[19]中华人民共和国专利局

[11] 授权公告号 CN 1028104C

[12]发明专利说明书

[21] ZL 专利号 89108934.9

[51]Int.Cl[5]

[45]授权公告日 1995 年 4 月 5 日

C07D401 / 12

[24]颁证日 95.1.22

[21]申请号 89108934.9

[22]申请日 89.10.30

[30]优先权

[32]88.10.31[33]JP[31]276953 / 88

[73]专利权人 大塚制药株式会社 地址 日本东京

[72]发明人 大城靖男 佐藤诚司 仓桥伸幸

[74]专利代理机构 中国国际贸易促进委员会专利商标事务所 C07D213 / 64

A61K 31 / 495 A61K 31 / 47

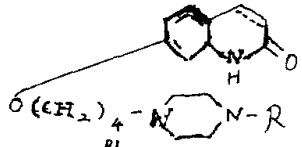
代理人 唐 跃

说明书页数: 附图页数:

[54]发明名称 制备喹诺酮衍生物的方法

[57]摘要

一种式（1）表示的新的喹诺酮衍生物及其盐，

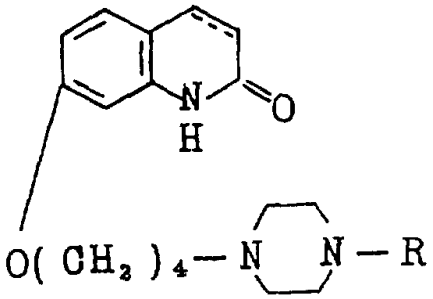


[其中 R 是一个  的基团(其中 R^1 是一个 C_4-C_3 的烷氧基团,一个式  的基团(其中 R^2 和 R^3 每个同时是一个氯原子,一个溴原子;并且 R^4 是一个氢原子或一个氯原子),2-甲基-3-硝基苯基团,3,5-二氯苯基团,或一个式  的基团(其中 R^5 是一个氯原子或一个溴原子;并且 R^6 是一个甲基团);喹诺酮骨架中 3-和 4-位间的碳—碳键是一个单键或双键]。

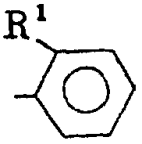
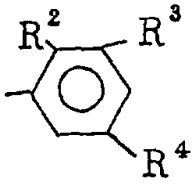
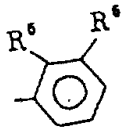
该式(1)所表示的新的喹诺酮衍生物及其盐是治疗精神分裂症的有用药剂。

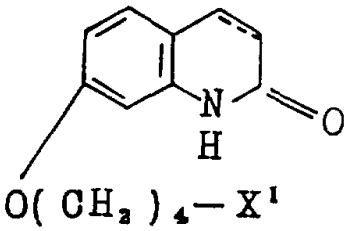
权 利 要 求 书

1. 制备式(1)表示的一种喹诺酮衍生物及其盐的方法，



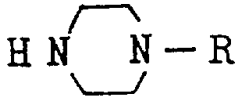
(1)

其中 R 是一个式  的基团，其中 R^1 是一个 C_1—C_2 的烷氧基；一个式  的基团，其中 R^2 和 R^3 每个同时是一个氯原子，一个溴原子，R^4 是一个氢原子或一个氯原子；2—甲基—3—硝基苯基；3,5—二氯苯基；或一个式  的基团，其中 R^5 是一个氯原子或一个溴原子，R^6 是一个甲基；在喹诺酮骨架中的 3—和 4—位间的碳—碳键是一个单键或双键，该方法是使一种式(3)的喹诺酮化合物



(3)

其中 X^1 是一个卤原子或是一个能进行类似于一个卤原子取代反应的一个基团；并且喹诺酮骨架中 3—和 4—位间的碳—碳键定义同上，和一种式(4)的哌嗪化合物反应，

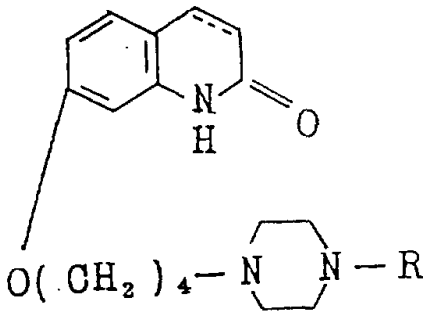


(4)

其中 R 定义同上，

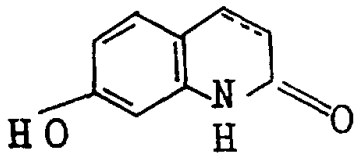
如需要，将所得化合物按常规方法成盐。

2. 制备式(1)表示的一种喹诺酮衍生物及其盐的方法，



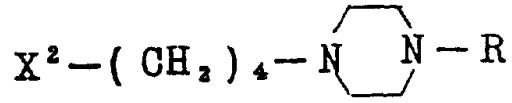
(1)

其中 R 和喹诺酮骨架中 3—和 4—位间的碳—碳键定义同上，该方法是使一种式(5)的喹诺酮化合物



(5)

其中喹诺酮骨架中 3—和 4—位间的碳—碳键定义同上，和一种式(6)的哌嗪化合物进行反应

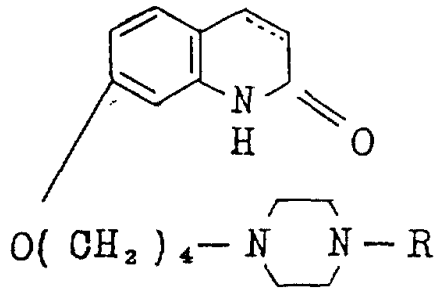


(6)

其中 R 的定义同上，并且 X^2 是一个卤原子，

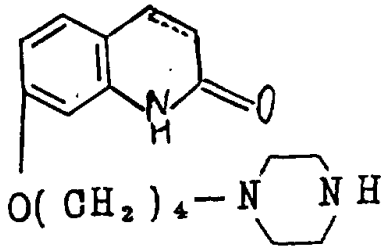
如需要，将所得化合物按常规方法成盐。

3. 制备式(1)表示的一种喹诺酮衍生物及其盐的方法，



(I)

其中 R 和喹诺酮骨架中 3—和 4—位间的碳—碳键定义同上，该方法是使一种式(7)的喹诺酮化合物



(7)

