

[19] 中华人民共和国国家知识产权局



[12] 发明专利申请公布说明书

[21] 申请号 200780013979.4

[51] Int. Cl.

C07D 413/14 (2006.01)

C07D 405/14 (2006.01)

C07D 401/14 (2006.01)

C07D 401/12 (2006.01)

C07D 409/14 (2006.01)

C07D 417/14 (2006.01)

[43] 公开日 2009 年 5 月 6 日

[11] 公开号 CN 101426788A

[51] Int. Cl. (续)

C07D 239/36 (2006.01)

C07D 403/06 (2006.01)

C07D 405/06 (2006.01)

C07D 409/06 (2006.01)

C07D 417/06 (2006.01)

C07D 413/06 (2006.01)

A61K 31/513 (2006.01)

A61P 25/00 (2006.01)

[22] 申请日 2007.4.19

[21] 申请号 200780013979.4

[30] 优先权

[32] 2006.4.20 [33] EP [31] 06112814.6

[86] 国际申请 PCT/EP2007/053821 2007.4.19

[87] 国际公布 WO2007/122173 英 2007.11.1

[85] 进入国家阶段日期 2008.10.20

[71] 申请人 詹森药业有限公司

地址 比利时比尔斯

[72] 发明人 J·I·安德烈斯-吉尔

M·J·艾卡扎尔-瓦卡

M·L·利纳雷斯德拉莫雷

S·马蒂尼茨冈扎莱茨

J·奥亚扎巴尔桑塔马里纳

J·帕斯托-弗南德茨

J·A·弗加拉米罗

F·德尔加多-吉梅尼茨

W·H·I·M·德林肯伯格

[74] 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司

代理人 曹雯 李炳爱

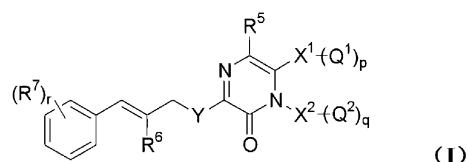
权利要求书 7 页 说明书 112 页

[54] 发明名称

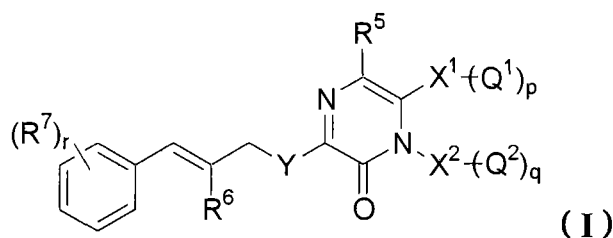
用作药物的取代吡嗪酮衍生物

[57] 摘要

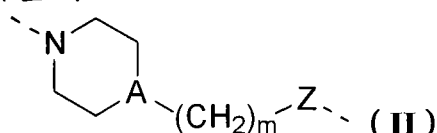
本发明涉及根据通式(I)的取代吡嗪酮衍生物、其药学上可接受的酸或碱加成盐、其立体化学异构体形式、其N-氧化物形式或其季铵盐,其中具有选择性 α_{2C} -肾上腺素受体拮抗物活性的变量如权利要求1中所定义。本发明进一步涉及它们的制备、包含它们的组合物以及它们作为药物的应用。根据本发明的化合物用于预防和/或治疗中枢神经系统疾病、情绪障碍、焦虑症、与抑郁和/或焦虑有关的应激相关疾病、认知障碍、人格障碍、精神分裂症、帕金森氏病、阿尔茨海默型痴呆、慢性疼痛疾病、神经变性疾病、成瘾障碍、情绪障碍和性功能障碍。



1、根据通式 (I) 的化合物、其药学上可接受的酸或碱加成盐、其 N-氧化物形式或其季铵盐,



其中: Y 是式 (II) 的二价基团



其中

A 是氮或碳原子;

m 是等于 0、1 或 2 的整数; 和

Z 是共价键或 N-R⁴; 其中 R⁴ 选自氢、(C₁₋₃)烷基和苯羧基(C₁₋₃)烷基;

R⁵ 选自氢和卤素;

R⁶ 选自氢和(C₁₋₃)烷基;

R⁷ 选自氢、(C₁₋₃)烷基; (C₁₋₃)烷氧基; 卤素; 氰基; 硝基; 甲酰基; 乙酰基; 羧基; 氨基; 三氟甲基; 单-和二((C₁₋₃)烷基)氨基; 单-和二((C₁₋₃)烷基羰基)氨基; 羧基; 吗啉基和硫代; 并且 r 为等于 0、1、2、3、4、或 5 的整数;

X¹、X² 各自相互独立地为键、饱和或不饱和二价(C₁₋₈)-烃基, 其中一个或多个二价-CH₂-单元可以任选地被各自的二价苯基-单元取代; 并且其中一个或多个氢原子可以被选自如下的基团所取代: 氧代; (C₁₋₃)烷氧基; 卤素; 氰基; 硝基; 甲酰基; 羧基; 氨基; 三氟甲基; 单-和二((C₁₋₃)烷基)氨基; 羧基和硫代;

