留的患者包括患有脊髓损伤的患者或患有良性前列腺增生的男性患者。

根据本发明，本发明化合物还可用于提高临时延迟排尿(当其需要时)。根据本发明，需要时，这些化合物可以用于稳定膀胱。因此，可以将本发明方法用于受试者，以使其控制排尿的紧迫性和频率。

在本发明的一些实施方案中，将本发明化合物给药至需要它们的哺乳动物，用于治疗、预防、抑制和/或改善急迫性尿失禁(还称为膀胱不稳定、神经性膀胱、排空障碍、活动过度性膀胱、逼尿肌过度活性、逼尿肌反射亢进或无抑制性膀胱)或混合型尿失禁。本发明的用途包括但不限于，用于膀胱活性和不稳定性，其中尿急与前列腺炎、前列腺肥大、间质性膀胱炎、尿道感染或阴道炎相关。本发明的方法还可用于协助抑制或校正尿频-尿急综合征和懒惰膀胱(lazy bladder)(还称为排空频率稀少综合征(infrequent voiding syndrome))。

本发明化合物还用于治疗、预防、抑制或限制与使用其它药物相关或由其引起的尿失禁、尿不稳定或尿急，所述药物包括利尿药、加压素拮抗剂、抗胆碱能药、镇静药或安眠药、麻醉药、α-肾上腺素能激动剂、α-肾上腺素能拮抗剂或钙通道阻滞剂。

本发明化合物可用于诱导或协助泌尿膀胱控制或预防或治疗需要其缓解的人类中的文中所述疾病，包括成人和儿科使用。它们还可用于兽医进行的应用，特别是包括犬科和猫科动物膀胱控制方法。如果需要的话，所述方法还可用于农场动物，例如羊、马、猪和马科动物。

根据本发明，本发明化合物可以单独给药调节膀胱活性，或者可以与一种或多种其它用于调节膀胱活性的药物组合(同时或依次)给药。另外，本发明化合物可以与一种或多种其它药物组合给药，所述药物为用于治疗或预防一种或多种需

要膀胱活性调节的个体所遭受的其它症状、病症或疾病。

用于调节膀胱活性，特别用于治疗、预防、抑制和/或缓解尿失禁的其它药物包括，例如，醋酸去氨加压素(以来自 Aventis Pharmaceuticals 的 DDAVP® 鼻喷雾剂和 DDAVP® 片剂形式使用)和醋酸去氨加压素鼻管(rhinal tube) (得自 Ferring Pharmaceuticals Inc.)。其它产品包括，例如，酒石酸托特罗定(来自 Pharmacia & Upjohn，以 Detroltm 片剂应用)、盐酸奥昔布宁(来自 ALZA Pharmaceuticals，以 Ditropan®片剂和糖浆剂以及 Ditropan XL®缓释片剂形式应用)、氢溴酸 propanthaline (以片剂形式，得自 Roxane Laboratories, Inc.)、莨菪碱和硫酸莨菪碱(分别以 Cystopaz®片剂和 Cystopaz-M®定时释放胶囊形式应用，得自 PolyMedica Pharmaceuticals (U.S.A.), Inc.)、氢溴酸莨菪碱、盐酸黄酮哌酯(以 Urispas® 100 mg 片剂应用，来自 ALZA Pharmaceuticals)、盐酸丙咪嗪(以 10 mg、25 mg 和 50 mg 片剂应用，来自 Geneva Pharmaceuticals, Inc.)、苯丙醇胺、盐酸米多君(以 2.5 mg 和 5 mg Proamatine®片剂形式应用，来自 Shire US Inc.)、盐酸酚苄明(以 Dibenzyline®胶囊应用，来自 WellSpring Pharmaceuticals Corporation)和盐酸哌唑嗪(以 Minipress®胶囊形式应用，来自 Pfizer Inc.)。可以将这些药物中的每一种以本领域公知的药学有效量和方案给药，包括列在医师案头手册(Physicians' Desk Reference)，55版，2001，由 Medical Economics Company, Inc 在 Monvale 出版，NJ07645-1742，其相关部分在此引入作为参考。

另外其它能够调节膀胱活性的药物包括，例如，其它 $5HT_{2c}$ 受体调节剂。例如美国专利申请 2004/0235856(在前面已将其全部内容引入作为参考)描述了许多可以用于实施本发明的 $5HT_{2c}$ 受体调节剂。另外的 $5HT_{2c}$ 激动剂在 Bishop 等人，Expert Opin. Ther. Patent 13:1691-1705, 2003 中进行了举例说明，将该文献全部内容在此引入作为参考。

另外其它能够调节膀胱活性的药物包括，例如，一种或多种 KCNQ 钾通道调节剂。在本发明的一些实施方案中，将本发明化合物与一种或多种 KCNQ 2/3 或 KCNQ3/5 激动剂共同给药。这些 KCNQ 调节剂包括，例如，美国专利 5384330 和美国专利 5565483 中所描述的化合物，以及美国专利申请 2002/0183395 和美国专利申请 2004/0029949 中所描述的化合物；这些专利和专利申请的全部内容在此引入作为参考。在本发明的一些实施方案中，将本发明化合物与瑞替加宾一起给

药。

在本发明的一些实施方案中，本发明化合物与一种或多种化合物组合给药，所述化合物为加压素激动剂，包括但不限于U.S.专利6194407 (Failli 等人)、U.S.专利6090803 (Failli 等人)、U.S.专利6096736 (Ogawa 等人)和U.S.专利6096735 (Ogawa 等人)中描述的那些化合物。

一般而言，根据本发明，通常需要将一种或多种本发明化合物与一种或多种α-肾上腺素能受体激动剂和/或一种或多种其它拟交感神经药组合给药。

根据本发明，式I化合物可以用于治疗、预防或减轻对多种物质中任何一种的依赖、戒断或其症状，所述物质包括，例如，娱乐物质(例如，酒精、烟草[例如尼古丁])、具有药理作用的物质(例如镇痛药[例如Vicodin®、Lortab®、Lorcet®、Percocet®、Percodan®、Tylox®、氢可酮、OxyContin®、美沙酮、曲马多等]、镇定剂、兴奋剂或镇静剂)和违禁药(例如大麻、海洛因、可卡因、ecstasy、LSD、PCP、去氧麻黄碱等)。

如文中所用，术语“物质滥用”可以参照精神障碍的诊断和统计手册，第4版，(1994) (“DSM-IV”)中设定的标准进行定义，该手册由美国精神病学协会的命名和统计小组(Task Force on Nomenclature and Statistics)制定。物质滥用的特征为不良适应模式的药物应用，显示出复发性和与这些物质重复使用相关的显著副作用。如在DSM-IV中所叙述的，物质滥用定义为导致显著临床损伤或不良应激的不良适应模式的物质滥用，所述损伤或不良应激显示为一种(或多种)下面情况，在12个月周期内出现：(1)导致未履行工作、学校或家庭中的主要职责的复发性物质使用；（2）对身体有危害性的复发性物质使用；（3）复发性物质相关的法律问题；和（4）尽管有持久性或复发性的由物质的作用引起或恶化的社会或人与人之间的问题，仍持续的物质使用。此外，DMS-IV要求，物质滥用的症状与物质依赖的标准不相符。

如文中所用，术语“物质依赖”，可以参照精神障碍的诊断和统计手册，第4版，(1994) (“DSM-IV”)中设定的标准进行定义，该手册由美国精神病协会的命名和统计小组制定。DSM-IV中设定的物质依赖的标准是一种物质使用的模式，该模式导致由至少三种下面所述情况所证明的显著临床损伤或不良应激，所述情况可在相同的12个月周期内任何时间点出现：(1)耐受性，其由下列特征进行定

义：(a)为达到所需作用，需要大量增加物质的量；或(b)随着持续使用相同量的物质，作用大量减少，(2)戒断，其由下列特征证明：(a)对于特定物质的特征性戒断综合征；或(b)服用相同或密切相关的物质，以减轻或消除戒断综合征，(3)通常以比预期更大量或更长时间服用此物质；(4)持续需要或不能消除或控制物质使用；(5)大量时间被花费在获取物质、使用物质或从它的作用中恢复上；(6)由于物质使用，放弃或减少重要的社会、职业或娱乐活动；以及(7)继续物质使用，尽管对可能由这些物质引起或恶化的持久或复发性身体或心理问题了解。物质依赖可能伴有生理依赖性；这由耐受性和戒断存在所证明，或没有生理依赖性，此时没有耐受性和戒断存在的迹象。DSM-IV 中设定的状况中的 4 种包括缓解(remission)。这些类型的缓解基于由于依赖停止而消失的时间间隔，及是否持续存在一种或多种包括在依赖性标准中的症状。