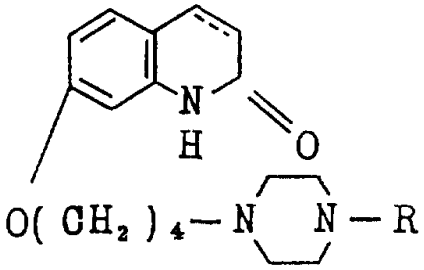
其中喹诺酮骨架中 3—和 4—位间的碳—碳键定义同上，和一种式(8)的化合物进行反应

$$R-X^2 \qquad (8)$$

其中 R 和 X^2 定义同上。

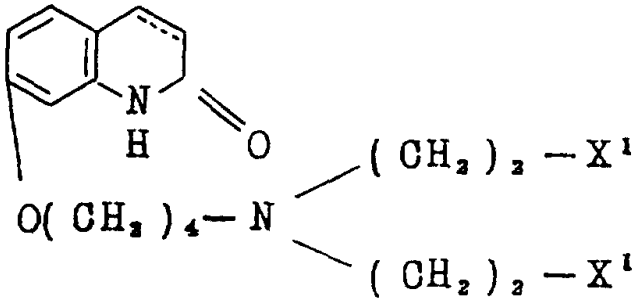
如需要，将所得化合物按常规方法成盐。

4. 制备式(1)表示的一种喹诺酮衍生物及其盐的方法，



(1)

其中 R 和喹诺酮骨架中 3—和 4—位间的碳—碳键定义同上，该方法是使一种式(9)的喹诺酮化合物



(9)

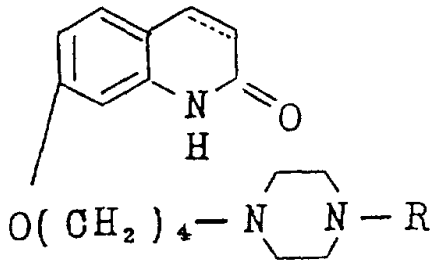
其中 X^1 和喹诺酮骨架中 3—和 4—位间的碳—碳键定义同上，和一种式(10)的化合物进行反应

$$NH_2—R \qquad (10)$$

其中 R 的定义同上，

如需要，将所得化合物按常规方法成盐。

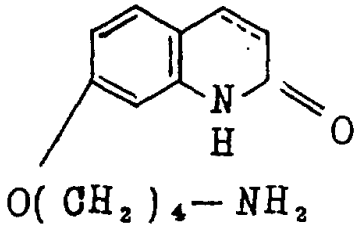
5. 制备式(1)表示的一种喹诺酮衍生物及其盐的方法，



(1)

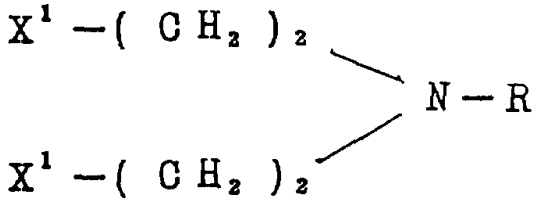
其中 R 和喹诺酮骨架中 3—和 4—位间的碳—碳键定义同上，该

方法是使一种式(11)的喹诺酮化合物



(11)

其中喹诺酮骨架中 3—和 4—位间的碳—碳键定义同上，和一种式(12)的化合物进行反应

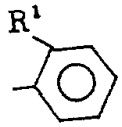


(12)

其中 X^1 和 R 定义同上，

如需要，将所得化合物按常规方法成盐。

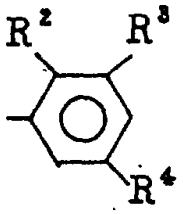
6. 按照权利要求 1,2,3,4 或 5 的喹诺酮衍生物及其盐，其中 R 是一个



的基团，其中 R^1 定义同上。

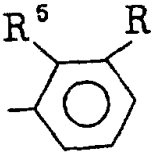
7. 按照权利要求 1,2,3,4 或 5 的喹诺酮衍生物及其盐，其中

R 是一个式



的基团，其中 R^2、R^3 和 R^4 定义同上。

8. 按照权利要求 1，2，3，4 或 5 的喹诺酮衍生物及其盐，其中 R 是一个 2—甲基—3—硝基苯基团或一个 3，5—二氯苯基团。

9. 按照权利要求 1，2，3，4 或 5 的喹诺酮衍生物及其盐，其特征在于 R 是一个式  的基团，其中 R^5 和 R^6 定义同上。

10. 按照权利要求 6 的喹诺酮衍生物及其盐，其中 R^1 是一个乙氧基团。

11. 按照权利要求 7 的喹诺酮衍生物及其盐，其中 R^2 和 R^3 同时是溴原子，并且 R^4 是一个氢原子。

12. 按照权利要求 7 的喹诺酮衍生物及其盐，其中 R^2 和 R^3 同时是氯原子，并且 R^4 是一个氢原子。

13. 按照权利要求 7 的喹诺酮衍生物及其盐，其中 R^2、R^3 和 R^4 同时是氯原子。

14. 按照权利要求 9 的喹诺酮衍生物及其盐，其中 R^5 是一个氯原子。

15. 按照权利要求 9 的喹诺酮衍生物及其盐，其中 R^5 是一个溴原子。

16. 按照权利要求 1 的方法，　　其中式(1)化合物为 7—{4—〔4—(2,3—二氯苯基)—1—哌嗪基〕—丁氧基}—3,4—二氢喹诺酮。

17. 按照权利要求 1 的方法，　　其中式(1)化合物为 7—{4—〔4—(2,3—二氯苯基)—1—哌嗪基〕丁氧基}喹诺酮。

18. 按照权利要求 1 的方法，　　其中式(1)化合物为 7—{4—〔4—(2—乙氧苯基)—1—哌嗪基〕丁氧基}—3,4—二氢喹诺酮。

19. 按照权利要求 1 的方法，　　其中式(1)化合物为 7—{4—〔4—(2—乙氧苯基)—1—哌嗪基〕丁氧基}—喹诺酮。

说　明　书

制备喹诺酮衍生物的方法

本发明涉及新的喹诺酮衍生物，更具体地说，本发明涉及新的喹诺酮衍生物及其盐类，制备上述喹诺酮衍生物及其盐类的方法以及含有上述喹诺酮衍生物及其盐类作为活性组分，用于治疗精神分裂症的药物组合物。

精神分裂症是在中枢神经系统中由于多巴胺能的神经体系过度神经传导活动引起的最常见类型精神病。〔参见“Hypothesis of Excessive Dopamine”Michio Tohru：TAISHA(Metabolism)，Vol. 22. pp. 49(1985)；和Pharmacia Review，No. 10，“KOKORO－TO－KUSURI(Mind and Drugs)”Pharmaceutical Society of Japan 编辑〕

至今，研制了大量在中枢神经系统中具有阻断多巴胺能的受体神经传导活动的药物。上述这类药物的例子是噻吩嗪类化合物如氯丙嗪；苯丁酮类化合物如氟哌啶醇；及苯甲酰胺类化合物如硫苯酰胺。为了改进在精神分裂症的急性期所谓的阳性症状，如幻觉、妄想及兴奋等，现在已广泛使用了这些已知的药物。