Q¹、Q² 各自相互独立地为选自如下的基团: 氢; -NR¹R²; Pir; -OR^{3a}; SR^{3b}; SO₂R^{3c}; 芳基和 Het; 其中两个基团-OR^{3a} 可以一起形成二价基团-O-(CH₂)_r-O-, 其中 r 为等于 1、2 或 3 的整数;

p、q 各自相互独立地为等于 1 或 2 的整数;

R¹ 和 R² 各自相互独立地为选自如下的基团: 氢; 烷基; 烯基; 炔基; 芳基; 芳烷基; 二芳基烷基; 烷基羰基; 烷基羰基烷基; 烯基羰基; 烷氧基; 烷氧基烷基; 烷氧基羰基; 烷氧基烷基羰基; 烷氧基羰基烷基; 烷氧基羰基烷基羰基; 烷基磺酰基; 芳基磺

酰基；芳烷基磺酰基；芳烯基磺酰基；Het-磺酰基；芳基羰基；芳氧基烷基；芳烷基羰基；Het；Het-烷基；Het-烷基羰基；Het-羰基；Het-羰基烷基；烷基-NR^aR^b；羰基-NR^aR^b；羰基烷基-NR^aR^b；烷基羰基-NR^aR^b和烷基羰基烷基-NR^aR^b；其中 R^a和 R^b各自独立地选自氢、烷基、烷基羰基、烷氧基烷基、烷氧基羰基烷基、芳基、芳烷基、Het 和烷基-NR^cR^d，其中 R^c和 R^d各自互相独立地为氢或烷基；

Pir 为含有至少一个 N 的基团，其通过 N 与 X-基团相连，它选自吡咯烷基；咪唑烷基；吡唑烷基；哌啶基；哌嗪基；吡咯基；吡咯啉基；咪唑啉基；吡唑啉基；吡咯基；咪唑基；吡唑基；三唑基；吡啶基；二吡啶基；吗啉基；硫代吗啉基；吡啶基；异吡啶基；二氢吡啶基；吡啶基；苯并咪唑基和 1,2,3,4-四氢-异喹啉基；其中各 Pir-基团任选地被 1、2 或 3 个选自如下的基团所取代：羟基；卤素；氧代；(C₁₋₃)烷基；(C₁₋₃)烯基；(C₁₋₃)烷氧基羰基；Het-羰基；(C₁₋₃)烷基氨基；三氟甲基；(苯基 C₀₋₃) 烷基；噻啶基；吡咯烷基和吡啶氧基；

R^{3a}、R^{3b}、R^{3c} 各自互相独立地为选自以下的基团：氢；烷基；三卤代烷基；芳基；芳烷基；烷氧基烷基；Het 和 Het-烷基；

Het 为杂环基，其选自吡咯烷基；咪唑烷基；吡唑烷基；哌啶基；哌嗪基；吡咯基；吡咯啉基；咪唑啉基；吡唑啉基；吡咯基；咪唑基；吡唑基；三唑基；吡啶基；噻啶基；噻啶基；吡啶基；三唑基；吡啶基；三唑基；吡啶基；二吡啶基；吗啉基；硫代吗啉基；吡啶基；异吡啶基；二氢吡啶基；吡啶基；苯并咪唑基；1,2,3,4-四氢-异喹啉基；咪唑基；噻吩基；噻唑基；异噻唑基；噻唑基；噻二唑基；异噻唑基；间二氧杂环戊烯基；二噻烷基；四氢咪唑基；四氢吡喃基；喹啉基；异喹啉基；喹啉基；苯并噻唑基；苯并异噻唑基；苯并噻唑基；苯并异噻唑基；苯并咪唑基；苯并噻吩基；苯并哌啶基；苯并吗啉基；色烯基和咪唑[1,2-a]吡啶基；其中各 Het-基团任选地被一个或多个选自如下的基团所取代：卤素；氧代；(C₁₋₃)烷基；(C₁₋₃)烷基羰基；(C₁₋₃)烯基硫代；咪唑基-(C₁₋₃)烷基；芳基(C₁₋₃)烷基和(C₁₋₃)烷氧基羰基；

芳基为萘基或苯基，各自任选地被 1、2 或 3 个取代基取代，所述取代基各自互相独立地选自氧代；(C₁₋₃)烷基；(C₁₋₃)烷氧基；卤素；氰基；硝基；甲酰基；乙酰基；羧基；氨基；三氟甲基；单-和二((C₁₋₃)烷基)氨基；单-和二((C₁₋₃)烷基羰基)氨基；羧基；吗啉基和硫代；