在某些实施方案中，本发明化合物用于治疗酒精中毒(例如酒精滥用、上瘾和/或依赖，包括用于戒酒、降低成瘾性和预防酒精摄入复发的治疗)和/或烟草滥用(例如，吸烟成瘾、停止和/或依赖，包括用于降低成瘾性和预防吸烟复发的治疗)。

根据本发明，在评价物质滥用时，可以参考，例如，关于药物使用和健康的全国调查(National Survey on Drug Use and Health) (NSDUH)，该文献从 9 种不同类别的违禁药品的使用中获取信息：大麻、可卡因、海洛因、致幻剂、吸入剂、处方型止痛药、镇定剂、兴奋剂、镇静剂的非医学使用。在这些类别中，大麻麻醉剂(hashish)包括在大麻中，将 crack 认为是可卡因的一种形式。将几种药物归类在致幻剂类别中，包括 LSD、PCP、仙人球膏(peyote)、仙人球毒碱(mescaline)、蘑菇和 “Esctasy” (MDMA)。吸入剂包括多种物质，例如亚硝酸异戊酯、清洗液、汽油、涂料和胶。四种类型的处方型药物(止痛药、镇定剂、兴奋剂、镇静剂)涵盖多数通过处方或有时“在街头”非法可获得的药物。去氧麻黄碱被认为是一类兴奋药。应答者被要求仅报告没有给他们开处方的药物，或他们仅根据他们的经验或感觉服用的药物的使用。不包括非处方药和处方药的合法使用。NSDUH 报告将四种处方型的药物类别合并为一类，称为“任何心理治疗剂”。

利用与例如啤酒、葡萄酒、威士忌、白兰地和混合型酒精饮料的消费频率有关的问题调查，NSDUH 将酒精滥用进行分类。在给予调查问卷之前，给予调查对象涵盖这些饮料种类的示例的广泛列表。将一份“饮品”定义为一罐或一瓶啤

酒、一杯葡萄酒或 a wine cooler、一小杯(shot)酒或一份含有酒的混合饮料。当调查对象仅啜饮少量饮品时，不将如此认为是在消费。对于此报告，最初在三个水平上对酒精使用的流行率进行评估，对于男性和女性及对所有年龄而言，这三个水平如下定义:

当前使用-在过去的 30 天中最少一份饮品(包括放纵使用和大量使用)。

放纵使用-在过去的 30 天中，至少有一次，在同一场合饮用五份或更多的饮品(包括大量使用)。

大量使用-在过去的 30 天中，至少有 5 天，在同一场合饮用五份或更多的饮品。

NSDUH 还对烟草产品的使用进行分类，所述烟草产品包括香烟、嚼烟、鼻烟、雪茄和烟斗烟草(pipe tobacco)。为了分析的目的，嚼烟和鼻烟的数据合并为“无烟烟草”。将香烟使用定义为吸食“一支香烟的部分或全部”。NSDUH 还进行了确定当前吸香烟者中的尼古丁依赖的调查。根据尼古丁依赖综合征标度(Nicotine Dependence Syndrome Scale (NDSS))或 Fagerstrom 尼古丁依赖性测试(Fagerstrom Test of Nicotine Dependence (FTND))中的标准对尼古丁依赖进行确定。

在其它实施方案中，本发明化合物用于治疗药物上瘾(包括尼古丁、酒精和其它物质滥用的上瘾)的戒断。个体通常遭受尼古丁戒断症状，该症状是任何形式烟草的不连续使用造成的，所述任何形式烟草使用包括但不限于吸食香烟、雪茄或烟斗烟草，或口腔或鼻内摄入烟草或嚼烟。这些口腔或鼻内摄入烟草包括但不限于鼻烟和嚼烟。尼古丁使用的停止或尼古丁使用量的减少，通常在 24 小时内出现下列症状，包括烦躁和低落的情绪;头晕; 失眠; 易怒、失意或发怒; 焦虑; 神经性震颤; 精力难于集中; 不安; 心率减慢; 食欲增加或体重增加; 且渴求烟草或尼古丁。这些症状通常在社会、职业或其它重要的作用方面，引起临床上的不良应激或损伤。

阿片样物质一般是通过注射或口服，或者通过吸烟或鼻内摄入而自己给药，它的不连续服用或减用，通常导致出现特征性的阿片戒断状况。在阿片使用后，给药例如纳洛酮或纳曲酮的阿片拮抗剂也可引起上述戒断状况。阿片戒断具有一般与阿片激动剂效应相反的症状的特征。这些戒断症状可以包括焦虑; 不安; 肌

肉疼痛，通常在背部和腿部；渴望阿片类物质；易怒并且对疼痛敏感性增加；情绪烦躁；恶心或呕吐；流泪；鼻溢；乳突扩张；毛发直立；出汗；腹泻；打呵欠；发烧；和失眠。当对例如海洛因的短作用型阿片类物质依赖时，在最近服用后的6-24小时内通常出现戒断症状，而对于例如美沙酮的较长效作用的阿片类物质，出现症状可能要花费2-4天。这些症状通常在社会、职业或其它重要的作用方面，引起临床上的不良应激或损伤。本发明最优选用于减轻一种或多种阿片戒断引起的症状，当这些症状不是由一般医疗情况引起，且不是更多由另外医学障碍引起时。

乙醇(含有乙醇的饮料)使用的减少或中断，导致了乙醇戒断病症的发作。乙醇戒断病症具有乙醇使用已经停止或减少后的4-12小时内，且乙醇血液浓度急剧下降时，开始出现症状的特征。这些乙醇戒断症状包括对乙醇的渴求；自发的机能亢进(例如出汗或脉搏速度超过100)；手震颤；失眠、恶心、呕吐；暂时视觉、触觉或听觉出现幻觉或错觉；精神运动性激动；焦虑；癫痫大发作。这些症状通常在社会、职业或其它重要的作用方面，引起临床上的不良应激或损伤。本发明最优选用于减轻一种或多种乙醇戒断，当这些症状不是由一般医疗情况引起，且不是更多是由另外医学障碍引起时。

根据另一实施方案，将本发明化合物与一种或多种治疗物质滥用的药物组合给药。在某些实施方案中，将本发明化合物与一种或多种治疗烟草滥用的药物组合给药。这些药物包括尼古丁部分激动剂盐酸安非他酮(Zyban™)和尼古丁代替治疗品。

根据另一实施方案，本发明化合物与一种或多种治疗酒精中毒的药物组合给药。所述药物例如阿片拮抗剂(例如纳曲酮，ReVia™)、纳美芬、双硫仑(Antabuse™)和阿坎酸(Campral™)。

在某些实施方案中，将化合物与一种或多种减轻酒精戒断症状的药物组合给药，所述药物例如苯并二氮杂䓬类、β-阻滞剂、可乐定、卡马西平、普瑞巴林和加巴喷丁(Neurontin™)。在本发明的其它实施方案中，使用本发明化合物的治疗，同时伴有和/或紧跟教育和/或行为改变方案，以提高持续的对物质依赖或滥用的戒瘾。本发明的方法可能对治疗在康复或其它治疗方案中经常观察到的戒断症状特别有效。因此，由于将注意力集中在教育和行为改变目标上，所以这些方案可

能更加有效，从而减少方案无法完成的发生率。

在某些实施方案中，通过给药本发明药物，将本发明化合物用于治疗一种或多种智力减退疾病。在其它实施方案中，这些智力减退疾病包括痴呆，例如老年性痴呆、血管性痴呆、轻度认知损伤、年龄相关的认知减退、轻度神经性认知障碍、阿尔茨海默氏病和记忆减退、儿童和成人中的注意力减退疾病(ADD，还称为注意力减退活动过度疾病或 ADHD)。在某些实施方案中，本发明提供了治疗儿科患者中的 ADD 和/或 ADHD 的方法，该方法包括给予上述患者式 I 化合物或其药学组合物。

