

[19]中华人民共和国国家知识产权局

[51]Int. Cl⁶

C07D209/08

[12] 发明专利申请公开说明书

A61K 31/40 C07D209/30

C07D409/12 C07D209/12

[21] 申请号 97198982.6

[43]公开日 1999 年 11 月 3 日

[11]公开号 CN 1234023A

[22]申请日 97.8.26 [21]申请号 97198982.6

[30]优先权

[32]96.8.27 [33]US[31]08/703,562

[86]国际申请 PCT/US97/15026 97.8.26

[87]国际公布 WO98/08817 英 98.3.5

[85]进入国家阶段日期 99.4.19

[71]申请人 美国家用产品公司

地址 美国新泽西州

[72]发明人 R·E·穆肖 M·B·维布

[74]专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司

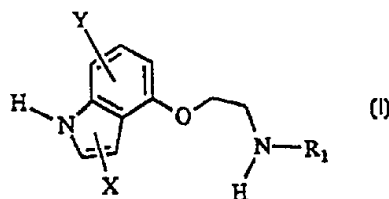
代理人 杨九昌

权利要求书 4 页 说明书 20 页 附图页数 0 页

[54]发明名称 作为多巴胺 D₂激动剂和 5HT_{1A}的配位体的 4-氨基乙氧基吲哚

[57]摘要

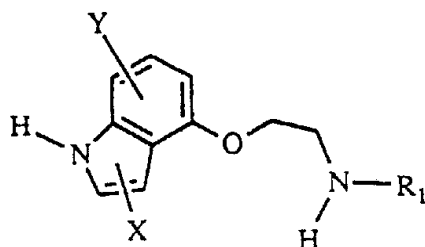
式 I 化合物或其药学上可接受的盐。其中:R₁是氢、烷基、环烷基烷基、芳烷基、(卤代芳基)烷基、(烷氧芳基)烷基、噻吩基甲基、呋喃基甲基、吡啶基甲基、烷基苯基、4-氟代丙基苯基酮或 6-氟代-1,2-苯并异噻唑-基-丙基;X 是氢、卤素、氨基、烷基、乙酰基、三氟乙酰基、三氟甲基或甲酰基;Y 是氢、卤素、烷氧基或烷基,作为多巴胺合成和释放的抑制剂,用于治疗精神分裂症、Parkinson 氏病、Tourette 氏综合征、酒精成瘾性、可卡因成瘾性和类似的药物成瘾性,以及它们对 5HT_{1A}受体也有亲和力,其特征在于用作治疗含血清素系统中呈现紊乱的疾病,如焦虑、紧张、抑郁、性功能障碍和睡眠紊乱。



ISSN 1008-4274

权利要求书

1. 下式 I 化合物或其药学上可接受的盐



I

其中:

R_1 是氢、1-10 个碳原子的烷基、6-12 个碳原子的环烷基烷基、7-12 个碳原子的芳烷基、7-12 个碳原子的(卤代芳基)烷基、8-12 个碳原子的(烷氧芳基)烷基、噻吩基甲基、呋喃基甲基、吡啶基甲基、7-12 个碳原子的烷苯基、4-氟代丙基苯基酮或 6-氟代-1,2-苯并异噁唑-基-丙基;

X 是氢、卤素、氟基、1-6 个碳原子的烷基、乙酰基、三氟乙酰基、三氟甲基或甲酰基;

Y 是氢、卤素、1-6 个碳原子的烷氧基或 1-6 个碳原子的烷基。

2. 权利要求 1 的化合物或其药学上可接受的盐, 其中:

R_1 是氢、1-10 个碳原子的烷基、环己甲基、7-12 个碳原子的芳烷基、7-12 个碳原子的(卤代芳基)烷基或 8-12 个碳原子的(烷氧芳基)烷基;

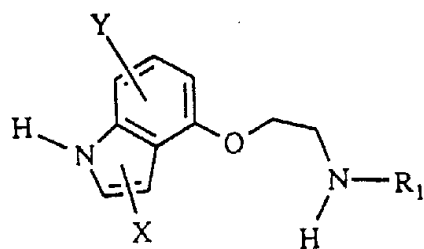
X 是氢、卤素、氟基、1-6 个碳原子的烷基、乙酰基、三氟乙酰基、三氟甲基或甲酰基;

Y 是氢、卤素、1-6 个碳原子的烷氧基或 1-6 个碳原子的烷基。

3. 权利要求 1 的化合物或其药学上可接受的盐, 其中 R_1 是 1-6 个碳原子的烷基、苄基、卤代苄基、8-12 个碳原子的烷氧苄基或 8-12 个碳原子的烷基苄基; X 是氢、卤素或三氟乙酰基和 Y 是氢或卤素。

4. 权利要求 1 的化合物是[2-(1H-咪唑-4-基氧代)-乙基]-(4-苄基-

5



I

其中:

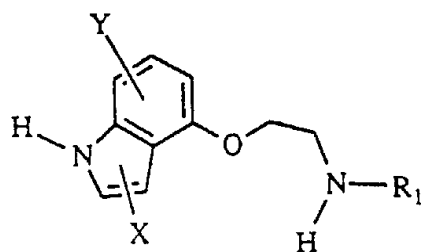
10 R_1 是氢、1-10 个碳原子的烷基、6-12 个碳原子的环烷基烷基、7-12 个碳原子的芳烷基、7-12 个碳原子的(卤代芳基)烷基、8-12 个碳原子的(烷氧芳基)烷基、噻吩基甲基、呋喃基甲基、吡啶基甲基、7-12 个碳原子的烷基苯基、4-氟代丙基苯基酮或 6-氟代-1,2-苯并异噁唑-基-丙基;

15 X 是氢、卤素、氰基、1-6 个碳原子的烷基、乙酰基、三氟乙酰基、三氟甲基或甲酰基;

Y 是氢、卤素、1-6 个碳原子的烷氧基或 1-6 个碳原子的烷基。

16. 使患有多巴胺能系统机能亢进的患者减少多巴胺合成和释放的方法, 它包括对所述患者给予足以调节脑多巴胺系统的用量的下式化合物或其药学上可接受的盐:

20



25

I

其中:



说明书

作为多巴胺 D₂ 激动剂和 5HT_{1A} 的配位体
的 4-氨基乙氧基吲哚

5

本发明背景

用多巴胺自身受体激动剂诱导抗精神病活性的努力已获成功
[Dorsini 等, Adv. Biochem. Psychopharmacol 第 16 期, 645-648 页
(1977); Tamminga 等, Science 第 200 期 567-568 页和 Tamminga 等,
10 Psychiatry 398-402 (1986)]. 最近已报道了测定多巴胺 D₂ 受体内在
(intrinsic)活性的方法[Lahti 等, Mol. pharm.第 42 期, 432-438 页
(1993)]. 使用受体的“低亲和力激动剂”(Low Ag)状态和受体的“高
亲和力激动剂”(High Ag)状态的比值, 即 Low Ag/High Ag 来预测体
内活性。这些比值与给定化合物的激动剂, 部分激动剂和拮抗剂的活
15 性有关, 其活性特征在于化合物产生的抗精神病的能力。

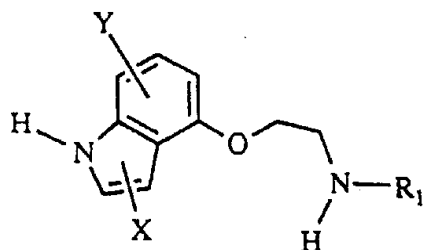
美国专利 3906000 和 3904645 公开了作为口服降血糖药的一系列
吲哚化合物。Troxler 等的 66-25558F: WPIDS 公开了一系列吲哚化
合物, 包括 4-(2-羟基-3-异丙基-或仲丁基-氨基-丙氧基)-吲哚, 它们作
为 β - 肾上腺素能阻断剂用于治疗心脏病。

20

本发明介绍

根据本发明, 提供一组用作抗精神病药物的氨基乙氧基吲哚衍生
物。另外, 本发明提供制备所述化合物的方法和将它们用于治疗中枢
神经系统疾病的方法。通过下式 I 说明本发明的氨基乙氧基吲哚或其
25 药学上可接受的盐:

5



I

其中:

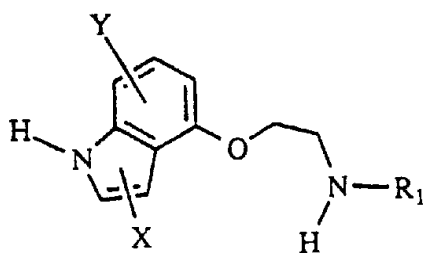
R_1 是氢、1-10 个碳原子的烷基、6-12 个碳原子的环烷基烷基、
7-12 个碳原子的芳烷基、7-12 个碳原子的(卤代芳基)烷基、8-12 个碳
原子的(烷氧芳基)烷基、噻吩基甲基、呋喃基甲基、吡啶基甲基、7-
12 个碳原子的烷基苯基、4-氟代丙基苯基酮或 6-氟代-1,2-苯并异噻唑-
基-丙基;

X 是氢、卤素、氰基、1-6 个碳原子的烷基、乙酰基、三氟乙酰
基、三氟甲基或甲酰基;

Y 是氢、卤素、1-6 个碳原子的烷氧基或 1-6 个碳原子的烷基。

更优选本发明的化合物是由式 I 说明的 4-氨基乙氧基-咪唑或其药
学上可接受的盐:

20



I

25

其中:

R_1 是氢、1-10 个碳原子的烷基、环己甲基、7-12 个碳原子的芳烷基、7-12 个碳原子的(卤代芳基)烷基或 8-12 个碳原子的(烷氧芳基)烷基;

5 X 是氢、卤素、氰基、1-6 个碳原子的烷基、乙酰基、三氟乙酰基、三氟甲基或甲酰基;

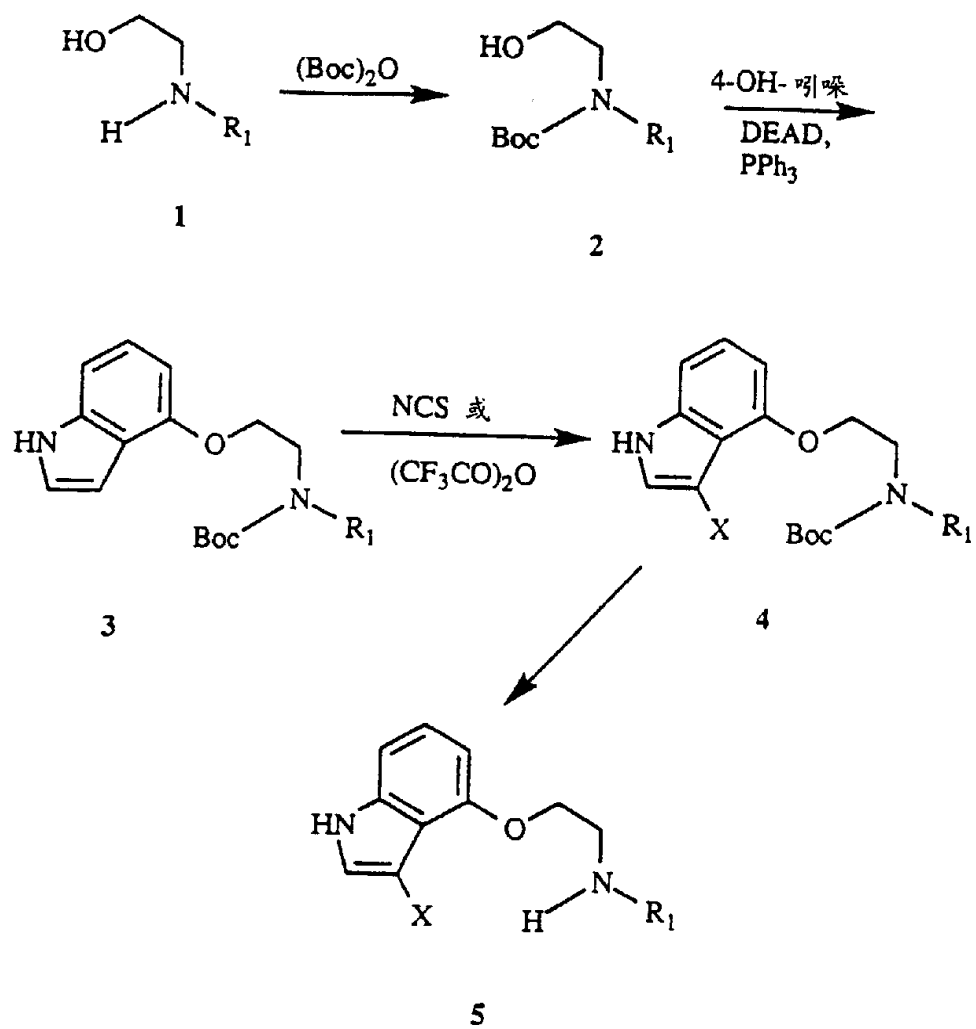
Y 是氢、卤素、1-6 个碳原子的烷氧基或 1-6 个碳原子的烷基。

更优选的化合物是式 I 化合物或其药学上可接受的盐, 其中 R_1 是 1-6 个碳原子的烷基、苄基、卤代苄基、8-12 个碳原子的烷氧苄基或 8-12 个碳原子的烷基苄基; X 是氢、卤素或三氟乙酰基和 Y 是氢或卤素。