烷基为具有 1 到 8 个碳原子的直链或支链饱和烃基；或者为具有 3 到 7 个碳原子的饱和环烃基；或者为连接于具有 1-8 个碳原子的直链或支链饱和烃基的具有 3-7 个碳原子的饱和环烃基；其中各基团任选在一个或多个碳原子上被选自如下的一个或多个基

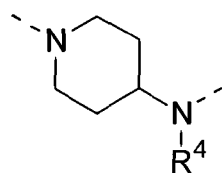
团取代：氧代；(C₁₋₃)烷氧基；卤素；氰基；硝基；甲酰基；羟基；氨基；羧基和硫代；

烯基为进一步具有一个或多个双键的如上定义的烷基；

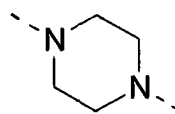
炔基为进一步具有一个或多个三键的如上定义的烷基；以及

芳烷基为如上定义的烷基，其进一步具有一个或多个被苯基取代的 CH₂-基团。

2、根据权利要求 1 和 2 中任一项所述的化合物，其特征在于 Y 为式 (II-a) 或 (II-b) 的二价基团



(II-a)



(II-b)

3、根据权利要求 1 至 2 中任一项所述的化合物，其特征在于 R⁴ 为氢或甲基。

4、根据权利要求 1 至 3 中任一项所述的化合物，其特征在于 R⁵ 为氢或氯。

5、根据权利要求 1 至 4 中任一项所述的化合物，其特征在于 R⁶ 为氢或甲基。

6、根据权利要求 1 至 5 中任一项所述的化合物，其特征在于 R⁷ 为氢。

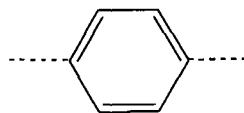
7、根据权利要求 1 至 6 中任一项所述的化合物，其特征在于 X¹ 为键；Q¹ 为氢；且 X² 为键或(C₁₋₈)-烷基，更优选为(C₁₋₆)-烷基，甚至更优选为(C₁₋₅)-烷基，最优选为(C₁₋₄)-烷基。

8、根据权利要求 7 的化合物，其特征在于在 X² 中，烷基 X² 的一个二价-CH₂-单元被二价苯基-单元所取代；或者烷基 X² 的两个氢原子被氧代基所取代。

9、根据权利要求 1 至 8 中任一项所述的化合物，其特征在于其中 X¹ 和 X² 各自相互独立地选自键以及如下定义的基团中的任一个：

-CH₂-

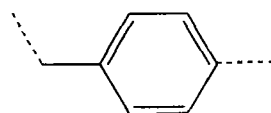
(aa)



(ba)

-CH₂CH₂-

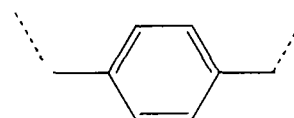
(ab)



(bb)

-CH₂CH₂CH₂-

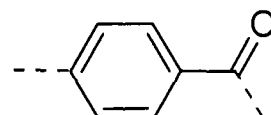
(ac)



(be)

-CH₂CH₂CH₂CH₂-

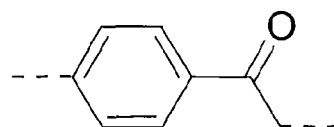
(ad)



(bg)



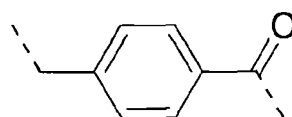
(ae)



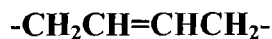
(bh)



(af)



(bk)



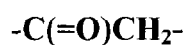
(ag)



(ah)



(aj)



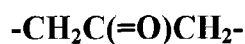
(al)



(am)



(ao)



(ap)



(ar)

10、根据权利要求 1 至 9 中任一项所述的化合物，其特征在于 X^1 为键， $p = 1$ ， Q^1 为氢， $q = 1$ 且 Q^2 选自氢、 $-\text{NR}^1\text{R}^2$ 、Pir、 $-\text{OR}^{3a}$ 、 SR^{3b} 、 SO_2R^{3c} 、芳基和 Het。

11、根据权利要求 1 至 10 中任一项所述的化合物，其特征在于 R^1 和 R^2 各自互相独立地为选自以下的基团：氢；烷基；炔基；芳基；芳烷基；二芳烷基；烷基羰基；烷基羰基烷基；烷氧基羰基；烷氧基烷基羰基；烷氧基羰基烷基；烷氧基羰基烷基羰基；烷基磺酰基；芳基磺酰基；芳烷基磺酰基；芳烯基磺酰基；Het-磺酰基；芳基羰基；芳烷基羰基；Het；Het-烷基；Het-羰基；烷基- NR^aR^b 和羰基- NR^aR^b ；其中 R^a 和 R^b 各自独立地选自氢、烷基、烷基羰基、芳基和芳烷基。