在某些实施方案中，本发明提供了治疗一种或多种认知障碍的方法。根据另一方面，认知障碍为学习障碍。这些学习障碍在本领域中是公知的，包括孤独症、诵读困难、Asperger 氏综合征、类似于孤独症且有严重社会和沟通技能减退特征的神经生理学障碍；特定学习能力丧失，即涉及理解或使用口头或书面语言的一种或多种基本心理过程障碍，其可能显示为在听、思考、说、读、写、拼读或做数学计算方面的能力有缺陷；书写困难，即在成形字母或在规定的空间内书写方面有困难的疾病；计算障碍，即致使人们在做算术和理解数学概念方面有问题的疾病；运动障碍，身体系统的运动问题，其干涉个人对给定情况的做出控制性或协调性身体响应；视觉知觉缺陷，接收和/或加工来自视觉的准确信息困难，尽管视力没有任何问题；和听觉知觉缺陷，通过听觉方式接收准确信息困难，尽管听力没有问题。

在某些实施方案中，本发明提供了治疗一种或多种冲动性疾病(例如边缘人格疾病)、分裂性行为疾病或冲动控制疾病的方法。在某些实施方案中，本发明提供了治疗 Tourette 氏综合征(TS)的方法，TS 为遗传的神经性疾病，它具有重复和无意识地身体运动(抽搐)和/或不可控地发出声音的特征。

根据另一方面，本发明提供了治疗一种或多种行为成瘾和成瘾障碍的方法。行为成瘾和成瘾障碍是在某些活动中由脑化学物质(例如 5-羟色胺、肾上腺素(adrenaline)、肾上腺素(epinephrine)等)释放引起的知觉中毒而导致的。这些障碍在本领域中是公知的，包括赌博、性成瘾、进食障碍、花费成瘾、暴怒/愤怒、工作狂、锻练成瘾、冒险成瘾和完美主义，在此仅举几例。

在某些实施方案中，将本发明化合物与一种或多种认知改善药物组合给药。

这些药物在本领域中是公知的，包括盐酸多奈哌齐(Aricept™) 和其它乙酰胆碱酯酶抑制剂；加兰他敏、神经保护药物(例如美金刚)；ADD/ADHD 药物(例如哌甲酯(Ritalin™)、阿托西汀(Strattera™)、哌甲酯、缓释(Concerta™)和苯丙胺/右苯丙胺(Adderall™))。

根据另一方面，本发明提供了治疗性功能障碍的方法，该方法包括给药本发明化合物。在某些实施方案中，性功能障碍与抑郁症相关。在其它实施方案中，性功能障碍与通过给药 5-羟色胺重摄取抑制剂治疗疾病有关。本发明化合物可用于治疗男性和女性的性功能障碍。这些障碍包括男性勃起功能障碍(MED)和例如女性性唤起功能障碍(FSAD)的女性性功能障碍(FSD)。

在其它实施方案中，本发明提供了治疗一种或多种与性功能障碍相关的疾病的方法，所述性功能障碍包括：HSDD，特征为缺乏或缺失性幻想和对性活动的欲望；FASD，特征为持续或重发性的无力达到或维持直到性活动完成、对性刺激产生足够的润滑-膨胀响应；FOD，特征为在正常性刺激状态后持续或重发性地延迟或缺失性高潮；性疼痛障碍，例如性交疼痛和阴道痉挛；和/或以没有或几乎没有性欲望以及没有或几乎没有性想法或幻想的女性为特征的 HSDD。

根据另一实施方案，将本发明化合物与一种或多种治疗男性性功能障碍(男性勃起功能障碍)的药物组合给药。这些药物在本领域中是公知的，包括多巴胺能药物(例如 D2、D3 或 D4 激动剂和阿扑吗啡)；NPY(神经肽 Y)(优选 NPY-1 和/或 NPY-5 抑制剂)；黑皮质素受体激动剂或调节剂或黑皮质素增强子；NEP 抑制剂；PDE 抑制剂(优选 cGMP PDE-5 抑制剂)；铃蟾肽受体拮抗剂或调节剂和可溶性分泌内肽酶抑制剂(SEPi)。在某些实施方案中，将本发明化合物与一种或多种例如前列地尔或昔多芬的治疗男性性功能障碍的药物组合给药。

根据另一实施方案，将本发明化合物与一种或多种治疗女性性功能障碍的药物组合给药。这些药物在本领域中是公知的，包括雌激素受体调节剂(例如雌激素激动剂和/或雌激素拮抗剂)；睾酮代替药物，睾酮(Tostrelle)、二氢睾酮、脱氢表雄酮(DHEA)；睾酮植入片，例如脱氢雄酮、雌激素、雌激素、甲羟孕酮、酯酸甲羟孕酮(MPA)；雌激素和甲基睾酮激素代替治疗药物的组合产品，倍美力(Premarin)、Cenestin、Oestrofeminal、Equin、Estrace、诺坤复(Estrofem)、Elleste Solo、Estring、Eastraderm TTS、Eastraderm Matrix、Dermestril、Premphase、

Preempro、Prempak、Premique、Estratest、Estratest HS、替勃龙(Tibolone)；多巴胺能药物，例如阿朴吗啡或选择性 D2、D3 或 D2/D3 激动剂，例如普拉克索和罗匹妥英；NPY(神经肽 Y)抑制剂，例如 NPY1 或 NPY5 抑制剂的 NPY(神经肽 Y)抑制剂，优选 NPY1 抑制剂；黑皮质素受体调节剂或黑皮质素增强子，例如美拉诺坦 II、PT-14、PT-141；NEP (中性内肽酶)抑制剂；PDE(磷酸二酯酶)抑制剂，例如昔多芬和/或铃蟾肽受体调节剂。

根据本发明，本发明化合物可用于治疗例如人类的哺乳动物所遭受的多种不同类型疼痛中的任何一种。例如，本发明化合物可以用于治疗急性疼痛(持续时间短)或慢性疼痛(定期复发或持久的)，无论是中枢的或外周的。

可以是急性或慢性的且可以用本发明的方法进行治疗的疼痛示例包括炎性疼痛、肌肉骨骼疼痛、骨疼痛、腰骶疼痛、颈或上背疼痛、内脏疼痛、躯体疼痛、神经性疼痛、癌症疼痛、由损伤或手术引起的疼痛(例如灼伤疼痛)或例如偏头痛或紧张性头痛的头痛、或这些疼痛的组合。本领域的技术人员可知道，这些疼痛可能与另外的疼痛重叠。例如，由炎症引起的疼痛还可能是内脏或肌肉骨骼的疼痛。

在本发明的一个实施方案中，将一种或多种本发明化合物给予哺乳动物，以治疗慢性疼痛，例如，与外周或中枢神经系统中的例如损伤或病理变化有关的神经性疼痛；癌症疼痛；与例如腹部、骨盆和/或会阴区域或胰腺炎有关的内脏疼痛；与例如下背或上背部、脊柱、纤维肌痛(fibromylagia)、颞下颌关节或肌筋膜疼痛综合征有关的肌肉骨骼疼痛；与例如骨或关节退行性疾病(例如骨性关节炎、类风湿性关节炎或脊柱狭窄)相关的骨疼痛；例如偏头痛或紧张性头痛的头痛；或与例如 HIV 的感染、镰刀形红细胞贫血症、自身免疫疾病、多发性硬化症或例如骨关节炎或类风湿性关节炎的炎症相关的疼痛。

在一些实施方案中，按文中所述的方法，用本发明化合物治疗慢性疼痛，所述慢性疼痛为神经性疼痛、内脏疼痛、肌肉骨骼疼痛、骨疼痛、头痛、癌症疼痛或炎性疼痛或它们的组合。炎性疼痛可以与例如骨关节炎、类风湿性关节炎、手术或损伤的许多医学病症相关。神经性疼痛可以与例如糖尿病神经病变、外周神经病变、疱疹后神经痛、三叉神经痛、腰部或颈部神经根病、纤维肌痛、舌咽神经痛、反射性交感神经营养不良、casualgia、丘脑综合征、神经根性撕脱伤或由

导致外周和/或中枢致敏的损伤引起的神经损伤(例如幻肢痛)、反射性交感营养不良或开胸术后疼痛、癌症、化学损伤、毒素、营养缺乏或例如带状疱疹或 HIV 的病毒或细菌感染或者它们的组合。本发明的治疗方法另外包其中神经性疼痛是继发于转移渗入(metastatic infiltration)、痛性肥胖症、烧伤或与丘脑病症相关的中枢疼痛病症的病症的治疗。