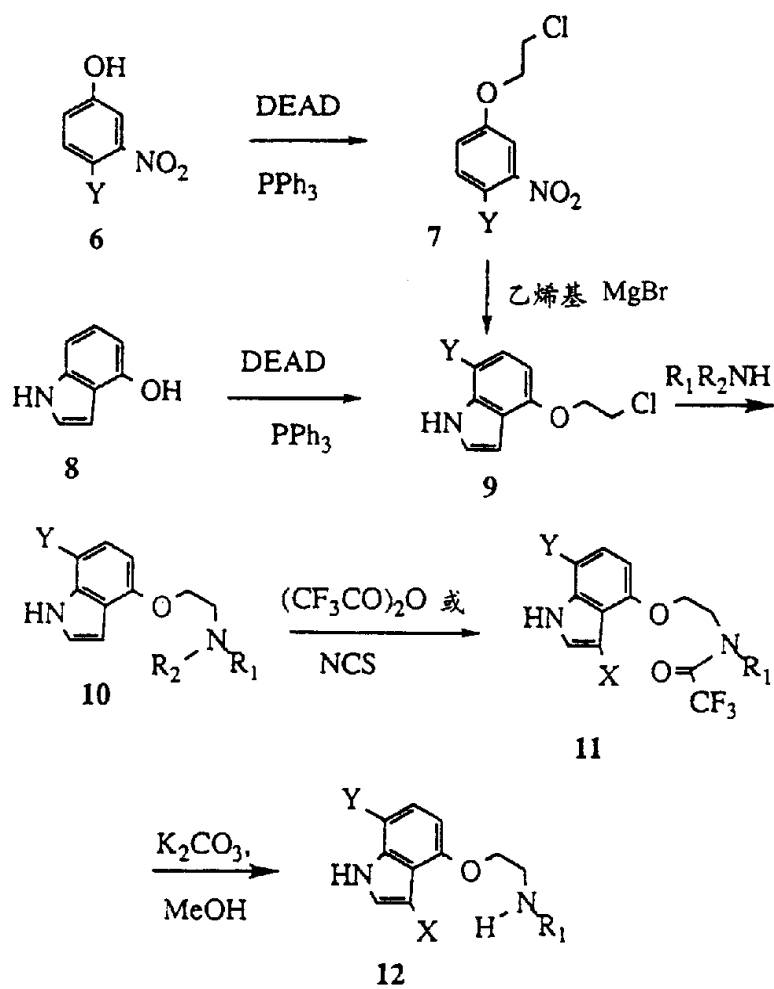
通常由药学上可接受的酸可以制备与具有游离碱相同用途的加成盐, 其所使用的酸包括无机或有机酸。适合此目的的酸如富马酸、马来酸、苯甲酸、抗坏血酸、pamoic、丁二酸、双亚甲基水杨酸、甲磺酸、乙二磺酸、乙酸、草酸、丙酸、酒石酸、水杨酸、柠檬酸、葡萄糖酸、乳酸、苹果酸、扁桃酸、肉桂酸、柠康酸、天冬氨酸、硬脂酸、棕榈酸、衣康酸、乙醇酸、对氨基苯甲酸、谷氨酸、苯磺酸、盐酸、氢溴酸、硫酸、环己氨基磺酸、磷酸、硝酸等。

一般讲, 通过下列流程 I、II 和 III 所示的全部反应过程制备式 I 化合物:

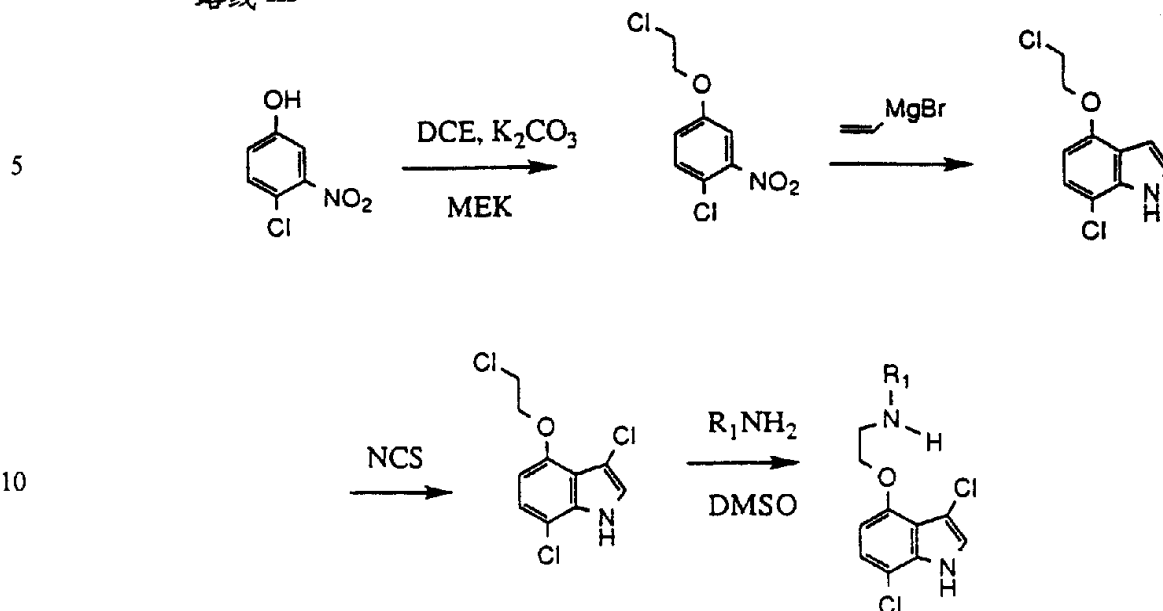
流程 I



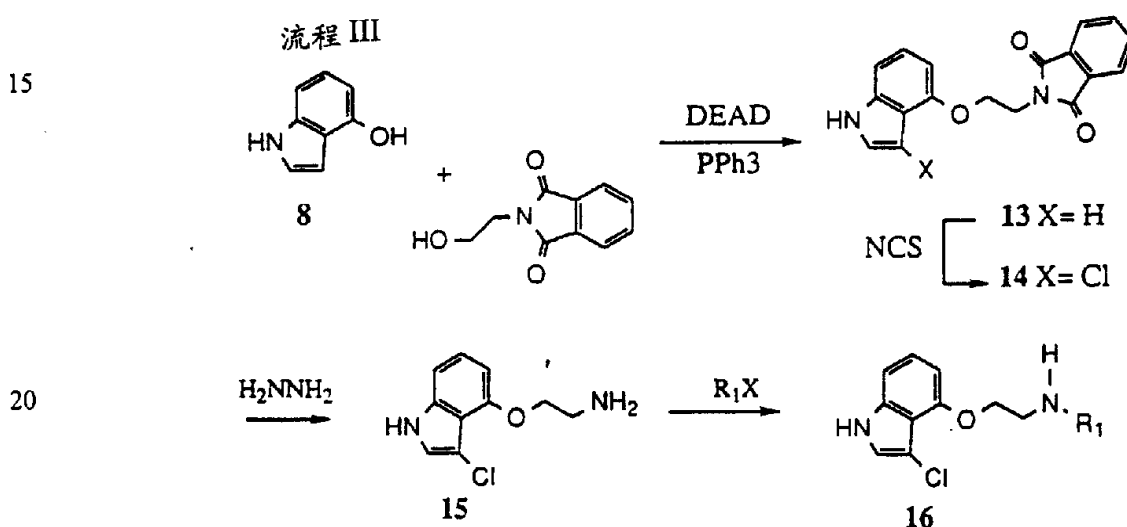
流程 II



路线 III



流程 III



本发明化合物是具有各种程度的内在活性的多巴胺激动剂。一些是选择性自身受体激动剂，另一些连接于突触后 D₂ 受体。自身受体激动剂起部分激动剂作用(即，仅激活与突触后 D₂ 多巴胺受体相对的自身受体)。正因为如此，在没有过度阻断突触后多巴胺受体情况下，它们提供脑多巴胺系统的调节功能，并观察到对治疗精神分裂症有临床效果的药剂因阻断突触后多巴胺受体而常常引起的严重的副作用。多

巴胺自身受体的激活导致减弱神经元发放(firing)以及抑制多巴胺的合成和释放, 因此提供基本上无锥体外副作用(EPS)的控制多巴胺能系统机能亢进的手段。

5 也发现本发明化合物对 5-HT_{1A} 受体具有亲和力, 因此具有调节含血清素活性的能力。正因为如此, 它们用于治疗以多巴胺能和血清素能性(serotonergic)系统紊乱为特征的疾病, 如精神分裂症、Parkinson 氏病、Tourette 氏综合征、酒精成瘾性、可卡因成瘾性、焦虑、紧张、抑郁、性功能障碍和睡眠紊乱。

下面实施例说明(但并非限制)本发明化合物的制备方法。

10

中间体 1

N-苄基-N-(2-羟基-乙基)-氨基甲酸叔丁酯

在室温下, 将 N-苄氨基乙醇(4.8g, 31.9mmol)和二-叔-丁基-二碳酸酯(7.5g, 34.4mmol)的无水四氢呋喃(30ml)溶液搅拌 18 小时。除去溶剂
15 并经快速层析(乙酸乙酯-己烷, 1:1)纯化产物。得到粘稠的油状物 8.0g (99%)。

元素分析 C₁₄H₂₁NO₃

计算值: C, 66.91; H, 8.42; N, 5.57

实测值: C, 66.64; H, 8.59; N, 5.60

20

使用 N-甲基氨基乙醇经通用制法得到:

(1b) N-甲基-N-(2-羟基-乙基)-氨基甲酸叔丁酯, 为澄清油状物 (83.7%); MS m/z 175 (M⁺)。

元素分析 C₈H₁₇NO₃

计算值: C, 54.84; H, 9.78; N, 7.99

25

实测值: C, 54.35; H, 10.00; N, 7.84

中间体 2

N-苄基-N-[2-(1H-吡啶-4-基氧代)-乙基]-氨基甲酸叔丁酯

在室温下, 向苄基-(2-羟基-乙基)-氨基甲酸叔-丁酯(12.68g, 50.5mmol)、4-羟基吲哚(4.48g, 33.6mmol)和三苯膦(14.1g, 53.8mmol)的无水四氢呋喃(130ml)溶液中缓慢加入二乙基叠氮基羧酸酯(9.38g, 53.8mmol)的四氢呋喃(15ml)溶液。搅拌反应混合物 16 小时, 然后除去溶剂并用乙醚溶解粗品, 用己烷稀释。放置 30 分钟后, 过滤固体并浓缩滤液。经快速层析纯化产物, 得到 8.6g 的黄色油状物(69.7%)。

元素分析 $C_{22}H_{26}NO_3$

计算值: C, 72.11; H, 7.15; N, 7.64

实测值: C, 71.39; H, 7.28; N, 7.21

10 使用 N-甲基-N-(2-羟基-乙基)-氨基甲酸叔-丁酯, N-(2-羟基乙基)-苯邻二甲酰亚胺、氯乙醇或 4-氯-3-硝基苯酚, 经通用制法分别得到;

(2b) N-甲基-N-[2-(1H-吲哚-4-基氧代)-乙基]-氨基甲酸叔-丁酯, 黄色油状物; (77.2%); MS EI m/z 290 (M+).

15 (2c) N-[2-(1H-吲哚-4-基氧代)-乙基]-苯邻二甲酰亚胺, 为白色固体: (13.2%); mp 155-157 °C; IR (KBr) 3400, 2725 cm^{-1} ; MS EI m/e 306 (M+).