12、根据权利要求 1 至 11 中任一项所述的化合物，其特征在于 Pir 为含有至少一个 N 的基团，其通过 N 连接于基团 X^1 或 X^2 ，它选自吡咯烷基；哌啶基；哌嗪基；吡咯基；吗啉基和异吡啶基；其中各 Pir 基团任选地被 1、2 或 3 个选自以下的基团取代：氢； (C_{1-3}) 烷基； (C_{1-3}) 烯基； (C_{1-3}) 烷氧基羰基；Het-羰基； (C_{1-3}) 烷基氨基；三氟甲基； (C_{0-3}) 烷基苯基和吡咯烷基。

13、根据权利要求 1 至 10 中任一项所述的化合物，其特征在于 R^{3a} 、 R^{3b} 、 R^{3c} 各自相互独立地为选自氢；烷基；三卤代烷基；芳基；芳烷基和烷氧基烷基的基团。

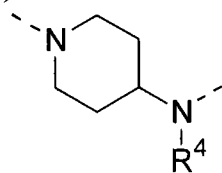
14、根据权利要求 1 至 10 中任一项所述的化合物，其特征在于 Het 为选自以下的杂环基：吡咯烷基；哌啶基；咪唑基；吡啶基；吗啉基；呋喃基；噻吩基；异噻唑

基；噻唑基；四氢呋喃基；四氢吡喃基；喹啉基；苯并吗啉基；其中各 Het 基团任选地被一个或多个选自卤素；氧代；(C₁₋₃)烷基；芳基(C₁₋₃)烷基和(C₁₋₃)烷氧基羰基的基团所取代。

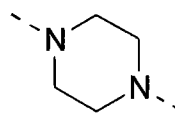
15、根据权利要求 1 至 10 中任一项所述的化合物，其特征在于芳基为苯基，任选地被 1 或 2 个取代基取代，所述取代基各自互相独立地选自(C₁₋₃)烷氧基；卤素；氰基；乙酰基；三氟甲基；单-和二((C₁₋₃)烷基羰基)氨基和吗啉基。

16、根据权利要求 1 所述的化合物，其特征在于：

Y 为式(II-a)或(II-b)的二价基团



(II-a)



(II-b)

其中 R⁴ 为氢或者甲基；

R⁵ 为氢或者氯；

R⁶ 为氢或者甲基；

R⁷ 为氢；

X¹、X² 各自相互独立地为键、饱和或者不饱和的二价(C₁₋₈)-烃基，其中一个或多个二价-CH₂-单元可以任选地被各自的二价苯基-单元所取代；并且其中一个或多个氢原子可以被氧代基取代；

Q¹、Q² 各自相互独立地为选自如下的基团：氢；-NR¹R²；Pir；-OR^{3a}；SR^{3b}；SO₂R^{3c}；芳基和 Het；

p、q 各自相互独立地为等于 1 的整数；

R¹、R² 各自相互独立地为选自如下的基团：氢；烷基；炔基；芳基；芳烷基；二芳烷基；烷基羰基；烷基羰基烷基；烷氧基羰基；烷氧基烷基羰基；烷氧基羰基烷基；烷氧基羰基烷基羰基；烷基磺酰基；芳基磺酰基；芳烷基磺酰基；芳烯基磺酰基；Het-磺酰基；芳基羰基；芳烷基羰基；Het；Het-烷基；Het-羰基；烷基-NR^aR^b 和羰基-NR^aR^b；其中 R^a 和 R^b 各自独立地选自氢、烷基、烷基羰基、芳基和芳烷基；

Pir 为含有至少一个 N 的基团，其通过 N 与基团 X¹ 或 X² 相连，它选自吡咯烷基；哌啶基；哌嗪基；吡咯基；吗啉基和异吡啶基；其中各 Pir-基团任选地被 1、2 或 3 个选自如下的基团所取代：羟基；(C₁₋₃)烷基；(C₁₋₃)烯基；(C₁₋₃)烷氧基羰基；Het-羰基；(C₁₋₃)烷基氨基；三氟甲基；(C₀₋₃)烷基苯基和吡咯烷基；

R^{3a} 、 R^{3b} 、 R^{3c} 各自互相独立地为选自氢；烷基；三卤代烷基；芳基；芳烷基和烷氧基烷基的基团；

Het 为杂环基，其选自吡咯烷基；哌啶基；咪唑基；吡啶基；吗啉基；呋喃基；噻吩基；异噻唑基；噻唑基；四氢呋喃基；四氢吡喃基；喹啉基；苯并吗啉基；其中各 Het-基团任选地被一个或多个选自如下的基团所取代：卤素；氧代； (C_{1-3}) 烷基；芳基 (C_{1-3}) 烷基和 (C_{1-3}) 烷氧基羰基；