在一些情况下，上面所述的神经性疼痛还可以分类为“疼痛性小纤维神经病变”，例如原发性小纤维疼痛感觉的神经病变；或“疼痛性大纤维神经病变”，例如 demylinating 神经病变或轴突神经病变；或它们的组合。例如在 J. Mendell 等人，新英格兰医学杂志(N. Engl. J. Med.) 2003, 348:1243-1255 中对这些神经病变进行了更加详细的描述，将其全部内容在此引入作为参考。

在另一实施方案中，可将本发明中的有效化合物给药，以完全地或部分地抑制神经性疼痛病症，阻止它的进展。例如可以将本发明化合物给药至处于神经性疼痛病症进展的危险下的哺乳动物，例如感染带状疱的哺乳动物或正在进行癌症治疗的哺乳动物。

在一实施方案中，可将本发明中的有效化合物在手术过程之前或之中给药，以部分地或完全地抑制与手术过程相关的疼痛的发展。

如前面提到的，本发明的方法可以用于治疗躯体和/或内脏性质的疼痛。例如，可以按本发明的方法治疗的躯体疼痛，包括与在手术期间遭受的结构或软组织损伤、牙科操作、烧伤或创伤性身体损伤相关的疼痛。可以按本发明的方法治疗的内脏疼痛，包括与内部器官疾病相关或由其引起的那些类型的疼痛，所述内部器官疾病例如溃疡性结肠炎、肠易激综合征、过敏性膀胱、Crohn 氏病、风湿病(关节痛)、肿瘤、胃炎、胰腺炎、器官感染或胆道疾病或者它们的组合。本领域技术人员还将知道，根据本发明方法治疗的疼痛还可能与痛觉增敏、异常性疼痛疾病或它们两者相关。此外，根据本发明进行治疗的慢性疼痛可能伴有或不伴有外周或中枢增敏。

本发明还提供了本发明化合物在治疗与女性病症相关的急性和/或慢性疼痛(还可称为女性特定疼痛)中的用途。这些类型的疼痛包括由女性单独遇到或主要由女性遇到的疼痛，包括与月经、排卵、妊娠或分娩、流产、异位妊娠、逆行月经、卵泡或黄体囊肿破裂、骨盆内脏的刺激、子宫肌瘤、子宫内膜异位

(adenomyosis)、子宫内膜异位(endometriosis)、感染和炎症、骨盆器官缺血、梗塞、腹内粘连、骨盆内脏的解剖学上的畸变、卵巢脓肿、骨盆托损失、肿瘤、骨盆充血相关的疼痛或非妇产科原因涉及到的疼痛。

在某些实施方案中，本发明的化合物与止痛药组合给药。可以与本发明组合给药的止痛药的示例包括但不限于镇痛药，例如非麻醉性镇痛药或麻醉性镇痛药；抗炎药，例如非甾体抗炎药(NSAIDs)、甾体药物或抗风湿药；偏头痛制剂，例如β-肾上腺素能阻滞剂、麦角衍生物或异美汀；三环抗抑郁药，例如阿米替林(amitryptyline)、地昔帕明或丙咪嗪；抗癫痫药，例如加巴喷丁、卡马西平、托吡酯、丙戊酸钠或苯妥英；α_2激动剂或选择性5-羟色胺重摄取抑制剂/选择性去甲肾上腺素摄取抑制剂；或者它们的组合。

本领域技术人员将知道，文中描述的一些药物有减轻多重病症(例如疼痛和炎症)的作用，而其它药物可能只减轻一种症状(例如疼痛)。有多重特性的药物的具体示例为阿司匹林，当给予高剂量时，阿司匹林为抗炎药，但是在较低剂量时，仅为止痛药。止痛药可以包括任何前面提到的药物的组合，例如止痛药可以为混合有麻醉性镇痛药的非麻醉性镇痛药。

在本发明的实施中有用的非麻醉性镇痛药包括，例如阿司匹林的水杨酸类化合物、布洛芬(Motrin®, Advil®)、酮洛芬(Orudis®)、萘普生(Naprosyn®)、对乙酰氨基酚、吲哚美辛或它们的组合。可以与本发明化合物组合使用的麻醉性镇痛药的示例包括阿片类镇痛药，例如芬太尼(fentenyl)、舒芬太尼、吗啡、氢吗啡酮、可待因、羟考酮、丁丙诺啡或它们药学上可接受的盐或者上述物质的组合。可以与本发明化合物组合使用的抗炎药的示例包括但不限于阿司匹林；布洛芬；酮洛芬；萘普生；依托度酸(Lodine®)；COX-2抑制剂，例如塞来考昔(Celebrex®)、罗非考昔(Vioxx®)、伐地考昔(Bextra®)、帕瑞考昔、艾托考昔(MK663)、地拉考昔、2-(4-乙氧基-苯基)-3-(4-甲磺酰基-苯基)-吡唑并[1,5-b]哒嗪、4-(2-氧代-3-苯基-2,3-二氢噁唑-4-基)苯磺酰胺、达布非酮、氟舒胺、4-(4-环己基-2-甲基-5-噁唑基)-2-氟苯磺酰胺)、美洛昔康、尼美舒利、1-甲磺酰基-4-(1,1-二甲基-4-(4-氟苯基)环戊-2,4-二烯-3-基)苯、4-(1,5-二氢-6-氟-7-甲氧基-3-(三氟甲基)-(2)-苯并噻喃并(4,3-c)吡唑-1-基)苯磺酰胺、4,4-二甲基-2-苯基-3-(4-甲磺酰基)苯基)环丁烯酮、4-氨基-N-(4-(2-氟-5-三氟甲基)-噻唑-2-基)-苯磺酰胺、1-(7-叔丁基-2,3-二氢-3,3-二甲

基-5-苯并呋喃基)-4-环丙基丁-1-酮或它们的生理上可接受的盐、酯或溶剂合物；舒林酸(Clinoril®)；双氯芬酸(Voltaren®)；吡罗昔康(Feldene®)；二氟尼柳(Dolobid®)、萘丁美酮(Relefen®)、奥沙普秦(Daypro®)、吲哚美辛(Indocin®)；或甾体类，例如Pediaped®泼尼松龙磷酸钠口服液、Solu-Medrol®注射用的甲泼尼龙琥珀酸钠、商标为Prelone®的泼尼松龙糖浆。

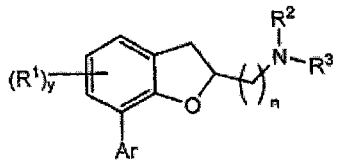
此外，根据本发明，可以用于治疗例如与类风湿性关节炎相关的疼痛的抗炎药的示例包括得自商业的EC-Naprosyn®缓释片剂、Naprosyn®、出自Roche Labs的Anaprox®和Anaprox® DS片剂及Naprosyn®混悬剂形式的萘普生；商标为Celebrex®的塞来考昔片剂；商标为Vioxx®的罗非考昔；商标为Celestone®的倍他米松；商标为Cupramine®的青霉胺胶囊；商标为Depen®的可滴定的青霉胺片剂；商标为Depo-Medrol®的醋酸甲泼尼龙可注射混悬剂；Arava™ 来氟米特片剂；商标为Azulfidine EN-tabs®的柳氮磺吡啶的缓释片剂；商标为Feldene®的吡罗昔康胶囊；Cataflam®双氯芬酸钾片剂；Voltaren®双氯芬酸钠缓释片剂；Voltaren®-XR双氟芬酸钠延长释放片剂；或Enbrel®etanerecept产品。

用于治疗炎症，特别是类风湿性关节炎的另外其它药物的示例包括免疫抑制剂，例如商标为Gengraf™的环孢菌素胶囊、商标为Neoral®的环孢菌素胶囊或口服液或商标为Imuran®的硫唑嘌呤片剂或IV注射剂；商标为Indocin®的吲哚美辛胶囊、口服混悬剂或栓剂；商标为Plaquenil®的硫酸羟氯喹；或商标为Remicade® 的用于IV注射的英夫利昔单抗重组体；或金化合物，例如金锗芬或Myochrisyine®硫代苹果酸金钠注射剂。

在其它实施方案中，本发明化合物用于治疗一种或多种例如与创伤、中风和脊柱损伤、神经变性疾病、或毒性或感染性CNS疾病(例如脑炎或脑膜炎)、或帕金森病相关的中枢神经系统缺陷。因此，本发明化合物可以在所涉及的疾病或创伤期间或之后，用来改善或抑制中枢神经系统活性的进一步退化。这些改善包括维持或提高运动或活动技能、控制性、协调性和力量。