元素分析 $C_{18}H_{14}N_2O_3$

计算值: C, 70.58; H, 4.61; N, 9.15

20 实测值: C, 70.33; H, 4.43; N, 9.11

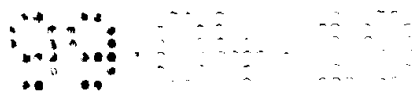
(2d) 2-(1H-吲哚-4-基氧代)-氯乙烷: (57%), mp 62-63 °C.

(2e) 1-(2-氯乙氧基)-4-氯代-3-硝基苯: (93 %); mp 46-48 °C; MS EI m/e 235, 237, 239 (M+); 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 3.95 (t, 2H, J=5.2Hz), 4.36 (t, 2H, J=5.2Hz), 7.32 (dd, 1H, J=3.2, J=8.9Hz), 7.66 (d, 1H, J=9Hz), 7.69 (d, 1H, J=3.2Hz).

元素分析 $C_8H_7Cl_2NO_3$

计算值: C, 40.71; H, 2.99; N, 5.93

实测值: C, 40.43; H, 2.71; N, 5.62



(2f) 1-(2-氯乙氧基)-4-氯代-3-硝基苯

方法 B

向 2 升三颈圆底烧瓶中加入 4-氯-3-硝基-苯酚(50g, 0.29mol), 碳酸钾(100g, 0.72mol), 二氯乙烷(315g, 3.2mol), 碘化钾(5g)和 2-丁酮(1L)。机械搅拌混合物并加热回流 44 小时, 然后冷却至室温并滤出固体。真空下蒸发溶剂并将该油状物溶解于乙醚(300ml)中, 用 10 % 氢氧化钠洗涤。用无水硫酸镁干燥有机层, 过滤, 真空下除去溶剂。将产物溶解在 1:1 二氯甲烷-己烷中并经硅胶过滤。浓缩得到 54.5g (78%) 产物, 为白色固体: mp 44.5-46 °C。

元素分析 $\text{C}_8\text{H}_7\text{Cl}_2\text{NO}_3$

计算值: C, 40.71; H, 2.99; N, 5.93

实测值: C, 40.89; H, 2.70; N, 5.83

15 中间体 3

7-氯代-4-(2-氯乙氧基)-1H-吡啶

在-50 - -40 °C 冷浴中, 向 1-(2-氯乙氧基)-4-氯代-3-硝基苯(10.00g, 0.04236mol)的 THF(230ml)的搅拌溶液中用 2 分钟加入乙烯基溴化镁(132ml, 1.0M, 0.132mol)的 THF 溶液。在冷浴中搅拌 2-2.5 小时后, 向冷的溶液中加入饱和的 NH_4Cl (150ml)并从冷浴移出。加入足量 1M HCl 溶解沉淀固体。至多搅拌两相系统 0.5 小时。分离各层并用 Et_2O 提取水相一次。合并 Et_2O 和 THF, 随后用 MgSO_4 干燥并蒸发得到 15.43g 深色油状物。用硅胶层析纯化, 使用有 3 种成分的洗脱液, 它的组成是 80 % CH_2Cl_2 和 20 % 的 EtOAc /己烷的梯度液。得到黄色固体的产物: 3.32g (34%); mp 68-72 °C; MS EI m/e 229, 231, 233 (M^+); ^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 3.99 (t, 2H, $J=5.1\text{Hz}$), 4.34 (t, 2H, $J=5.0\text{Hz}$), 6.51 (t, 1H, $J=2.7\text{Hz}$), 6.53 (d, 1H, $J=7.8\text{Hz}$), 7.04 (d, 1H, $J=8.0\text{Hz}$), 7.29 (t, 1H, $J=2.7\text{Hz}$), 11.43 (s, 1H)。

元素分析 $C_{10}H_9Cl_2NO$

计算值: C, 52.20; H, 3.94; N, 6.09

实测值: C, 52.09; H, 3.92; N, 5.96。

5

中间体 4

3,7-二氯代-4-(2-氯乙氧基)-1H-吡啶

在室温下, 向 7-氯代-4-(2-氯乙氧基)-1H-吡啶(4.61g, 20.0mmol) 的乙腈(100ml)溶液中加入 N-氯丁二酰亚胺(2.94g, 2.20mmol)。搅拌反应混合物 1.5 小时, 然后倾入水(100ml)中并用二氯甲烷(200ml)提取。无水硫酸镁干燥有机层, 过滤, 真空下除去溶剂得到深色固体。层析该物质(二氯甲烷-己烷; 1:2), 得到 4.15g (78.4%) 的白色固体: mp 106-107.5 °C; IR (KBr) 3400 cm^{-1} ; MS EI m/e 263, 265, 267, 269 (M⁺); ¹H NMR (CDCl₃) δ 3.91 (2H, t, J=6.2Hz), 4.33 (2H, t, J=6.2Hz), 6.47 (1H, d, J=8.4Hz), 7.08-7.13 (2H, m), 8.26 (1H, bs, NH)。

10

15

元素分析 $C_{22}H_{25}N_2O_3Cl$

计算值: C, 65.91; H, 6.28; N, 6.99

实测值: C, 65.61; H, 6.21; N, 6.89

实施例 1

20

[2-(1H-吡啶-4-基氧代)-乙基]-(4-苯基-丁基)-胺

将 2-(1H-吡啶-4-基氧代)-氯乙烷(1.80g, 9.20mmol)和 4-苯基-1-氨基丁烷(4.12g, 27.6mmol)的无水二甲基亚砜(25ml)溶液加热至 80 °C 6 小时。将反应混合物倾入水(150ml)中并用二氯甲烷(3 x 100ml)提取。合并有机层并用无水硫酸镁干燥, 过滤, 浓缩溶剂。经快速层析纯化(5%-10%甲醇-CH₂Cl₂), 得到 1.89g (65.9%) 褐色油状物: MS m/e 308 (M⁺)。在四氢呋喃中制备草酸盐: mp 202-204 °C。

25

元素分析 $C_{20}H_{24}N_2O \cdot C_2H_2O_4 \cdot 0.5 H_2O$

计算值: C, 64.85; H, 6.68; N, 6.87

实测值: C, 64.66; H, 6.61; N, 6.70。

使用 7-氯代-4-(2-氯乙氧基)-1H-吡啶或 3,7-二氯代-4-(2-氯乙氧基)-1H-吡啶与苄胺, 4-氯苄胺、4-氯苄胺或与噻吩-2-甲胺反应, 经通用制法得到:

5 (1b) 苄基-[2-(7-氯代-1H-吡啶-4-基氧代)-乙基]-胺(68%), 在异丙醇中制备富马酸盐, 为无色结晶; mp 168-170 °C; MS EI m/e 300, 302, (M⁺).