然而，许多这类药物对于改进在精神分裂症的慢性期中观察到的，如感情淡漠、情绪压抑、思想迟钝等所谓阴性症状被认为是无效的。此外，这些药物还引起许多付作用，如静坐恐怖、肌张力障碍，帕金森神经机能运动障碍及晚期运动障碍等。它们是由于纹状体中多巴胺能受体神经传导受到阻断引起的。而且，由这些药物引起的其它副作用如催乳激素过多等又带来了其它问题。〔参见G. M. Simpson,

E. H. Pi和J. J. Sramek, Jr.: Drugs, Vol. 21, pp. 138(1981).〕

在这种情况下，急待研制安全的并且在临床上有效的治疗精神分裂症的药物。

本发明人致力于研究发展治疗精神分裂症的药物，这些药物不仅对于改进精神分裂症的阴性症状是有效的，而且对于改进阳性症状也是有效的，而且这些药物和现有技术中已知药物比较，引起付作用较少。这样使得本发明人成功地发现了对于阻断多巴胺能受体的神经传导很强活性的喹诺酮衍生物。至于治疗精神分裂症的已知药物所引起的付作用，例如在使用噻吩嗪类药物中的作用是正立位血压过低和基于强α—阻断活性的镇静作用；并在使用对于阻断多巴胺能的受体神经传导具有强活性的药物中，其副作用是所谓的锥体外束综合症，如僵住症、静坐恐怖、肌张力障碍等，它们是因为在纹状体中的多巴胺能受体的神经传导作用受到阻断引起的。

在现有技术已知的喹诺酮衍生物中，美国专利No.4,734,416；加拿大专利No.1，117，110；英国专利No.2，017，701；德国专利No.2，911，108，No.1，912，105和No.2，953，723；日本专利公开No.54—130，587(1979)，No.55—127，371(1980)和No.62—149，664(1987)中所披露的喹诺酮衍生物具有上述本发明想法的喹诺酮衍生物的化学结构 。

此外，在美国专利No.4，234，585和欧洲专利No.226，441中披露的喹诺酮衍生物具有和本发明的喹诺酮衍生物类似的化学结构式，但是其药理活性和本发明的喹诺酮衍生物不同。

另外，在美国专利No.4，234，584中所披露的喹诺酮衍生物和本发明的喹诺酮衍生物有类似的化学结构式并且与本发明的喹诺酮衍生物有类似的药学活性。

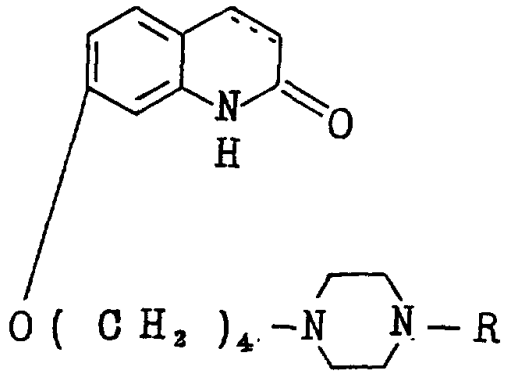
在澳大利亚专利No.50252/85，日本专利公开No.58—43952(1983)，No.56—49359(1981)，No.56—49360(1981)和No.56—49361(1981)中所披露的喹诺酮衍生物和本发明的喹诺酮衍生物取代基不同。

本发明的目的是提供新的喹诺酮衍生物及其盐类。

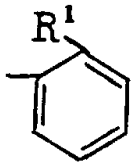
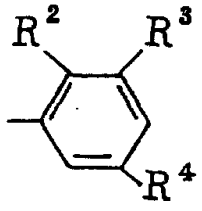
本发明的另一个目的是提供制备上述喹诺酮衍生物及其盐类的方法。

本发明还有一个目的是提供一种治疗精神分裂症的药物组合物。

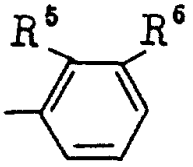
本发明的喹诺酮衍生物及其盐类可用下述通式(1)表示:



(1)

〔其中R为一个式  的基团(其中R^1是一个C_1—C_3的烷氧基团)，一个式  的基团(其中R^2和R^3每个

同时是一个氯原子，一个溴原子；并且 R^4 是一个氢原子或一个氯原子），2—甲基—3—硝基苯基团；3，5—二氯苯基团或一个式

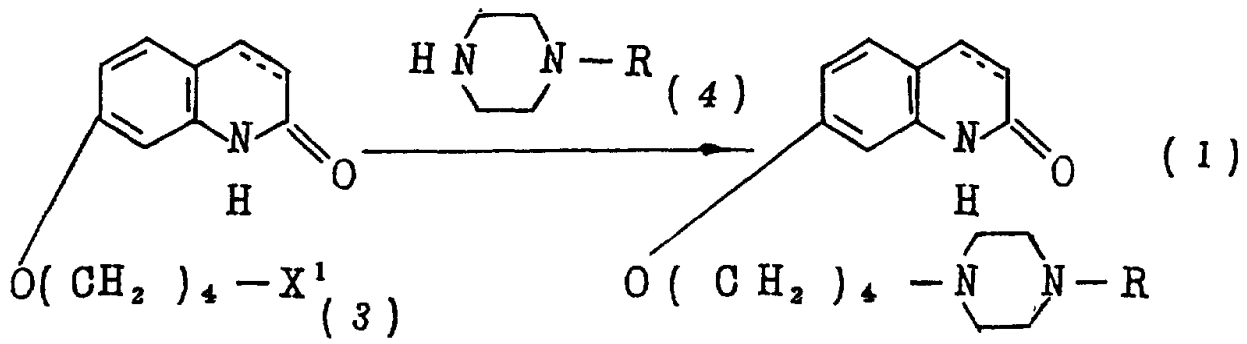


的基团（其中 R^5 是一个氯原子或一个溴原子；并且 R^6 是一个甲基团）；喹诺酮骨架中3—和4—位之间的碳—碳键是一个单键或双键〕。

通式（1）所表示的喹诺酮衍生物及其盐类对于阻断多巴胺能受体的神经传导作用具有很强的活性，在研究和发展大量的喹诺酮衍生物阶段中发现带有弱的α—阻断活性，因此一种喹诺酮衍生物的α—阻断活性强度定义为需要抑制50%服用肾上腺素小鼠致死的剂量（ED_{50}，mg／Kg，口服），并且使阻断喹诺酮衍生物主要活性的多巴胺能受体神经传导作用的活性强度定义为需要抑制50%服用阿朴吗啡（多巴胺的兴奋剂）引起小鼠刻板症的剂量（ED_{50}，mg／Kg，口服）。通过上述发现成功地完成了本发明。