5. 药学上可接受的组合物

在某些实施方案中，本发明涉及组合物，该组合物包含：(a) 式I化合物或其药学上可接受的盐：



I

其中:

n 是 1 或 2;

每个 R^2 和 R^3 独立地为氢、甲基、乙基、2-氟乙基、2,2-二氟乙基或环丙基;

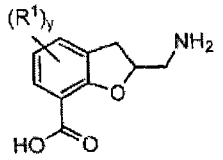
每个 R^1 独立地为氢、卤素、OH、低级烷基、低级卤代烷基、低级烷氧基、低级卤代烷氧基或 CN;

Ar 是苯基，其中 Ar 任选被一个或多个 R^X 基团任选取代;

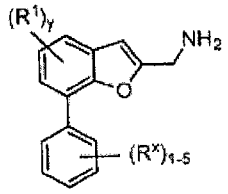
每个 R^X 独立地选自卤素、OH、低级烷基、低级卤代烷基、低级烷氧基、低级卤代烷氧基或 CN; 且

y 是 0-3; 和

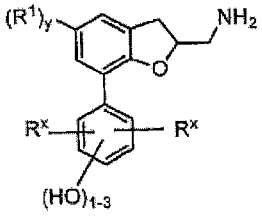
(b) 一个或多个选自下式的化合物或其药学上可接受的盐:



II,

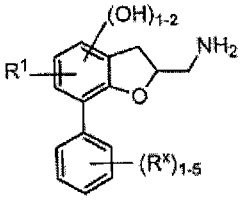


III,



IV,

或



V,

其中:

每个 y 是 0-3;

每个 R^1 独立地为氢、卤素、OH、低级烷基、低级卤代烷基、低级烷氧基、低级卤代烷氧基或 CN; 且

每个 R^X 独立地选自卤素、OH、低级烷基、低级卤代烷基、低级烷氧基、低级卤代烷氧基或 CN; 和

(c)至少一种药学上可接受的载体、赋形剂或稀释剂。

此类组合物包括治疗或控制中枢神经系统的疾病状态或疾病的药物组合物。在某些实施方案中，所述组合物包含一种或多种式I化合物的混合物。

在某些实施方案中，本发明涉及组合物，该组合物包含至少一种式I化合物或其药学上可接受的盐以及一种或多种药学上可接受的载体、赋形剂或稀释剂。根据可接受的药学方法制备这些组合物，所述药学方法例如在Remingtons Pharmaceutical Sciences，第17版，编者Alfonoso R. Gennaro, Mack Publishing Company, Easton, PA (1985)中所描述的方法，将此书的全部内容在此引入作为参考。药学上可接受的载体是那些与制剂中的其它成分可配伍的并且是生物学上可接受的载体。

可以将本发明组合物经口或胃肠外单独或与常规药物载体混合给药。可用的固体载体可以包括一种或多种物质，所述物质可以作为矫味剂、润滑剂、增溶剂、助悬剂、填充剂、助流剂、压缩助剂、粘合剂、片剂崩解剂或包封材料。在散剂中，载体为与微粉化活性成分混合的微粉化固体。在片剂中，活性成分以适当的比例与具有必需压缩特性的载体混合，并压成所需形状和大小。散剂和片剂优选含有高至99%的活性成分。适当的固体载体包括例如磷酸钙、硬脂酸镁、滑石粉、糖、乳糖、糊精、淀粉、明胶、纤维素、甲基纤维素、羧甲基纤维素钠、聚乙烯吡咯烷、低熔点蜡和离子交换树脂。

液体载体可用于制备溶液剂、混悬剂、乳剂、糖浆和酏剂。可以将活性成分溶解或混悬在药学可接受的液体载体中，例如，水、有机溶剂、两者的混合物或药学上可接受的油或脂肪。液体载体可以包含其它适当的药物添加剂，例如增溶剂、乳化剂、缓冲剂、防腐剂、甜味剂、矫味剂、助悬剂、增稠剂、染料、粘性调节剂、稳定剂或渗透压调节剂。对于口服或胃肠外给药而言，适当的液体载体包括水(特别是包含例如纤维素衍生物的上述添加剂的水，优选羧甲基纤维素钠溶液)、醇(包括单羟基醇和多羟基醇，例如二醇)和它们的衍生物以及油(例如分馏的椰子油和花生油)。对于胃肠外给药而言，载体还可以是油酯，例如油酸乙酯和肉豆蔻酸异丙酯。将无菌液体载体用于形成胃肠外给药的组合物的无菌液体中。就加压组合物而言，液体载体可以为卤代烃或其它药学上可接受的抛射剂。

为无菌溶液或混悬液的液体药物组合物可以通过例如肌内、腹膜内或皮下注射给药。无菌溶液可以通过静脉注射给药。口服给药的组合物可以为液体或固体

形式。

在某些实施方案中，可将本发明组合物以常规栓剂形式经直肠或阴道给药。对于经鼻或支气管吸入或吹入给药而言，可以将本发明组合物制成水溶液或部分水溶液，然后这些溶液可以以气雾剂形式使用。通过使用经皮贴剂还可以将本发明组合物经皮给药，所述贴剂包含活性化合物和载体，该载体对活性化合物是惰性的，对皮肤没有毒性，并能使药物经皮系统性吸收至血流中，从而将药物递送。载体可以有许多形式，例如乳膏和软膏、糊剂、凝胶剂和闭合装置(occlusive devices)。乳膏和软膏可以为粘稠液体或水包油或油包水型的半固体乳剂。由分散在含有活性成分的石油或亲水性石油中的可吸收粉末组成的糊剂也可能是适当的。许多闭合装置可以用于将活性成分释放到血流中，例如覆盖含有活性成分且含有或不含载体的贮存库的半渗透性膜，或含有活性成分的基质。其它闭合装置可在文献中发现。

优选的药物组合物为单位剂量形式的，例如片剂、胶囊、散剂、溶液剂、混悬剂、乳剂、颗粒剂或栓剂。在这些形式中，将组合物分为含有适当量活性成分的单位剂量；单位剂量形式可以为经包装的组合物，例如包装的散剂、管形瓶、安瓿、预填装的注射器或包含液体的袋剂。单位剂量形可以为，例如，胶囊或片剂本身，或可以为包装形式的适当数量的任何上述组合物。

提供给患者的本发明组合物的量将根据所给药的物质、给药的目的(例如预防或治疗)、患者的状态、给药的方式等而变化。在治疗应用中，将足够量的本发明组合物提供给患有病症的患者，以治疗或至少部分治疗该病症和它的并发症的症状。完成上面情况的足够量为前面文中所述的“治疗有效量”。治疗具体病例所用的剂量必须由主治医师主观决定。涉及的因素包括具体的病症和患者的体积、年龄和响应模式。在主治医师的指导下，用自觉给药的相同方法治疗物质滥用。一般来讲，起始剂量为约 5mg 每天，日剂量逐渐增加到约 150mg 每天，以在患者中提供所需的剂量水平。

在本发明其它实施方案中，所述组合物包含任何式 I、Ia、Ia'、Ib、Ic、Id、Ie、VIa 或 VIb 化合物，该化合物的重量百分含量至少为约 97%、97.5%、98%、98.5%、99%、99.5%、99.8%，其中百分数是基于所述化合物的游离碱和组合物总重量计算的。在其它实施方案中，相对于 HPLC 色谱分析的总面积而言，所述

包含任何式I、Ia、Ia'、Ib、Ic、Id、Ie、VIa 或 VIb 化合物的组合物包含面积百分数不超过约 2.0%的总有机杂质，优选不超过约 1.5%。在其它实施方案中，相对于 HPLC 色谱分析的总面积而言，所述包含任何式I、Ia、Ia'、Ib、Ic、Id、Ie、VIa 或 VIb 化合物的组合物优选包含式II、III、IV 或IV 化合物的任何单一化合物的面积百分数不超过约 0.6%，更优选包含式II、III、IV 或IV 化合物的单一化合物的面积百分数不超过约 0.5%。