芳基为苯基，任选地被 1 或 2 个取代基取代，所述取代基各自互相独立地选自 (C_{1-3}) 烷氧基；卤素；氰基；乙酰基；三氟甲基；单-和二 $((C_{1-3})$ 烷基羰基)氨基和吗啉基；烷基为具有 1 到 8 个碳原子的直链或支链饱和烃基；或者为具有 3 到 7 个碳原子的饱和环烃基；或者为连接于具有 1-8 个碳原子的直链或支链饱和烃基的具有 3-7 个碳原子的饱和环烃基；其中各基团任选在一个或多个碳原子上被一个或多个选自 (C_{1-3}) 烷氧基；羟基和硫代的基团取代；

烯基为进一步具有一个或多个双键的如上定义的烷基；

炔基为进一步具有一个或多个三键的如上定义的烷基；以及

芳烷基为如上定义的烷基，其进一步具有一个或多个被苯基取代的 CH_3 -基团。

17、根据权利要求 1 至 16 中任一项所述的化合物用作药物。

18、药物组合物，其包含药学上可接受的载体或稀释剂以及作为活性成份的治疗有效量的权利要求 1 至 16 中任一项所述的化合物。

19、根据权利要求 18 所述的药物组合物，其特征在于进一步包含一种或多种选自抗抑郁剂、抗焦虑药和抗精神病药的其它化合物。

20、根据权利要求 18 和 19 中任一项所述的药物组合物，其特征在于它为适于口服给药的剂型。

21、权利要求 18 至 20 中任一项所述的药物组合物的制备方法，其特征在于将药学上可接受的载体与治疗有效量的权利要求 1 至 16 中任一项所述的化合物均质混合。

22、权利要求 18 至 20 中任一项所述的药物组合物的制备方法，其特征在于将药学上可接受的载体与治疗有效量的权利要求 1 至 16 任一项所述的化合物以及一种或多种选自抗抑郁剂、抗焦虑药和抗精神病药的其它化合物均质混合。

23、根据权利要求 1 至 16 中任一项所述的化合物在制备药物中的用途，所述药物用于预防和/或治疗其中拮抗 α_2 -肾上腺素能受体，尤其拮抗 α_{2C} -肾上腺素能受体具有治疗用途的疾病。

24、根据权利要求 1 至 16 中任一项所述的化合物在制备药物中的用途，所述药

物用于预防和/或治疗中枢神经系统疾病、情绪障碍、焦虑症、与抑郁和/或焦虑有关的应激相关疾病、认知障碍、人格障碍、精神分裂症、帕金森氏病、阿尔茨海默型痴呆、慢性疼痛疾病、神经变性疾病、成瘾障碍、情绪障碍和性功能障碍。

25、根据权利要求 1 至 16 中任一项所述的化合物联合一种或多种选自抗抑郁剂、抗焦虑药和抗精神病药的其它化合物在制备药物中的应用，所述药物用于预防和/或治疗中枢神经系统疾病、情绪障碍、焦虑症、与抑郁和/或焦虑有关的应激相关疾病、认知障碍、人格障碍、精神分裂症、帕金森氏病、阿尔茨海默型痴呆、慢性疼痛疾病、神经变性疾病、成瘾障碍、情绪障碍和性功能障碍。

用作药物的取代吡嗪酮衍生物

发明领域

本发明涉及具有选择性 α_{2C} -肾上腺素受体拮抗活性的取代吡嗪酮衍生物。一些化合物还表现出中等5-HTT活性。本发明进一步涉及它们的制备、包含它们的药物组合物及其作为药物的用途，尤其用于治疗中枢神经系统疾病。

发明背景

肾上腺素能受体在内源性儿茶酚胺类肾上腺素与去甲肾上腺素与各种各样的体内靶细胞之间形成界面，以调节交感神经系统的生物学效应。它们分为三种主要的亚类： α_1 、 α_2 和 β 。迄今为止，已经从几个物种中克隆出九种不同的肾上腺素能受体亚型： α_{1A} 、 α_{1B} 、 α_{1D} 、 α_{2A} 、 α_{2B} 、 α_{2C} 、 β_1 、 β_2 和 β_3 (Hieble, J. P.等, *J. Med. Chem.* 1995, 38, 3415-3444)。可得的 α_2 配体仅具有边缘亚型选择性。一个复杂的因子为 α_2 -肾上腺素能受体配体，其为咪唑或咪唑啉，同样以中高度的亲和力结合到非肾上腺素受体咪唑啉结合位点。