通式（1）所代表的喹诺酮衍生物能使用各种方法制备，所述方法的例子如下：

反应式—1

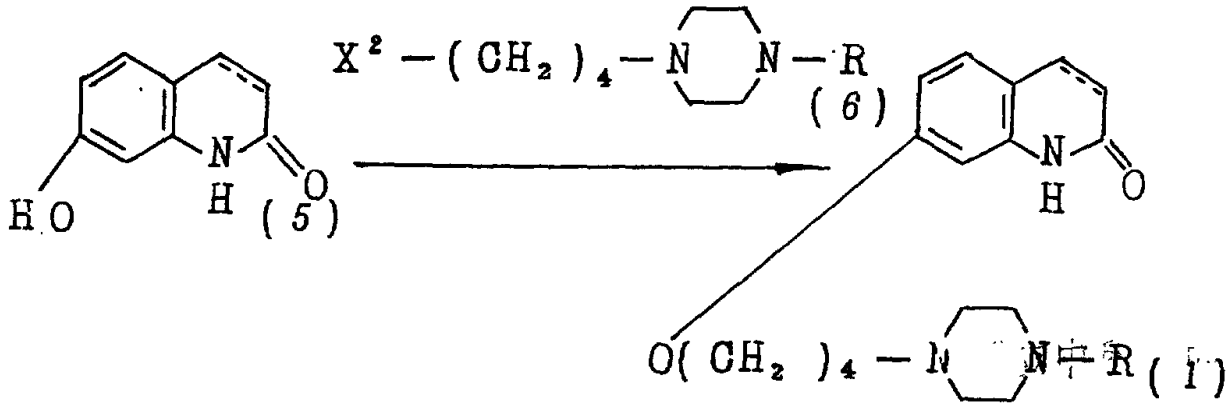


(1)

（其中R和喹诺酮骨架中3－和4－位之间的碳－碳键定义同上；并且X'是一个卤原子或是一个类似于一个卤原子能够进行取代反应的基团，这种基团的例子是一个2，4，6－三甲苯氧基团和甲苯磺酰氧基团等）。

通式（3）的一种化合物和通式（4）的一种化合物反应可以在一般的惰性溶剂中进行，也可以不用惰性溶剂，温度条件是室温至200℃，最好是60－120℃，在几小时至24小时内完成该反应。至于本反应中所用的惰性溶剂，可以使用任意的溶剂，例如醚如二噁烷，四氢呋喃，乙二醇二甲醚等；芳香烃如苯、甲苯、二甲基等；低级醇如甲醇、乙醇、异丙醇等；极性溶剂如二甲苯甲酰胺（DMF），二甲亚砜（DMSO），乙腈等。使用一种碱性化合物作为脱卤化氢试剂有助于反应的进行。至于所说的碱性化合物，可以使用一种无机碱性化合物如碳酸钙、碳酸钠、氢氧化钠、碳酸氢钠、氨基钠、氢化钠等；使用一种有机碱性化合物如三乙胺、三丙胺、吡啶、喹啉等。此外，若有必要的话，可以加入一种碱金属碘化物如碘化钾、碘化钠等作为反应促进剂进行上述反应。在上述反应中，所用的通式（3）化合物对通式（3）化合物数量比可以是等摩尔量的或者多一些，最好（4）对（4）为等摩尔量到5倍摩尔量，优选的是等摩尔量到1．2倍摩尔量。

反应式—2

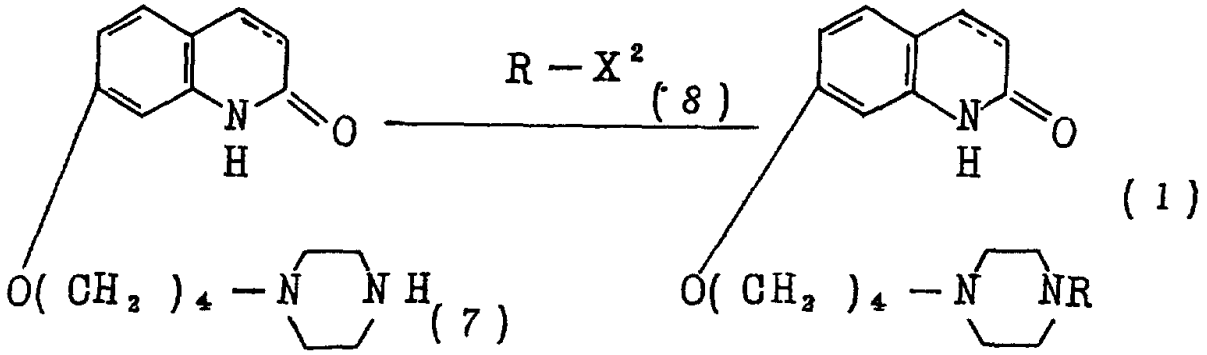


(其中R和喹诺酮骨架中 3 —位和 4 —位之间的碳—碳键定义同上；并且X^2 是一个卤原子)。

在反应式—2中，通式(5)代表的一种化合物和通式(6)代表的一种化合物之间的反应最好是使用一种碱性化合物作为脱卤化氢试剂，在一种适当的溶剂中，于室温到２００℃，最好是在５０℃—１５０℃，在几小时至１５小时内完成。至于上述反应所用的适当溶剂，可以例举有：低级醇如甲醇、乙醇、异丙醇等；酮如丙酮、甲乙酮等；醚如二噁烷、二甘醇二甲醚等；芳香烃如甲苯、二甲苯等；DMF，ＤＭＳＯ，六甲基磷酸三酰胺等。至于作为脱卤化氢试剂的碱性化合物，可以例举一种无机碱性化合物如氢氧化钾、氢氧化钠、碳酸钠、碳酸钾、氢化钠、金属钾、氨基钠等；碱金属醇化物如甲醇钠、乙醇钠、乙醇钾等；还有一种有机碱性化合物如叔胺如吡啶、喹啉、三乙胺、三丙基胺等。此外，上述反应可以使用一种碱金属碘化物如碘化钾、碘化钠等作为反应促进剂来完成。对于所用式(5)的一种化合物对式(6)的一种化合物数量的比例没有特别的限制，一摩尔量的