在本发明的其它实施方案中，提供了包含式I 化合物、一种或多种式II、III、IV 或IV 的化合物和至少一种药学上可接受的载体的组合物。在一些实施方案中，所述组合物包含重量百分含量约 1%-约 99%的任何式I、Ia、Ia'、Ib、Ic、Id、Ie、VIa 或 VIb 化合物，其中百分数基于所述化合物的游离碱和组合物总重量计算。在其它实施方案中，相对于 HPLC 色谱分析的总面积而言，所述包含任何式I、Ia、Ia'、Ib、Ic、Id、Ie、VIa 或 VIb 化合物的组合物包含面积百分数不超过约 2.0%的总有机杂质，优选不超过约 1.5%。在其它实施方案中，相对于 HPLC 色谱分析的总面积而言，所述包含任何式I、Ia、Ia'、Ib、Ic、Id、Ie、VIa 或 VIb 化合物的组合物优选包含式II、III、IV 或IV 化合物的任何单一化合物的面积百分数不超过约 0.6%，更优选包含式II、III、IV 或IV 化合物的单一化合物的面积百分数不超过约 0.5%。

在某些实施方案中，本发明涉及如文中所述的组合物，该组合物包含式I 化合物的前药。如文中所用，术语“前药”指化合物在体内通过代谢方法(例如水解)可转变为式I 化合物。各种形式的前药在本领域中是公知的，例如在 Bundgaard，(编者)，前药的设计(Design of Prodrugs)，Elsevier (1985)；Widder 等人(编者)，酶学中的方法(Methods in Enzymology) 第 4 卷, Academic Press (1985)；Krogsgaard-Larsen 等人，(编者). 前药的设计和应用，药物设计和开发的教科书(Design and Application of Prodrugs, Textbook of Drug Design and Development)，第 5 章, 113-191 (1991), Bundgaard 等人，药物递送综述杂志(Journal of Drug Delivery Reviews)，8:1-38(1992)，Bundgaard，药物科学杂志(J. of Pharmaceutical Sciences)，77:285 et seq. (1988)；和 Higuchi 和 Stella (编者) 作为新的药物递送体系的前药(Prodrugs as Novel Drug Delivery Systems)，

American Chemical Society (1975)，将上述每份文献的全部内容在此引入作为参考。

生物学试验

A. 化合物作为 $5HT_{2C}$ 激动剂和部分激动剂的效力的评价

用几种标准药理学实验方法，对本发明化合物作为 5-HT_{2C} 激动剂或部分激动剂的能力进行确定；这些方法和获得的结果提供在下面。在这些实验方法中，5-HT 代表 5-羟色胺，mCPP 代表间-氯苯基哌嗪，DOI 代表 1-(2,5-二甲氧基-4-碘苯基)异丙胺。

为了评价各种式 I 化合物对 5-HT_{2C} 受体的活性而言的亲和性，将用表达人 5-羟色胺-2C(h5-HT_{2C})受体的 cDNA 转染的 CHO(中国仓鼠卵巢)细胞系维持在加有胎牛血清、谷氨酰胺和标记：鸟嘌呤磷酸核糖基转移酶(GTP)和次黄嘌呤胸苷(HT)的 DMEM(Dulbecco 氏改良的 Eagle 培养基)中。使细胞在大的培养皿中生长至汇合，中间更换培养基并分裂。一旦生长至汇合，用刮除法收获细胞。将收获的细胞混悬在半体积的新鲜的生理磷酸缓冲盐水(PBS)溶液中，并低速离心(900 × g)。将此操作再重复一次。然后用设定(setting)为#7 的 polytron，将收集的细胞在 10 体积的 50 mM Tris.HCl(pH 7.4)和 0.5 mM EDTA 中匀浆 15 秒钟。将匀浆在 900 × g 下离心 15 分钟，除去核粒子和其它细胞碎片。弃去沉淀物(pellet)，将上清液在 40000 × g 下再离心 30 分钟。将得到的沉淀物重新混悬在少量体积的 Tris.HCl 缓冲液中，确定 10-25 μL 体积的等分试样中的组织蛋白质含量。根据 Lowry 等人(J. Biol. Chem., 193:265(1951))所述的方法进行蛋白含量测定，将牛血清白蛋白(BSA)用作标准品。用包含：0.1%抗坏血酸、10 mM 帕吉林和 4 mM $CaCl_2$ 的 50 mM Tris.HCl 缓冲液调整混悬的细胞膜的体积，以得到组织蛋白质浓度为 1-2 mg 每 ml 的混悬液。将制备的膜混悬液(多倍浓缩液)分为 1 ml 体积的等分试样，并在-70℃下贮存待在后面的结合实验中使用。

在 96 孔微滴定板中进行结合测定，总体积为 200 μL。向每一孔中加入：60 μL 由 pH 7.4 的 50 mM Tris.HCl 缓冲液组成且含有 4 mM $CaCl_2$、20 μL [^{125}I] DOI

(S.A., 2200 Ci/mmol, NEN Life Science)的孵育缓冲液。

解离常数，人类5-羟色胺5-HT_{2C}受体的[^{125}I] DOI的K_D为0.4 nM，这是用[^{125}I] DOI浓度增加的饱和结合测定的。最后加入含有50 μg 受体蛋白的100 μL的组织混悬液，开始反应。在加到20.0 μL体积中的1 μM未标记的DOI存在下，测定非特异性结合。将测试化合物加入到20.0 μL中。将混合物在室温下孵育60分钟。通过快速过滤中止孵育。用Packard ®Filtermate 196捕获器，将结合的配体-受体复合物经96孔过滤器过滤。将捕获到过滤盘上的结合的复合物在真空干燥箱中加热到60℃干燥，在装有六(6)光电倍增管检测器的Packard TopCount®中，用40 μL Microscint-20闪烁液，通过液体闪烁测定放射活性。

特异性结合定义为总的结合放射活性减去1 μM未标记的DOI存在时的结合量。将各种浓度的测试药物存在时的结合，以无药物时的特异性结合的百分数表示。然后将这些结果以log%结合对log测试药物的浓度作图。数据点的非线性回归分析得到测试化合物的IC_{50}和K_i值，置信区间为95%。或者，对数据点下倾的线性回归线作图，IC_{50}值可以从曲线上读出，通过解下面的等式可以确定K_i值:

$$K_i = \frac{IC_{50}}{1+L/K_D}$$

其中，L为所用的放射性配体的浓度，K_D为配体与受体的解离常数，两者都以nM表示。

各种参考化合物的K_i值(95%置信区间)提供在下面的表2中:

表2: 参考化合物的K_i数据

化合物	K_i
利坦色林	2.0 (1.3 - 3.1) nM
酮色林	94.8 (70.7 - 127.0) nM
米安色林	2.7 (1.9 - 3.8) nM
氯氮平	23.2 (16.0 - 34.0) nM
美塞西平	4.6 (4.0 - 6.0) nM
美西麦角	6.3 (4.6 - 8.6) nM

洛沙平	33.0 (24.0 - 47.0) nM
mCPP	6.5 (4.8 - 9.0) nM
DOI	6.2 (4.9 - 8.0) nM

通过下面的方法测定式I化合物对钙动员的影响，从而估测它们对脑5-HT_{2C}产生激动剂响应的能力，所述方法为：将稳定表达人5-HT_{2C}受体的CHO细胞在添加10%胎牛血清和非必需氨基酸的Dulbecco改良的Eagle培养基中进行培养。在对5-HT_{2C}受体刺激的钙动员进行评价的24小时之前，将细胞以40K细胞/孔浓度铺板在澄清见底黑色板壁的96孔板中。对于钙研究而言，在Hank氏缓冲的盐水(HBS)中及37℃下，将细胞加载钙指示剂染料Fluo-3-AM，处理60分钟。在室温下用HBS洗涤细胞，并转移到荧光成像读板仪中(FLIPR, Molecular Devices, Sunnyvale, CA)，采集钙的影像。用氩离子激光器在488 nm进行激发，并使用510-560 nm的发射过滤器。以1秒时间间隔采集荧光影像和相对强度，用FLIPR的内部流控模块进行10次基线测量后，加入激动剂对细胞进行刺激。荧光量的增加与细胞内钙的增加相对应。

为了对激动剂的药理学进行评价，用原始荧光计数数据的最大量减去最小量计算，测定响应不同浓度激动剂的钙变化。然后，将钙变化用使用最大有效浓度5-HT时观察到的响应的百分比表示。通过使用4-参数对数函数的log浓度%最大量5-HT响应曲线的非线性回归分析，对EC_{50}值进行估测。在某些实施方案中，本发明化合物提供了约≤1000 nM的EC_{50}值。在其它实施方案中，本发明化合物提供了约≤100 nM的EC_{50}值，在另外其它实施方案中，约≤20 nM，在另外其它实施方案中，约≤5 nM，且在某些实施方案中，约≤2 nM。