元素分析 C₁₇H₁₇ClN₂O · 0.5 C₄H₄O₄ · 0.25 C₃H₈O

计算值: C, 63.45; H, 5.66; N, 7.49

10 实测值: C, 63.12; H, 5.61; N, 7.31

(1c) 苄基-[2-(3,7-二氯代-1H-吡啶-4-基氧代)-乙基]-胺(67.8%): 制备富马酸盐, 特征为: mp 201-202 °C; MS EI m/e 334, 336, 338 (M⁺).

元素分析 C₁₇H₁₆Cl₂N₂O · 0.5 C₄H₄O₄

15 计算值: C, 58.03; H, 4.61; N, 7.12

实测值: C, 57.88; H, 4.45; N, 6.96。

(1d) 4-氯苄基-[2-(3,7-二氯代-1H-吡啶-4-基氧代)-乙基]-胺(64.5%): mp 102.5-103.5 °C。

元素分析 C₁₇H₁₅Cl₂N₂O

20 计算值: C, 57.81; H, 4.28; N, 7.93

实测值: C, 57.68; H, 4.16; N, 7.86。

(1e) 4-氯苄基-[2-(3,7-二氯代-1H-吡啶-4-基氧代)-乙基]-胺(59.9%): mp 115-116 °C: MS EI 368 m/e (M⁺).

元素分析 C₁₇H₁₅Cl₃N₂O · 0.25 H₂O

25 计算值: C, 54.57; H, 4.17; N, 7.49

实测值: C, 54.43; H, 3.82; N, 7.32

(1f) 噻吩-2-基甲基-[2-(3,7-二氯代-1H-吡啶-4-基氧代)-乙基]-amine (76.3%): mp 99-101 °C。 MS EI 340, 342, 344 m/e (M⁺).

元素分析 $C_{15}H_{15}Cl_2N_2OS$

计算值: C, 52.70; H, 4.13; N, 8.21

实测值: C, 52.70; H, 3.95; N, 8.19 .

5

中间体 5

N-苄基-N-[2-(1H-吡啶-3-(2,2,2-三氟乙酰基)-

4-基氧代)-乙基]氨基甲酸叔-丁酯

在室温下, 用 5 分钟向苄基-[2-(1H-吡啶-4-基氧代)-乙基]-氨基甲酸叔-丁酯(1.85g, 5.05mmol)和 TEA(0.8ml, 0.6g, 6mmol)的无水 CH_2Cl_2 搅拌溶液中加入三氟乙酸酐(1.1ml, 1.6g, 7.8mmol)。在室温搅拌反应混合物过夜。用 H_2O 洗涤两次, 然后用 $MgSO_4$ 干燥。蒸发溶剂得到 3.38g 的残留物。经硅胶层析纯化残留物, 用己烷/EtOAc 梯度洗脱, 得到标题化合物, 为非晶形浅黄色固体: 1.15g(49%); MS EI m/e 462 (M^+); IR (KBr) 1719 cm^{-1} , 1744 cm^{-1} ; 1H NMR (400MHz, $DMSO-d_6$) δ 1.33 和 1.38 (2s, 9H, 旋转异构体), 3.50-3.63 (2m, 2H, 旋转异构体), 4.15 (t, 2H, $J=5.5\text{Hz}$), 4.54 (s, 2H), 6.77 (d, 1H, $J=7.9\text{Hz}$), 7.15 (d, 1H, $J=8.1\text{Hz}$), 7.20-7.27 (m, 4H), 7.29-7.35 (m, 2H), 8.32 (s, 1H), 12.58 (s, 1H)。

15

中间体 6

20

N-[2-(1H-吡啶-4-基氧代)-乙基]-N-(4-苄基-丁基)-

三氟乙酰胺

在室温下, 用 10 分钟向[2-(1H-吡啶-4-基氧代)-乙基]-(4-苄基-丁基)-胺(2.38g, 7.72mmol)和三乙胺(1.56g, 15.4mmol)的无水二氯甲烷(30ml)溶液中缓慢地加入三氟乙酸酐(2.42g, 11.6mmol)。搅拌反应混合物 1 小时, 然后倾入 1:1 饱和碳酸钠-水(50ml)溶液中并用二氯甲烷($2 \times 100\text{ml}$)提取。用无水硫酸镁干燥有机层, 过滤并蒸发溶剂。经快速层析纯化(20 % 乙酸乙酯-己烷), 得到 1.61g (51.6%)的灰白色固体: mp $70-72\text{ }^\circ\text{C}$; MS m/e 404 (M^+); IR (KBr) 3360 , 2950 , 1725 cm^{-1} 。

25

中间体 7&8

N-苄基-N-[2-(7-氯代-1H-吡啶-4-基氧代)-乙基]
-2,2,2-三氟-乙酰胺和

5 N-苄基-N-[2-(7-氯代-3-三氟乙酰基-1H-吡啶-4-
基氧代)-乙基]-2,2,2-三氟-乙酰胺

在室温下, 用 20 分钟向苄基-[2-(7-氯代-1H-吡啶-4-基氧代)-乙基]-
胺(4.55g, 15.1mmol)的 CH_2Cl_2 (200ml)溶液中加入三乙胺(TEA)(2.15ml,
1.56g, 15.4mmol), 然后加入三氟乙酸酐(4.5ml, 6.7g, 32mmol)。在室温
10 搅拌溶液过夜。水洗两次。 MgSO_4 干燥并蒸发溶剂得到含主要为两种
产物的 7.33g 残留物。经硅胶层析分离和纯化, 用 CH_2Cl_2 /己烷/EtOAc
(10/80/10, 4/82/14, 0/86/14, 0/80/20)梯度洗脱, 首先洗脱出 N-苄基-N-
[2-(7-氯代-1H-吡啶-4-基氧代)-乙基]-2,2,2-三氟-乙酰胺, 为浅黄色结
晶: 2.79g (47%); mp 114-116 °C; MS EI m/e 396 (M^+); IR (KBr)
15 1682 cm^{-1} ; ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 3.79 和 3.86 (2t, 2H, $J=5.6\text{Hz}$,
 $J=5.0\text{Hz}$, 旋转异构体), 4.28 和 4.31 (2t, 2H, $J=5.6\text{Hz}$, $J=5.0\text{Hz}$, 旋转异
构体), 4.89 和 4.93 (2s, 2H, 旋转异构体), 6.38 和 6.40 (2d, 1H, $J=8.3\text{Hz}$,
 $J=8.5\text{Hz}$, 旋转异构体), 6.64-6.68 (m, 1H), 7.05 和 7.08 (2d, 1H,
 $J=8.1\text{Hz}$, $J=8.3\text{Hz}$, 旋转异构体); 7.19-7.44 (m, 6H), 8.42 (s, 1H).