（5）可以使用（6）为等摩尔量或多一些，一般为等摩尔到5倍摩尔，最好是等摩尔到1．2倍摩尔（6）。

反应式—3

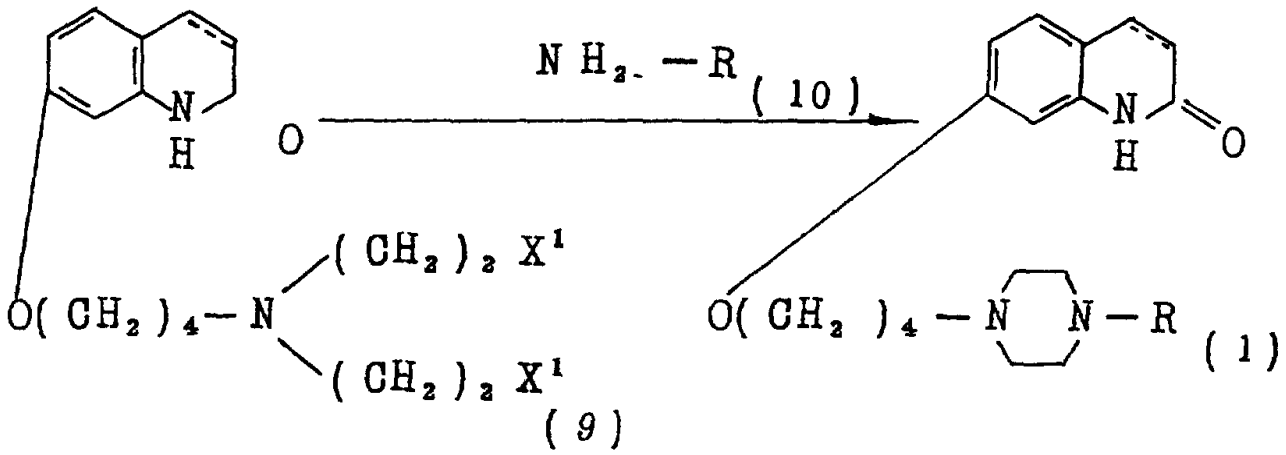


(1)

（其中R，X^2 和喹诺酮骨架中3—和4—位间的碳—碳键定义同上）。

通式（7）的一种化合物和通式（8）的一种化合物反应可以在一种适当溶剂中，在有或没有一种碱性化合物存在下进行。至于在本反应中使用的溶剂，能例举芳香烃如苯、甲苯、二甲苯等；低级醇如甲醇、乙醇、丙醇、丁醇等；吡啶，丙酮，DMF、DMSO、六甲基磷酸三酰胺等。至于在本反应中使用的碱性化合物，能例举出无机碱性化合物如碳酸钠、碳酸钾、碳酸氢钠、碳酸氢钾、氢氧化钠、氢氧化钾、氢化钠、氢化钾等；有机碱性化合物如三乙胺等。对于1摩尔的通式（7）的一种化合物，可以使用至少等摩尔量通式（8）的一种化合物，最好是等摩尔到3摩尔量通式（8）的一种化合物。反应一般在室温到180℃下进行，80—150℃较好，约在3—30小时内完成。

反应式—4

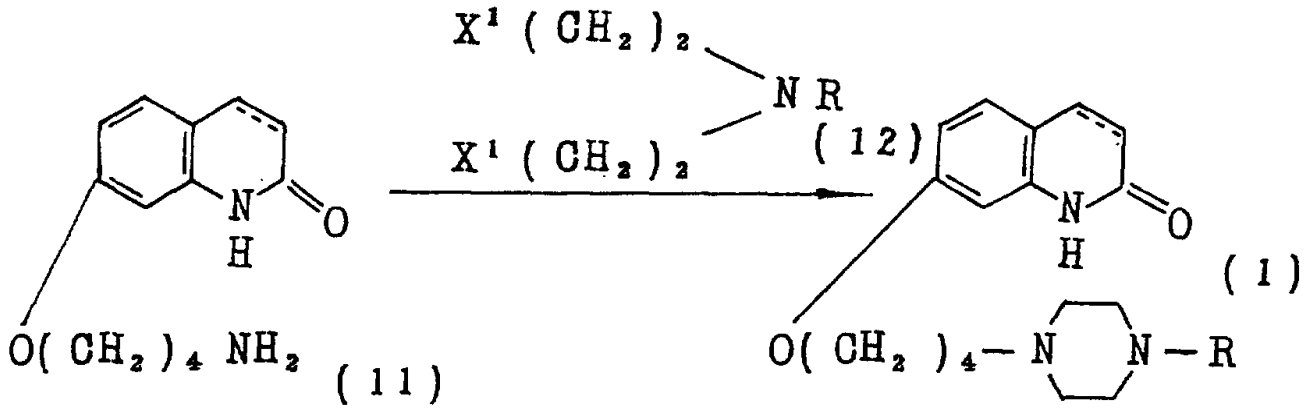


（其中R、X^1 和喹诺酮骨架中3—和4—位间的碳—碳键定义同上）。

式(9)的一种化合物和式（10）的一种化合物反应能在一种适当溶剂中并在有或没有一种碱性化合物存在下进行。至于本反应所用的溶剂，能例举出水；低级醇如甲醇、乙醇、异丙醇、丁醇等；芳香烃如苯、甲苯、二甲苯等；乙酸，乙酸乙酯；DMF、DMSO、六甲基磷酸三酰胺等。至于在本反应中使用的碱性化合物可例举出一种无机碱性化合物如碳酸钠、碳酸钾、碳酸氢钠、氢氧化钠、氢氧化钾等；碱金属醇化物如甲醇钠、乙醇钠等；一种有机碱性化合物如1，5—二氮双环〔4，3，0〕壬烯—5（DBN），1，8—二氮双环〔5，4，0〕十一烯—7（DBU），1，4—二氮双环〔2，2，2〕辛烷（DABCO）等。

对于1摩尔通式（9）的化合物一般能使用一种通式（10）的化合物，至少为等摩尔量，最好是等摩尔量到5倍摩尔量。反应一般在40—120℃，最好约在70—100℃，约1—15小时内完成。