各种参考化合物的EC_{50}值提供在下面的表3中。

表3：各种参考化合物的EC_{50}数据：

化合物	EC_{50}
5-HT	0.5 nM
DOI	0.5 nM
mCPP	5.4 nM

发现本发明化合物在上述试验中是具有活性的，因此，本发明化合物对于脑5-羟色胺 $5HT_{2C}$ 受体有亲和力以及激动剂或部分激动剂活性。因此，这些化合物对于治疗本文前面所述的中枢神经系统病症而言是有价值的。

B. 化合物在肥胖模型中的效力的评价

肥胖模型 A

为了评价各种化合物在体内的急性效力，从 Jackson 实验室(Bar Harbor, ME)获得 7 周龄的雄性 C57BL/6J 小鼠并从 Charles River 实验室(Wilmington, MA)购买了 6 周龄的瘦 Zucker fa/? 大鼠。大鼠和小鼠单独放置在明暗周期为 12-小时的控温(25℃)的设施中。给动物喂食正常的食物(Rodent chow #5001, PharmaServ, Framingham, MA)并随意饮水。适应一周后，将动物随机分成溶媒组(生理盐水)或处理组。动物空腹过夜(16 小时)并喂服溶媒或化合物。在给予化合物 30 分钟后，给予动物称重的食物并在再次喂食后的 30 分钟、1 小时、2 小时、4 小时、7 小时和 24 小时时，记录摄取的食物。

肥胖模型 B

为了评价各种 5-HT_{2C} 化合物在体内对减轻体重的效力，将 5 周龄的雄性 C57BL/6J-DIO 小鼠喂食高脂高蔗糖食物(58 千卡%脂肪、16.4 千卡%蛋白质、25.5 千卡%碳水化合物)，喂食 11 周。还使用了从 Charles River 实验室购买的 6 周龄的雄性 Zucker fa/fa 大鼠。小鼠和大鼠单独放置在明暗周期为 12-小时的控温(25℃)的设施中。动物可以随意摄取食物和水。适应一周后，将动物随机分成溶媒组(生理盐水)或处理组。动物每天喂服一次，持续 14 天。记录体重、食物消耗和/或身体组成(NMR)。在研究的最后收集附睾(Epidydimal)脂肪组织。

C. 对疼痛治疗效力的评价

根据本发明可以对式 I 化合物进行评价，以确定它治疗疼痛的效力程度，并任选与其它疼痛治疗药物比较。

在本领域中已建立了多种评价减轻疼痛的化合物的效力的方法。参考，如，

Bennett 等人，疼痛(Pain) 33: 87-107，1988; Chaplan 等人，神经科学方法杂志(J. Neurosci Methods) 53:55-63，1994; 和 Mosconi 等人，疼痛 64:37-57, 1996。下面对可应用的一种方法进行了详细描述。

方法: 单独放置的 Spraque-Dawley 大鼠可随意摄取大鼠食物和水。采用 12 小时明/12 小时暗的周期(早晨 6:00 到下午 6:00 为明周期)。按照与实验动物资源有关的国立卫生研究院委员会(the National Institutes of Health Committee on Laboratory Animal Resources)提供的指南进行动物的饲养和研究。试验中所用的受试者描述如下。

试验方法 1: 前列腺素 E_2 诱导的热超敏性。

将 10 cm 的尾巴端部放置在含有温度为 38、42、46、50、54 或 58℃的水的热水瓶中。动物将尾巴从水移开的以秒计的潜伏期用来测定伤害感觉。如果动物在 20 秒内没有移开尾巴，实验者将尾巴从水中移开，并将最大潜伏期记录为 20 秒。

在评价基线热敏感性后，将含 0.1 mg 前列腺素 E_2 (PGE_2) 50 μL 注射液注射进尾巴端部 1 cm 处进行热超敏性实验。温度-效应曲线由在 PGE_2 注射前(基线)和注射后(15、30、60、90 和 120 分钟)产生。以前在其它物种(例如，猴; Brandt 等人，J. Pharmacol. Exper. Ther. 296:939, 2001)中的研究表明 PGE_2 产生剂量-和时间-依赖性的热超敏性。在注射 15 分钟时出现最大值并且在 2 小时后消失。

单个化合物研究 使用单剂量时间-进程方法评价药物逆转 PGE_2 产生的热超敏性的能力。在这种方法中，注射 PGE_2 前 30 分钟时，腹膜内(IP)、口服(PO)或鼻内(IN)给予单剂量的待测化合物。在注射 PGE_2 30 分钟后评价触觉敏感性。

化合物组合产品的研究 用两种或多种有效的疼痛治疗药物进行组合产品研究。在热温水尾巴退缩试验中，将最小有效量的第一种药物单独给药，以及将最小有效量的第一种药物与各种无效剂量的一种或多种式 I 化合物组合给药，所述第一种药物例如为吗啡。在试验前 30 分钟时，同一时间通过 IP 给予化合物。

组合产品研究也可在 PGE_2 诱导的热超敏性试验中进行。例如，在 PGE_2 诱导的热温水尾巴退缩试验中，将能完全逆转热超敏性(即变回到基线)的剂量的吗啡单独给药，以及将上述剂量的吗啡与各种剂量的一种或多种式 I 化合物组合给

药。通过IP将化合物与PGE_2同时给药，给药时间是试验前30分钟。

试验方法1: 数据分析 由每个温度-效应曲线计算在尾巴退缩潜伏期(即，T_{10})中产生半数最大增加的温度。T_{10}由在温度-效应曲线中高于10秒和低于10秒的点之间所划的线内插确定。对于这些研究而言，热超敏性定义为在温度-效应曲线中向左移并且T_{10}值降低。热超敏性逆转定义为返回到温度-效应曲线的基线和T_{10}值，并根据下述公式计算:

$$\%\,MPE = \frac{(T_{10}^{药物+PGE2}) - (T_{10}^{PGE2})}{(T_{10}^{基线}) - (T_{10}^{PGE2})} \times 100$$

其中，$T_{10}^{药物+PGE2}$是药物与PGE_2组合给药后的T_{10}，T_{10}^{PGE2}是单独给予PGE_2的T_{10}，以及$T_{10}^{基线}$是对照情况下的T_{10}。%MPE值为100表示完全返回到在没有注射PGE_2的情况下观察到的基线热敏感性。大于100%的值表示被测试化合物降低的热敏感性超过在没有注射PGE_2情况下的基线热敏感性。

试验方法2: 慢性缩窄性损伤

在手术期间，将大鼠用3.5%在O_2中的三氟溴氯乙烷以1 L/min麻醉，并用1.5%在O_2中的三氟溴氯乙烷维持。改进的慢性坐骨神经缩窄性损伤(Mosconi & Kruger, 1996; Bennett & Xie, 1988)通过以下方法形成: 切开皮肤，通过股二头肌钝器解剖以暴露坐骨神经。将PE 90 聚乙烯管(Intramedic, Clay Adams; Becton Dickinson Co.)根套(cuff)(2mm长)环置在股中部水平的坐骨神经处。用4-0丝缝合线和伤口夹多层缝合伤口。在手术后6-10天进行测试。

将动物放置在升高的金属丝笼中，并保持45-60分钟使其适应试验室环境。在手术前0-3天，用一系列校准的von Frey单丝(Stoelting; Wood Dale, IL)评价基线触觉敏感性。将von Frey单丝以连续上升或下降顺序施加到后爪的足底中部，根据需要，调整至尽可能地接近响应的阈值。阈值由引起对刺激的敏锐退缩反应的最小的力所指示。因此，退缩反应致使下一次刺激更轻，而缺乏退缩反应致使下一次刺激更强。基线阈<4g力的大鼠排除在本研究之外。CCI手术后大约一周，再次评估触觉敏感性，并将显示运动缺陷(即爪拖动)或不能显示随后的触觉超敏

性(阈值≥10g)的动物排除在进一步的试验之外。在累积剂量条件下，每30分钟腹膜内(IP)给予化合物，累积剂量以½对数单位增量增加。每次给予药物后20-30分钟时评价触觉超敏性。

试验方法2：数据分析 对通过Dixon非参数检验(Chaplan等人, 1994)估测的50%阈值(以gm力表示)进行计算，并用15克的力作为最大的力。对于每只大鼠而言，对每一实验条件绘制剂量-效应曲线。将单个的触觉超敏性阈值进行平均，得到平均值(±1 SEM)。触觉超敏性的逆转定义为返回到基线触觉超敏性，并通过以下公式计算:

$$\%\ 逆转 = \frac{(50\%^{药物+CCI}) - (50\%^{CCI})}{(50\%^{基线}) - (50\%^{CCI})} \times 100$$