20 元素分析 $\text{C}_{19}\text{H}_{16}\text{ClF}_3\text{N}_2\text{O}_2$
计算值: C, 57.51; H, 4.06; N, 7.06
实测值: C, 57.11; H, 3.88; N, 7.01

然后从柱中洗脱出 N-苄基-N-[2-(7-氯代-3-三氟乙酰基-1H-吡啶-
4-基氧代)-乙基]-2,2,2-三氟-乙酰胺, 得到 3.18g (43%)的结晶固体; mp
25 152-154 °C; MS FAB m/e 493 (MH^+); IR (KBr) 1685 cm^{-1} . 1699 cm^{-1} ;
 ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 3.84 和 4.01 (2t, 2H, $J=5.0\text{Hz}$, $J=5.3\text{Hz}$, 旋
转异构体), 4.26 和 4.31 (2t, 2H, $J=5.5\text{Hz}$, $J=5.0\text{Hz}$, 旋转异构体), 4.92 和
5.00 (2s, 2H, 旋转异构体), 6.63 和 6.66 (2d, 1H, $J=8.8\text{Hz}$, $J=8.8\text{Hz}$, 旋

计算值: C, 62.36; H, 3.97; N, 8.08

实测值: C, 62.37; H, 3.68; N, 8.07

(9d) N-苄基-N-[2-(3,7-二氯代-1H-吡啶-4-基氧代)-乙基]-2,2,2-三
 氟乙酰胺, 为白色固体: (82%); mp 156-158 °C; MS EI m/e 430, 432, 434
 5 (M⁺); IR (KBr) 1680 cm⁻¹; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 3.76 和 3.81 (2t,
 2H, J=1.3Hz, J=1.4Hz, 旋转异构体), 4.14 和 4.15 (2t, 2H, J=1.5Hz,
 J=1.6Hz, 旋转异构体), 4.95 和 4.96 (2s, 2H, 旋转异构体), 6.41 和 6.43
 (2d, 1H, J=8.4Hz, J=8.7Hz, 旋转异构体), 7.095 和 7.097 (2d, 1H,
 J=8.2Hz, J=8.2Hz, 旋转异构体), 7.16(d, 1H, J=2.5Hz), 7.22-7.41 (m,
 10 5H), 8.27-8.35 (m, 1H).

元素分析 C₁₉H₁₅Cl₂F₃N₂O₂

计算值: C, 52.92; H, 3.51; N, 6.50

实测值: C, 52.54; H, 3.26; N, 6.29

(9e) N-[2-(3-氯代-1H-吡啶-4-基氧代)-乙基]-N-(4-苄基-丁基)-三氟
 15 乙酰胺: (71.4%), mp 113-114 °C; MS m/e 438 (M⁺).

元素分析 C₂₂H₂₂N₂O₂ClF₃

计算值: C, 60.21; H, 5.05; N, 6.38

实测值: C, 60.51; H, 4.94; N, 6.31

20

实施例 2

[2-(3-氯代-1H-吡啶-4-基氧代)-乙基]-(4-苄基-丁基)-胺

将[2-(3-氯代-1H-吡啶-4-基氧代)-乙基]-(4-苄基-丁基)-三氟乙酰胺
 (1.15g, 2.62mmol)和碳酸钾(2.53g, mmol)在甲醇-水(50ml:3ml)溶液中
 的混合物加热回流 3 小时。真空下除去溶剂并将粗品溶解在二氯甲烷
 25 (150ml)中, 用水(100ml)洗。再用二氯甲烷(100ml)提取水层并用无水
 硫酸镁干燥合并的有机层, 过滤并蒸发溶剂。经快速层析(5%甲醇-二
 氯甲烷)纯化产物, 得到 847mg (94.3%)的褐色油状物: MS m/e 342
 (M⁺), 344 (M⁺)。在异丙醇中制备富马酸盐: mp 195-196 °C。

元素分析 $C_{20}H_{23}N_2OCl \cdot 0.5 C_4H_4O_4$

计算值: C, 65.91; H, 6.29; N, 6.99

实测值: C, 66.15; H, 6.38; N, 6.81

5 分别使用 N-苄基-N-[2-(3,7-二氯代-1H-吡啶-4-基氧代)-乙基]-2,2,2-三氟-乙酰胺和 N-苄基-N-[2-(7-氯代-1H-吡啶-4-基氧代)-乙基]-2,2,2-三氟-乙酰胺, 经通用制法得:

(2b) 苄基-[2-(3,7-二氯代-1H-吡啶-4-基氧代)-乙基]-胺, 92 %。

由乙醇中制备富马酸盐, 为白色粉末。mp 201-202 °C; MS EI m/e 334, 336, 338 (M^+).

10 元素分析 $C_{17}H_{16}Cl_2N_2O \cdot 0.5 C_4H_4O_4$

计算值: C, 58.03; H, 4.61; N, 7.12

实测值: C, 57.88; H, 4.45; N, 6.96

(2c) 1-[4-(2-苄氨基-乙氧基)-7-氯代-1H-吡啶-3-基]-2,2,2-三氟-乙酮: (80%), 在乙醇中制备富马酸盐: mp 215 °C (分解); MS FAB m/e 15 397 (MH^+).