反应式—5

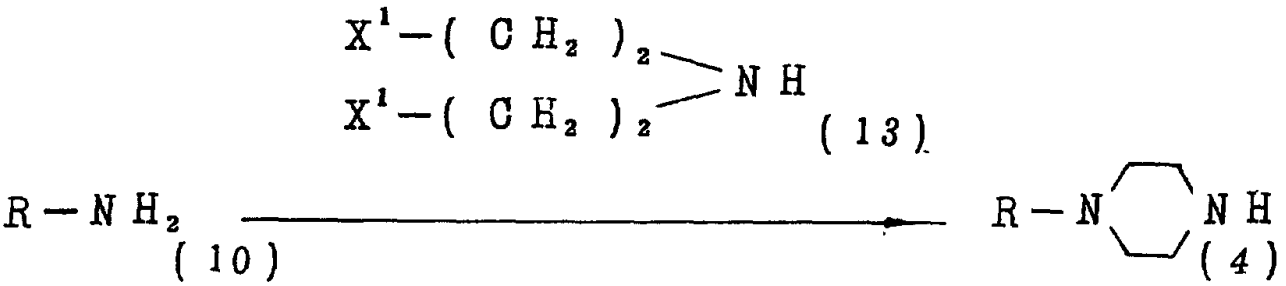


（其中R、X^1 和喹诺酮骨架中3—和4—位间的碳—碳键定义同上）。

通式(11)的一种化合物和通式（12）的一种化合物的反应使用类似通式（9）的一种化合物和通式（10）的一种化合物反应条件进行。

在上述反应式—1中，作为原料之一的通式（4）的一种化合物可以使用如下反应式—6中所示的方法制备。

反应式—6



（其中R和X^1 定义同上）。

通式（10）的一种化合物和通式（13）的一种化合物的反应使用类似于通式（9）的一种化合物和通式（10）的一种化合物反应的方法进行。

把本发明式（1）所表示的喹诺酮衍生物和一种药学上可接受的

酸反应可以很容易地将其转化为它的酸加成盐。这些酸的例子包括无机酸如盐酸、硫酸、磷酸、氢溴酸等；有机酸如草酸、马来酸、富马酸、苹果酸、洒石酸、柠檬酸、苯甲酸等。在本发明通式（ 1 ）所表示的喹诺酮衍生物中，使具有酸性基团的衍生物 和碱性化合物反应能够很容易将其转化成它们的盐。这种碱性化合物的例子包括氢氧化钠、氢氧化钾、氢氧化钙、碳酸钠、碳酸氢钾等。通过上述各种反应式中的方法所制备的予定化合物很容易分离并且能用通常的分离方法提纯，如溶剂萃取、稀释、重结晶、柱色谱、制备薄层色谱等。

通式（ 1 ）所表示的喹诺酮衍生物能以通常的药物组合物形式使用，这些药物组合物可以使用稀释剂或赋形剂如填料、填充剂、粘合剂、润湿剂、崩解剂、表面活性剂、润滑剂等制备。至于药物组合物，根据治疗的目的，可以选择各种类型的给药单位剂型，药物组合物的例子是片剂、丸剂、粉剂、液体、悬浮液、乳液、颗粒剂、胶囊、栓剂、针剂（ 溶液及悬浮液 ）等。为了使片剂形式的药物组合物成形，也能够使用任何在该领域内已知的并广泛使用的赋形剂，例如载体如乳糖、白糖、氯化钠、葡萄糖、脲素、淀粉、碳酸钙、高岭土、结晶纤维素、硅酸等；粘合剂如水、乙醇、丙醇、普通糖浆、葡萄糖溶液、淀粉溶液、明胶溶液，羧甲基纤维素、紫胶、甲基纤维素、磷酸钾、聚乙烯吡咯烷酮等；崩解剂如干淀粉、藻酸钠、琼脂粉、海带（ laminalia ） 粉，碳酸氢钠、碳酸钙、聚乙烯脱水山梨醇的脂肪酸酯、十二烷基硫酸钠、硬脂酸单甘酯，淀粉、乳糖等；崩解抑制剂如白糖、甘油三硬脂酸酯、椰子油、氢化油；吸附促进剂如季胺碱、十二烷基硫酸钠等；润湿剂如甘油、淀粉等；吸附剂如淀粉、乳糖、高岭土、膨润土、胶体硅酸等以及润滑剂如纯净的滑石，硬脂酸盐、

硼酸粉、聚乙二醇等。如果需要的话还可以用通常的涂渍材料使片剂作成糖衣片剂、涂明胶膜片剂、肠衣片剂、涂膜片剂、双层膜片剂及多层片剂。

为了使丸剂形式的药物组合物成形，可以使用任何本领域内已知的并广泛使用的赋形剂，例如载体如乳糖，淀粉，椰子油，硬化植物油，高岭土，滑石等；粘合剂如阿拉伯树胶粉，黄蓍胶粉，明胶，乙醇等；崩解剂如琼脂，海带（ laminalia ） 粉等。

为了使栓剂形式的药物组合物成形，可以使用任何本领域内已知的并广泛使用的赋形剂，例如聚乙二醇，椰子油，高级醇，高级醇的酯，明胶，半合成的甘油酯等。

为了制备针剂形式的药物组合物，把溶液和悬浮液消毒并且最好把针剂做成对血液是等渗压的。在制备针剂时也可以使用任何本领域内常用的载体。例如水，乙醇，丙二醇，乙氧基化的异硬脂醇，聚氧基化的异硬脂醇，聚乙烯脱水山梨醇的脂肪酸酯。在上述这些情况里可以把适当数量的氯化钠，葡萄糖或甘油加进所需要的针剂中以使其等渗压。此外，可以加通常的溶解剂，缓冲剂，止痛剂。同时，如果需要的话，在治疗精神分裂症期间，也可以把着色剂，防腐剂，香料，调味剂，香化剂和其它药物加到所需的制剂中。

按照本发明，在治疗精神分裂症的一种药物组合物中所含通式（ 1 ）的喹诺酮衍生物或其盐的数量无特殊限制，并且它可以在很宽的范围内适当地进行选择，通常含有 1 — 7 0 %，最好它是整个组合物重量的 1 — 3 0 %。

本发明治疗精神分裂症的一种药物组合物的给药方法没有特殊限制，根据病人年令、性别，其它条件及症状，能够使用各种剂型的制剂

给药。例如片剂、丸剂、溶液、悬浮液、乳液、颗粒剂和胶囊是口服给药；针剂可以单独给药或者和注射用输送液如葡萄糖溶液及氨基酸溶液混合进行静脉注射，如果必要的话，可以单纯用针剂进行肌肉，皮内，皮下或腹内注射。栓剂给药到直肠。

按照本发明，可以根据服药方法，病人年令，性别，其它条件以及症状适当地选择治疗精神分裂症的药物组合物的剂量。通常可以把作为活性组分的通式（ 1 ）的喹诺酮衍生物给药约0．1－10 mg／kg体重／天。一般来说，每个给药单位剂型可含1－200 mg 的活性组分。

在上述式（ 1 ）中，C_1 －C_3 的烷氧基团是一个有1－3个碳原子的直链或支链的烷氧基团，如一个甲氧基团，一个乙氧基团，一个丙氧基团，一个异丙氧基团等，其中甲氧基团和乙氧基团较好，最好是乙氧基团。另外，喹诺酮骨架中3－和4－位间的碳一碳键最好是一个单键。

本发明将用参考实例，实施例，药物实验结果和药物组合物实例来详细阐明，但本发明并不只限于此。

参考实例 1

在１００℃，一小时内分三次将0．8ｇ 的 氢氧化钾溶液和2．5 ml 水加入到6．08ｇ 2－氯－3－甲基苯胺，9ｇ二（ 2－溴乙基）胺的氢溴化物和4 ml 水的一种混合物中，然后将反应混合物在同样的温度下搅拌9小时。把氢氧化钾加到生成的反应混合物中使该混合物呈显碱性，而后用乙醚萃取该混合物，用水洗涤，用无水硫酸镁干燥。蒸发去除溶剂，把得到的残留物用硅胶柱色谱法提纯（ 洗脱剂：5％甲醇／氯仿 ），得到3．41ｇ 4－（ 2－氯－3－