其中$50\%^{药物+CCI}$是CCI手术后大约一周时给予动物化合物后的50%值，$50\%^{CCI}$是仅仅CCI手术后大约一周时的50%值，而$50\%^{基线}$是CCI手术前的50%值。100%逆转的最大效应表示对于该实验条件中的试验对象而言，返回到手术前的平均阈值。

试验方法3：定期控制的应答

在每周为期5天的实验期间，用多周期方法训练大鼠。每个训练周期包括10分钟预处理时间，然后是10分钟应答时间。在预处理期间，刺激灯不照亮，应答没有预定的结果。在应答期间，照亮左或右侧的刺激灯(使其在试验对象之间平衡)，延长应答杆，试验对象可以在固定比率30次提供食物的计划表下应答。训练期间包括3个连续的周期。除了在第一周期开始时给予单剂量药物外，试验期与训练期相同。

试验方法3：数据分析。在试验期间对三个周期的单个动物的操作应答率进行平均，并用以前训练日的平均应答率作为对照值(即三个周期的平均值)，将所述操作应答率转化为对照应答率的百分数。数据以作为对照的百分数的平均(±1 SEM)应答率表示。因此，例如，100%的试验值将表明，给予待试验的化合物后的应答率与对照应答率相同，试验化合物没有不良作用。

试验方法 4: 用触觉异常性疼痛模型评价有效性

化合物: 将试验化合物溶解在无菌盐水中，并将加巴喷丁悬浮在2%吐温80(在0.5%甲基纤维素和无菌水中的)中。所有的化合物是腹膜内(i.p.)给药的。

试验对象: 将雄性 Sprague-Dawley 大鼠(125 - 150 g, Harlan; Indianapolis, IN)单独放置在垫子(bedding)上。对于所有研究而言，将动物在控制气候的并有 12-小时明/暗周期(在 0630 开灯)的房间中喂养，并可以随意摄取食物和水。

手术: 所有手术过程在 4％异氟烷/O_2麻醉下进行，所述麻醉剂通过鼻锥递送，并且在手术期间维持在 2.5%。

L5 脊神经结扎(SNL): 除了神经损伤是由左侧 L5 脊神经的紧密结扎引起的外，如上所述进行手术(Kim 和 Chung)。

触觉异常性疼痛的评价(触觉敏感性): 使用一系列校准的 von Frey 单丝(Stoelting; Wood Dale, IL)评价触觉阈。使用如上所述的升降方法(up-down method) (Chapla 等人, 1994)测定产生 50%退缩可能性的阈值。将动物置于升高的金属丝笼中，并保持 45-60 分钟使其适应试验室环境。将 von Frey 单丝以连续的上升或下降顺序施加到左后爪的足底中部，根据需要，调整至尽可能地接近响应的阈值。用引起对刺激的敏锐退缩响应的最小力确定疼痛阈。在手术前一天测定触觉阈，将基线阈值<10g 力的大鼠排除在研究之外。在 SNL 手术后三周，再次评估触觉阈，并将没有显示随后的触觉异常性疼痛(阈值≥5g)的动物排除在进一步的试验之外。将试验对象假随机地分成试验组(n=8-10)，以使平均基线和手术后敏感性在各组之间相似。给予大鼠试验化合物(3、10 或 17.8, i.p.)、加巴喷丁(100 mg/kg, i.p., 阳性对照)或溶媒，在给药后最多至 60、180 和 300 分钟时评价触觉阈。

结果分析: 使用重复测量方差分析(repeated measures analysis of variance)(ANOVA)，采用专门的 SAS-excel 应用程序(SAS Institute, Gary, NC)进行统计分析。通过随后的最小显著差异分析进一步分析显著主要效应。显著差异的标准是 $p < 0.05$。触觉异常性疼痛的逆转根据以下公式计算:

$$\%\ 逆转 = \frac{(50\%阈值^{药物+手术后}) - (50\%阈值^{手术后})}{(50\%阈值^{手术前}) - (50\%阈值^{手术后})} \times 100$$

其中50%阈值$^{药物+手术后}$是在神经损伤的试验对象中给予药物后以g力表示的50%阈值，50%阈值^{手术后}是在神经损伤的试验对象中以g力表示的50%阈值，而50%阈值^{手术前}是在神经损伤前以g力表示的50%阈值。100%逆转的最大效应表示对于该实验条件中的试验对象而言，返回到手术前的平均阈值。

试验方法5: 慢性炎性疼痛的有效性评价:

化合物: 将试验化合物溶解在无菌盐水中并腹膜内(i.p.)给药。将塞来昔布用作阳性对照，并悬浮在2%吐温80(在0.5%甲基纤维素中的)中，并且口服给药(p.o.)。

试验对象: 将雄性Sprague-Dawley大鼠(125 - 150 g, Harlan; Indianapolis, IN)以3只/笼放置在垫子上，将动物在控制气候的并有12-小时明/暗周期(在0630开灯)的房间中喂养，并可以随意摄取食物和水。

机械痛觉过敏(mechanical hyperalgesia)的弗氏(Freund)完全佐剂(FCA):使用痛觉测量计(7200型; Ugo Basile)测定对有害机械刺激的后爪退缩阈值(PWTs)。截止值设定在250 g，所取的终点是完全的爪退缩。对每只大鼠在每个时间点测定一次PWT (n=10/组)。测定基线PWT，用异氟烷(2%，在氧气中)麻醉大鼠，并在大鼠左后爪足底内(intraplantar)注射50% FCA(50 μl，在盐水中稀释)。注射FCA后24小时，测量用药前PWTs，并且给予大鼠溶媒或化合物，评价给药后1、3、5和24小时的PWTs。

结果分析: 使用单向方差分析(ANOVA)，采用专门的SAS-excel应用程序(SAS Institute, Gary, NC)进行统计分析。通过随后的最小显著差异分析进一步分析显著主要效应。对于溶媒处理的FCA大鼠而言，显著差异的标准是$p < 0.05$。数据以逆转百分数表示，逆转百分数根据以下公式计算: 逆转百分数= [(剂量后阈值)-剂量前阈值))/(基线阈值-剂量前阈值)] × 100。

D. 抑郁治疗的有效性评价

本发明化合物的有效性可以通过尾巴悬吊试验测定。尽管不是抑郁的直接模型，但是尾巴悬吊试验是可以评估药物的抗抑郁样效果的试验。临床上有效的药物如百忧解(氟西汀)在该试验中是有效的。具体来讲，它们降低了试验过程中通过尾巴将小鼠倒挂后小鼠至不动花费的时间。确定小鼠是否确实是抑郁的是不可能的。然而，临床上有效的抗抑郁药降低了不动性的事实预示着该模型的有效性。

将重 25-35 g 的雄性 Swiss Webster 小鼠(Charles River)按每笼 5 只为一组放置在 AALAC-认可的设施中，该设施保持 12 小时的明暗周期 (在 0600 h 开灯)，并使小鼠可自由接触食物和水。试验组包括 12 只随机分配在治疗组中的小鼠。根据国立卫生院研究(National Institutes of Health)采用和公布的“实验室动物护理和使用指南(the Guide for the Care and Use of Laboratory Animals)”(Pub. 85-23, 1985)，在上午 9:00 和中午之间进行实验。

将试验化合物的溶液溶解在蒸馏水中。将化合物通过 i.p.以 10 ml/kg 体重注射。在试验前 30 分钟，进行组合处理。

文中描述的方法基本上与 Steru 等人(1985)描述的方法类似。在处理 30 分钟后，用实验室粘胶带(VWR International)通过小鼠尾巴将小鼠倒挂在平直金属棒上，该金属棒连接到尾巴悬吊室(Med Associates)中的应变计上。在 6 分钟的试验期间，不动所花的时间被自动记录下来。在不同的室中同时测试 8 只小鼠。收集的数据以不动的时间的平均值表示，并采用单向 ANOVA 和最小显著性差异(LSD) post-hoc 试验进行统计分析。

在该文中引用的或描述的每份专利、专利申请和出版物的全部内在此引入作为参考。

虽然申请人在此列举了许多本发明的实施方案，但是显而易见的是，可以改变所述的基本构思，以提供其它利用本发明化合物和方法的实施方案。因此，应当理解，本发明的范围用本申请的权利要求进行定义，而不是通过在此以举例的方式列举的具体实施方案进行定义。