这三种 α_2 -肾上腺素受体亚型具有许多共同的特性。它们为具有胺结合亚族的七个跨膜结构域的G-蛋白质-偶合受体。所有这三种亚型都与Gi/o信号系统偶合，抑制腺苷酸环化酶的活性、电压控制的 Ca^{2+} 通道的开启和 K^+ 通道的开启。所述三种受体由定位于不同的染色体上的独特基因编码(Bylund, D. B等, *Pharmacol. Rev.* 1994, 46, 121-136 和 Hieble, J. P. 等, *Pharmacol. Commun.* 1995, 6, 91-97); 在人中，用于 α_{2A} 的基因发现于10号染色体上， α_{2B} -基因在2号染色体上以及 α_{2C} -基因在4号染色体上。这些亚型在哺乳动物物种之间是高度保守的。但在大鼠和小鼠中，存在单个氨基酸置换，所述置换降低了啮齿动物 α_{2A} -肾上腺素受体对于经典 α_2 -拮抗剂育亨宾和罗芙素(rauwolscine)的亲和力。普遍的意见是所谓的 α_{2D} -肾上腺素受体亚型代表了人 α_{2A} -亚型的啮齿动物同源物。

α_2 -肾上腺素受体亚型有差别地分布在细胞和组织中，明显地赋予受体不同的生理功能和药理学活性谱。受体基因中的不同调节区以及不同的蛋白质结构也赋予了这三种受体不同的调节特性，两者都与受体合成以及翻译后事件有关。

α_2 -肾上腺素能受体最初表征为突触前受体，其作为负反馈环的部分，以调节去甲肾上腺素的释放。不久发现 α_2 -肾上腺素受体不限于突触前定位，而且还具有突触

后功能。 α_{2A} -肾上腺素受体是主要的抑制性突触前受体(自体受体),作为反馈环一部分,其调节从交感神经元释放去甲肾上腺素。 α_{2C} -肾上腺素受体被证明在调查的所有中枢和外周神经组织中起着额外的突触前调节器的作用。然而, α_{2A} 和 α_{2C} -受体的相对贡献在中枢神经和外周神经之间有所不同, α_{2C} -亚型在交感神经末梢中的作用比在中枢肾上腺素能神经元中更加突出(Philipp, M.等, *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comput. Physiol.* 2002, 283, R287-R295 和 Kable, J. W. 等, *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 2000, 293, 1-7)。 α_{2C} -肾上腺素受体尤其适合于在低动作电位频率下控制神经递质的释放。相反, α_{2A} -肾上腺素受体似乎主要在高刺激频率下在交感神经中起作用,从而可在最大交感神经活化期间负责去甲肾上腺素的释放(Bucheler, M. M.等, *Neuroscience* 2002, 109, 819-826)。 α_{2B} -肾上腺素受体位于突触后细胞上,调节交感神经释放的儿茶酚胺的作用,例如血管收缩。 α_2 -肾上腺素能受体不仅抑制其自身神经递质的释放,而且调节中枢和外周神经系统中大量其它神经递质的胞吐作用。在大脑中, α_{2A} -和 α_{2C} -肾上腺素受体可以抑制多巴胺在基底神经节中的释放以及小鼠海马或大脑皮层片中5-羟色胺的分泌。相反, α_2 -肾上腺素受体激动剂对胃肠运动的抑制作用只受 α_{2A} -亚型调节。 α_{2A} -和 α_{2C} -受体之间的部分功能差别可通过其截然不同的亚细胞定位模式来解释。在大鼠成纤维细胞中被表达时, α_{2A} -和 α_{2B} -肾上腺素受体靶向于质膜。用激动剂进行刺激时,只有 α_{2B} -肾上腺素受体可逆地内化入核内体。 α_{2C} -肾上腺素受体主要位于胞内的膜隔室,在暴露于低温后,它们可由此被转运到细胞表面。(参见 a.o. Docherty J.R. 等, *Eur. J. Pharmacol.* 1998, 361, 1-15)。

缺乏或过表达 α_2 -肾上腺素受体亚型的基因工程老鼠的建立获得了用于了解亚型特异性功能的重要信息(MacDonald, E.等, *Trends Pharmacol. Sci.* 1997, 18, 211-219)。这些小鼠品系的表型检验证明了 α_{2A} -亚型负责抑制神经递质从中枢和外周交感神经中的释放,且负责大部分 α_2 -激动剂的中枢介导作用。 α_{2B} 亚型主要负责由 α_2 -激动剂诱发的最初外周高血压响应,且参与由盐诱导的高血压(Link 等, *Science* 1996, 273, 803-805 和 Makaritsis, K. P. 等, *Hypertension* 1999, 33, 14-17)。

澄清 α_{2C} 亚型的生理学作用已被证明更加困难。尽管在CNS中有相当广泛的分布,但它在非选择性 α_2 -激动剂的心血管效应的调节中并未显示出关键性作用。有人提出它们参与了右旋美托咪啉(dexmedetomidine)诱导的降低体温和D-安非他命诱导的运动过度(Rohrer, D. K. 等, *Annu. Rev. Pharmacol Toxicol.* 1998, 38, 351-373)。由 α_{2C} -肾上腺素受体介导的另一种潜在重要的响应是皮肤动脉的收缩,导致皮肤血流量减少(Chotani, M. A. 等, *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* 2004, 286, 59-67)。