元素分析 $C_{19}H_{16}ClF_3N_2O_2 \cdot 0.5 C_4H_4O_4$

计算值: C, 55.46; H, 3.99; N, 6.16

实测值: C, 55.24; H, 3.80; N, 6.08

20 实施例 3

1-[4-(2-苄氨基-乙氧基)-1H-吡啶-3-基]-2,2,2-三氟-乙酮

向 N-苄基-N-[2-(1H-吡啶-3-(2,2,2-三氟乙酰基)-4-基氧代)-乙基]-氨基甲酸叔-丁酯(1.1g, 2.4mmol)的二氯甲烷(60ml)中加入三氟乙酸(TFA)(0.21g, 1.8mmol)。室温下 1 小时后薄层层析(TLC) (CH₂Cl₂/CH₃OH, 88/12 v/v)显示无变化。加入 TFA (0.74g, 6.5mmol)并 25 搅拌混合物 2 小时。然后在 TLC 中可见部分产物。加入 TFA(0.86g, 7.5mmol)并搅拌混合物过夜。TLC 显示出部分原料。加入 TFA(0.06g, 0.5mmol)并搅拌混合物 1 小时。用饱和 NaHCO₃(30-40ml)洗涤反应混

合物一次。用 MgSO_4 干燥。蒸发溶剂得到 1.02g 的残留物。经硅胶层析纯化，用 $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$ (96/4 和 95/5) 梯度洗脱，得浅褐色油状产物(0.78g, 90%)。

5 向富马酸(0.2557g, 2.203mmol)的 EtOH(15ml)热溶液中加入碱的热 EtOH (15ml)溶液。将混合物置于室温 2 小时。过滤得到白色粉末状标题化合物: 0.5398g (54%); 分解 $>220^\circ\text{C}$; MS EI m/e 362 (M^+); IR (KBr) 1660 cm^{-1} 。

元素分析 $\text{C}_{19}\text{H}_{17}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_2 \cdot 0.5\text{ C}_4\text{H}_4\text{O}_4$

计算值: C, 60.00; H, 4.56; N, 6.66

10 实测值: C, 60.12; H, 4.40; N, 6.75

使用苄基-[2-(1H-吡啶-4-基氧代)-乙基]-氨基甲酸叔-丁酯，经通用制法得到:

(3b) N-苄基-[2-(1H-吡啶-4-基氧代)]-乙胺, (26%)。在异丙醇中制备富马酸盐: mp $158-165^\circ\text{C}$ 。

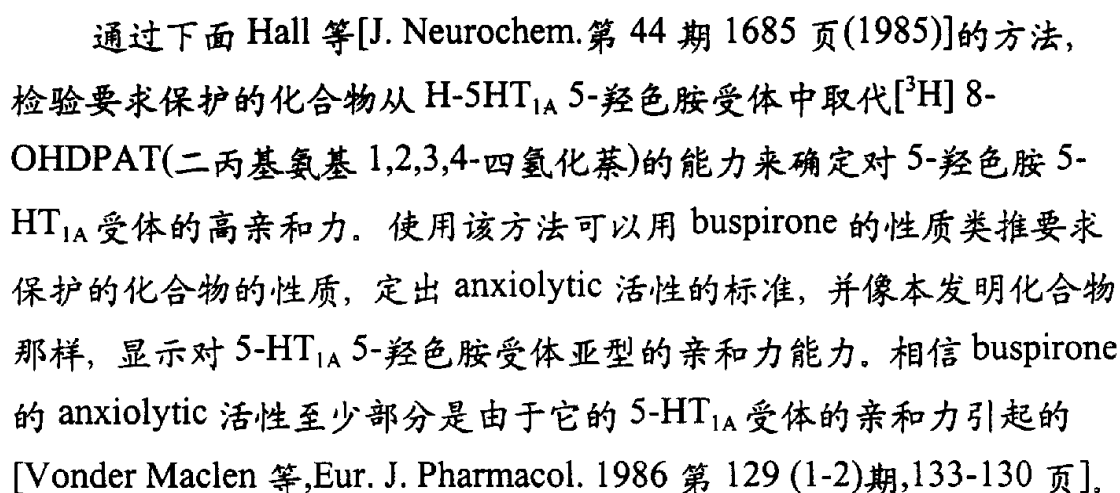
15 元素分析 $\text{C}_{17}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O} \cdot \text{C}_4\text{H}_4\text{O}_4$

计算值: C, 65.96; H, 5.80; N, 7.33

实测值: C, 65.94; H, 5.87; N, 7.19

20 通过 Seemen 和 Schaus 的标准实验测试方法的修正方法[European Journal of Pharmacology 第 203 期 105 - 109 页(1991)]可以确定对多巴胺自身受体的亲和力，其中将匀浆的大鼠纹状体脑组织与 ^3H -quinpirole (Quin)和各种浓度的试验化合物一起孵育。过滤和洗涤，并以 Betaplate 闪烁计数器计数。

25 用 Fields 等[Brain Res, 第 136 期, 578 页(1977)]和 Yamamura 等[eds, Neurotransmitter Receptor Binding, Raven Press, N.Y (1978)]的标准实验测试方法确定对多巴胺 D-2 受体的高亲和力，其中将匀浆的边缘(limbic)脑组织与 ^3H -spiroperidol (Spiper)和各种浓度的试验化合物一起孵化，过滤并洗涤，与 Hydrofluor 闪烁合剂(National Diagnostics)一起振摇并用 Packard 460 CD 闪烁计数器计数。



10

实施例序号	IC ₅₀ (nM) D2 Quin	IC ₅₀ (nM) D2 Spiper	IC ₅₀ (nM) 5-HT _{1A}	拮抗/激动剂 比值
(1a)	10.5	184	0.71	18
(1b)	14.9	183	386	12
(1c)	13.6	284	438	21
(1f)	22.5	405	-	18
(2a)	9.55	193	0.99	20
(2b)	13.6	284	438	21
(2c)	54.8	449	102	8
(3a)	5.93	286	60	48
(3b)	19.4	501	36	26

因此，本发明的化合物影响神经递质多巴胺的合成，因而用于治疗多巴胺能疾病，如精神分裂症、Parkinson 氏病、Tourette 氏综合征、酒精成瘾性、可卡因成瘾性及类似的药物成瘾性。这些化合物对 5-HT_{1A} 受体也有亲合力，因此有调节血清素能性活性的能力。所以，它们也用于治疗在血清素能性系统障碍的疾病，如焦虑、紧张、抑郁、



治疗特殊的精神病所使用的剂量必须由临床医生决定。涉及的变化因素包括具体的精神病及患者的体重、年龄和反应类型。