甲基苯基）哌嗪。

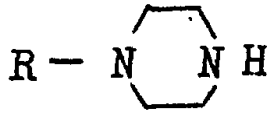
浅紫色油状物

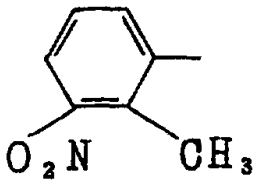
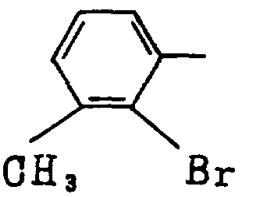
$^1H-NMR(CDCL_3)$ δ: 2.38 (3H,s), 3.04 (8H,m), 6.93 (2H,m), 7.12 (1H,dd, J=7.7 Hz, 7.7 Hz)

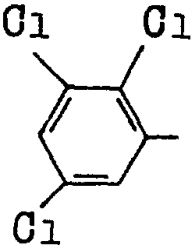
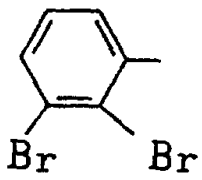
参考实例 2－5

使用和上述参考实例 1 类似的方法，使用适当的原料，制备参考实例 2－5 的化合物，列于表 1

表 1



参考实例 No.	R	^1H-NMR ($CDCL_3$) δ:
2		2.45 (3H, s), 2.90 (4H, m), 3.05 (4H, m), 7.23 (1H,dd, J=8.0Hz, 2.0Hz), 7.28 (1H,dd, J=7.4Hz, 8.0Hz), 7.52 (1H,dd, J=7.4Hz, 2.0Hz)
3		2.42 (3H,s), 3.03 (8H,m), 6.90 (1H,d, J=7.9Hz), 6.95 (1H,d, J=7.5Hz), 7.17 (1H,dd, J=7.5Hz, 7.9Hz)

4		3.05 (8H,m), 6.91 (1H,d ,J＝2.3Hz) 7.17 (1H,d ,J＝2.3Hz)
5		3.02 (8H,m), 6.98 (1H,dd ,J＝8.0Hz ,1.5Hz), 7.14 (1H,t ,J＝8.0Hz) 7.35 (1H,dd , J＝8.0Hz ,1.5Hz)

参考实例 6

把４０ｇ７－羟基－３，４－二氢喹诺酮和１５８ｇ１，４－二溴丁烷加到４．０６ｇ碳酸钾和４００ｍｌ水的一种溶液中，将混合物回流３小时。用二氯甲烷萃取得到的反应混合物，用无水硫酸镁干燥，而后蒸发去除溶剂。所得的残留物用硅胶柱色谱法提纯（洗脱剂：二氯甲烷），用正已烷－乙醇重结晶得５０ｇ７－（４－溴丁氧基）－３，４－二氢喹诺酮。

无色针状结晶

熔点：１１０．５－１１１．０℃

实施例 1

把一种４７ｇ７－（４－溴丁氧基）－３，４－二氢喹诺酮，３５ｇ碘化钠和６００ｍｌ乙腈的悬浮液迴流３０分钟。对该悬浮液加入４０ｇ１－(2，３－二氯苯基）哌嗪和３３ｍｌ三乙胺并将整个混合物再迴流３小时。蒸发去除溶剂后，把所得的残留物溶于氯仿中，用水洗涤，而后用无水硫酸镁干燥。蒸发去除溶剂再把所得的残留物

用乙醇重结晶两次，得到5 7．1 g 7－{4－〔4－(2，3－二氯苯基)－1－哌嗪基〕丁氧基}－3，4－二氢喹诺酮

无色片状结晶

熔点：139．0－139．5℃

把1 g 7－{4－〔4－(2，3－二氯苯基)－1－哌嗪基〕丁氧基}－3，4－二氢喹诺酮加热溶于20 ml 乙醇中，而后在搅拌下把一种用氯化氢饱和的乙醇溶液加入其中，过滤收集沉淀的结晶，并用乙醇重结晶得到0．75 g 7－{4－〔4－(2，3－二氯苯基)－1－哌嗪基〕－丁氧基}－3，4－二氢喹诺酮盐酸盐。

白色粉状物

熔点：214－222℃(分解)

把1 g 7－{4－〔4－(二氯苯基)－1－哌嗪基〕丁氧基}－3，4－二氢喹诺酮溶于10 ml 乙醇中，而后把4 ml 硫酸－乙醇(1 ml 浓硫酸／10 ml 乙醇)加入该溶液，再蒸发去除溶剂，往所得的残留物中加入10 ml 乙醇和30 ml 水，加热该混合物使其成为一种溶液，重结晶，过滤收集结晶，再用乙醇－水重结晶，得到1．02g 7－{4－〔4－(2，3－二氯苯基)－1－哌嗪基〕丁氧基}－3，4－二氢喹诺酮硫酸盐。

白色粉状物

熔点：220－225℃

使用上述制备硫酸盐时所用的类似方法处理1．0 g 7－{4－〔4－(2，3－二氯苯基)－1－哌嗪基〕丁氧基}－3，4－二氢喹诺酮和290 mg 富马酸，用乙醇重结晶得到0．97 g 7－{4－〔4－(2，3－二氯苯基)－1－哌嗪基〕丁氧基}－3，4

一二氢喹诺酮富马酸盐。

白色粉状物

熔点：196－198℃

用上述制备硫酸盐中使用的类似方法处理1.0g7－{4－〔4－(2，3－二氯苯基)－1－哌嗪基〕丁氧基}－3，4－二氢喹诺酮和290mg马来酸，用乙醇重结晶得到0.98g7－{4－〔4－(2，3－二氯苯基)－1－哌嗪基〕丁氧基}－3,4－二氢喹诺酮马来酸盐

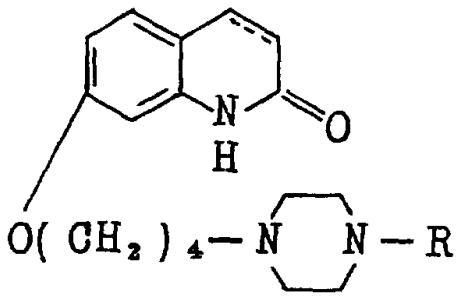
白色粉状物

熔点：172－180℃

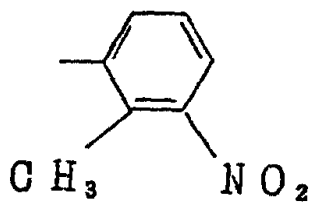
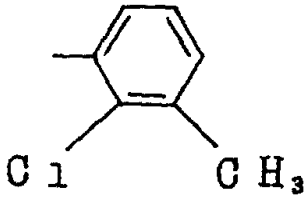
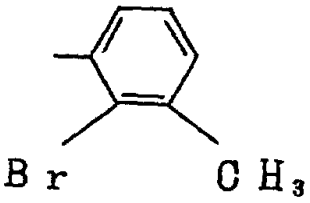
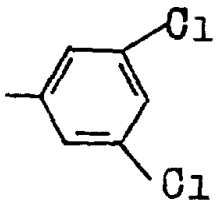
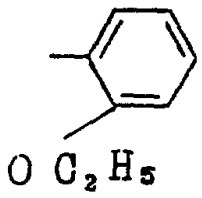
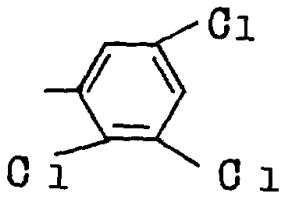
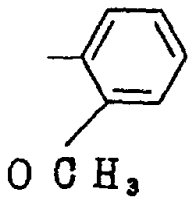
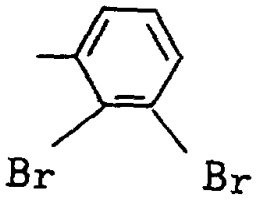
实施例2－14