最近对双基因敲除鼠进行的研究表明 α_{2C} -肾上腺素受体还在突触前水平被表达,在那里与 α_{2A} 一起主动参与控制神经递质的释放。 α_{2A} -肾上腺素受体在高刺激频率下尤其有效,而 α_{2C} -肾上腺素受体却在低刺激频率下起作用。此外,已显示 α_{2C} 亚型参与运动行为和记忆过程的调节(Bjorklund, M.等, *Neuroscience* 1999, 88,1187-1198 和 Tanila, H.等, *Eur. J. Neurosci.* 1999,11, 599-603)。该亚型触发的其它中枢效应还包括惊吓反射以及对应激和运动的攻击性响应(Sallinen, J. 等, *J. Neurosci.* 1998,30 18,3035-3042 和Sallinen. J. 等, *Neuroscience* 1998,86,959-965)。最后,最近指出, α_{2C} -肾上腺素受体可能导致 α_2 -激动剂介导的脊髓麻醉和肾上腺素能-阿片样物质的协同(Fairbanks, C. A. 等, *J. Pharm Exp. Ther.* 2002, 300, 282-290)。

由于它们在中枢神经系统中的广泛分布, α_2 -受体影响多种行为功能。改变的 α_{2C} -肾上腺素能受体表达的效果已经在几种不同的行为范例中进行了评价(Kable J.W. 等, *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 2000, 293 (1): 1-7),证明了 α_{2C} -肾上腺素能受体拮抗剂在治疗与压力相关的精神障碍方面可能具有治疗价值。在每种行为范例中,还不清楚 α_{2C} -亚型是否在调节行为方面起到一些直接的作用,或者改变的 α_{2C} -受体表达产生效果是否因为改变代谢或其它神经递质系统的下游调解。有趣的是, α_{2C} -受体缺乏的小鼠在隔离攻击试验中具有加强的惊恐反应、降低的脉冲抑制和缩短的攻击潜伏期。因此,通过 α_{2C} -肾上腺素受体起作用的药物对与同加强的惊恐反应和感觉运动门控缺陷有关的疾病可能具有治疗价值,所述疾病例如为精神分裂症、注意力缺陷障碍、创伤后应激障碍和停药反应。除了 α_{2C} -亚型之外, α_{2A} -肾上腺素受体也很重要。

随着越来越多的关于基因靶向小鼠中的 α_2 -肾上腺素受体生理学研究出版公布,情况变得比最初预期的更为复杂。的确,仅有少数 α_2 -受体的生物功能被发现通过单一 α_2 -肾上腺素能受体亚型所介导。对于其它 α_2 -受体介导的功能,似乎出现了两种不同的调节肾上腺素信号转导的策略:一些生物功能通过两种反作用的 α_2 -受体亚型进行控制,而一些生物功能需要由两种类似但又互补的受体亚型控制。由于 α_{2A} -亚型调节 α_2 -肾上腺素能激动剂的大部分经典效应,人们怀疑 α_{2A} -选择性激动剂比当前使用的药剂具有实质性更好的临床表现。而作用于 α_{2B} -或 α_{2C} -肾上腺素能受体的药物很可能比 α_{2A} -特异性药剂具有更少的经典 α_2 -肾上腺素能副作用。看起来 α_{2C} -选择性药剂对至少一些神经系统疾病,尤其是中枢神经系统疾病可能是有用的。

背景技术

目前为止的管线数据库分析显示,在市场上有几种肾上腺素能 α_2 -拮抗剂,由包

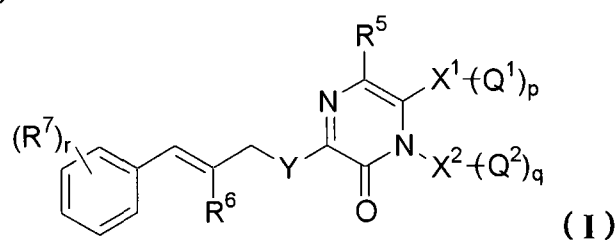
括Akzo Nobel (Organon)、Novartis、Pfizer和Schering AG提供。这些化合物中没有一种对三种 α_2 -肾上腺素受体的任何一种具有选择性。这些化合物被指出主要用于抑郁症、高血压疾病和与帕金森氏症相关的运动障碍。具有临床开发中的 α_2 -肾上腺素受体拮抗剂的公司包括Britannia Pharmaceuticals、IVAX、Juvantia Pharmaceuticals、MAP Pharmaceuticals、Novartis、Novo Nordisk、Organon、Pierre Fabre和Sanofi-Aventis。