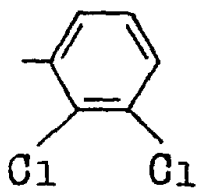
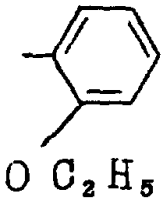
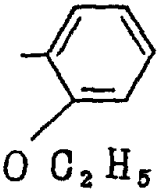
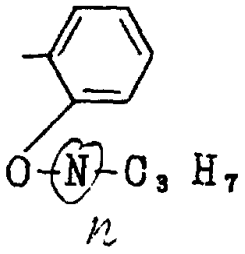
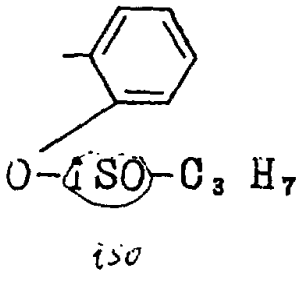
使用实施例1中的类似方法，以适当的原料制备实施例2－14的化合物，列于下表2中。在表2中，实施例11－14的化合物是盐酸盐的形式。

表 2



实施例 No.	R	喹诺酮骨架中3－和4－位间的碳－碳键	结晶形式(重结晶溶剂)	熔点 (0℃)
	—			

2		单键	黄色针状结晶（甲醇）	165－166
3		单键	无色片状结晶（乙醇）	133－134
4		单键	无色针状结晶（乙醇）	125－126
5		单键	白色粉状物（乙醇）	134－135
6		单键	无色粒状结晶（乙醇）	133－134
7		单键	白色粉状物（甲醇）	174－176
8		单键	白色粉状物（甲醇）	125－126
9		单键	浅褐色片状结晶（甲醇）	150－151

10		双键	白色粉状物（乙醇）	144－146
11		双键	白色粉状物（乙醇）	151（分解）
12		单键	无色细微针晶（乙醇）	214－218
13		单键	浅褐色粉状物（乙醇－乙醚）	207－207.5
14		单键	浅褐色粉状物（乙醇－乙醚）	203－203.5

药理学试验:

（a）小鼠的抗阿朴吗啡活性:

每一试验组用六只小鼠进行药理学试验。对试验小鼠口服一种试验化合物后一小时，皮下注射阿朴吗啡（1.25 mg／Kg）。根据puech 提供的方法（Neuropharmacology. Vol*120*, pp. 1279, 1981）对小鼠出现的刻板症运动评分。用显示

的分数评价每种试验化合物的抗阿朴吗啡活性。

把试验化合物抗阿朴吗啡50%有效剂量（ED50，mg／Kg）规定为：当试验组得的分数低于对照组得的分数平均值50%时，则定义为抗阿朴吗啡“阳性”。

（b）小鼠抗肾上腺素致死活性

使用类似于Janssen，P.，等人所述的方法（Arzneimittel Forschung, Vol. 13，pp. 205，1963）每一试验组用六只小鼠进行试验。对试验小鼠口服一种试验化合物后一小时，静脉注射致死量的肾上腺素（1.5 mg／Kg），静脉给药后4小时，观察该试验组中每只小鼠的情况。

由口服这些化合物的数量确定试验化合物抗肾上腺致死活性的50%有效剂量（ED50，mg／Kg）：生存的小鼠定义为抗肾上腺素致死活性为“阳性”。

试验结果列于下述表3中。

试验化合物No	
1	实施例1的化合物（游离形式）
2	〃 2 〃
3	〃 3 〃
4	〃 4 〃
5	〃 5 〃
6	〃 12 〃
7	〃 7 〃
8	〃 8 〃

9.	实施例 9 的化合物
10	〃 10 〃
11	〃 11 〃
12	〃 13 〃
13	〃 14 〃

表 3

试验化合物 No.	抗阿朴吗啡活性 (ED50 mg/kg) (A)	抗肾上腺素活性 (ED50 mg/kg) (B)	(B)/(A)
1	0.18	>128	>711
2	0.3	>128	>426.7
3	0.4	>64	>160
4	0.4	>64	>160
5	0.5	>128	>256
6	0.1	3.7	37
7	0.4	>128	>320
8	0.2	2.5	12.5
9	0.6	>256	>426.7
10	0.36	>128	>355
11	0.12	3.8	31.6
12	0.5	1.58	3.16
13	0.2	0.24	1.2

制备药物组合物－1的实例

7－{4－〔4－(2，3－二氯苯基)－1－哌嗪基〕丁氧基}－3，4－二氢喹诺酮

喹诺酮	5 mg
淀粉	132 mg
硬脂酸镁	18 mg
乳糖	45 mg
总计	200 mg

使用通常的方法制备每片中含有上述配方的片剂

制备药物组合物－2的实例

7－{4－〔4－(2－乙氧基苯基)－1－哌嗪基〕丁氧基}－3，4－二氢喹诺酮

喹诺酮	500 mg
聚乙二醇(分子量400)	0．3 g
氯化钠	0．9 g
聚氧乙烯脱水山梨醇单油酸酯	0．4 g
偏亚硫酸氢钠	0．1 g
对羟基苯甲酸甲酯	0.18 g
对羟基苯甲酸丙酯	0.02 g
注射用蒸馏水	100 ml

在８０℃搅拌下把上述对羟基苯甲酸甲酯，对羟基苯甲酸丙酯，偏亚硫酸氢钠和氯化钠溶解在注射用的蒸馏水中。把所得溶液冷至４０℃，而后把7－{4－〔4－(２－乙氧基苯基)－１－哌嗪基〕丁氧基}－3，4－二氢喹诺酮，聚乙二醇和聚氧乙烯脱水山梨醇单油酸酯依次溶解在上述溶液中，然后加注射用的蒸馏水把注射液调到予定的体积，用适当的滤纸过滤消毒，再把每１ml所需的注射液装入一个安瓿瓶内。