迄今为止关于选择性 α_{2C} -肾上腺素拮抗剂的研制, OPC-28326是唯一进入临床研究的化合物(处于2期, 由日本大冢制药公司(Otsuka Pharmaceuticals)研制, 用于高血压疾病和外周血管性疾病)。其余的 α_{2C} -拮抗剂还处于临床前研究, 由Oy Juvantia Pharma Ltd. (JP 1514和JP 1302, 公开于WO 01/64645和WO 04/067513)和Novartis AG (NVP-ABE651和NVP-ABE697, 公开于WO 01/55132和*J. Label Compd. Radiopharm* 2002, 45, 1180)研制, 主要用于抑郁症和精神分裂症。此外, Juvantia和Kyowa Hakko列出了一些处于十分早期研究阶段(生物学试验)的化合物, 用于抑郁症和帕金森氏症。

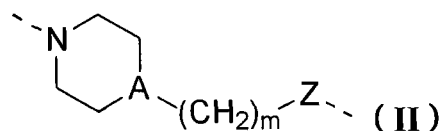
发明描述

本发明的目的是提供对 α_2 -肾上腺素受体, 尤其对 α_{2C} -肾上腺素受体具有结合亲和性的化合物, 特别是作为拮抗剂。

该目的通过根据通式(I)的化合物、其药学上可接受的酸或碱加成盐、其N-氧化物形式或其季铵盐来实现,



其中: Y 是式(II)的二价基团



其中

A 是氮或碳原子;

m 是等于 0、1 或 2 的整数; 和

Z 是共价键或 N- R^4 ; 其中 R^4 选自氢、 (C_{1-3}) 烷基和苯羧基 (C_{1-3}) 烷基;

R^5 选自氢和卤素;

R^6 选自氢和 (C_{1-3}) 烷基;

R^7 选自氢、 (C_{1-3}) 烷基; (C_{1-3}) 烷氧基; 卤素; 氰基; 硝基; 甲酰基; 乙酰基; 羧基; 氨基; 三氟甲基; 单-和二 $((C_{1-3})$ 烷基)氨基; 单-和二 $((C_{1-3})$ 烷基羰基)氨基; 羧基; 吗啉基和硫代; 并且 r 为等于 0、1、2、3、4、或 5 的整数;

X^1 、 X^2 各自相互独立地为键、饱和或不饱和二价 (C_{1-8}) -烃基, 其中一个或多个二价 $-CH_2-$ 单元可以任选地被各自的二价苯基-单元取代; 并且其中一个或多个氢原子可以被选自如下的基团所取代: 氧代; (C_{1-3}) 烷氧基; 卤素; 氰基; 硝基; 甲酰基; 羧基; 氨基; 三氟甲基; 单-和二 $((C_{1-3})$ 烷基)氨基; 羧基和硫代;

Q^1 、 Q^2 各自相互独立地为选自如下的基团: 氢; $-NR^1R^2$; Pir; $-OR^{3a}$; SR^{3b} ; SO_2R^{3c} ; 芳基和 Het; 其中两个基团 $-OR^{3a}$ 可以一起形成二价基团 $-O-(CH_2)_r-O-$, 其中 r 为等于 1、2 或 3 的整数;

p 、 q 各自相互独立地为等于 1 或 2 的整数;

R^1 和 R^2 各自相互独立地为选自如下的基团: 氢; 烷基; 烯基; 炔基; 芳基; 芳烷基; 二芳基烷基; 烷基羰基; 烷基羰基烷基; 烯基羰基; 烷氧基; 烷氧基烷基; 烷氧基羰基; 烷氧基烷基羰基; 烷氧基羰基烷基; 烷氧基羰基烷基羰基; 烷基磺酰基; 芳基磺酰基; 芳烷基磺酰基; 芳烯基磺酰基; Het-磺酰基; 芳基羰基; 芳氧基烷基; 芳烷基羰基; Het; Het-烷基; Het-烷基羰基; Het-羰基; Het-羰基烷基; 烷基- NR^aR^b ; 羰基- NR^aR^b ; 羰基烷基- NR^aR^b ; 烷基羰基- NR^aR^b 和 烷基羰基烷基- NR^aR^b ; 其中 R^a 和 R^b 各自独立地选自氢、烷基、烷基羰基、烷氧基烷基、烷氧基羰基烷基、芳基、芳烷基、Het 和 烷基- NR^cR^d , 其中 R^c 和 R^d 各自互相独立地为氢或烷基;

Pir 为含有至少一个 N 的基团, 其通过 N 与 X-基团相连, 它选自吡咯烷基; 咪唑烷基; 吡唑烷基; 哌啶基; 哌嗪基; 吡咯基; 吡咯啉基; 咪唑啉基; 吡唑啉基; 吡咯基; 咪唑基; 吡唑基; 三唑基; 吡啶基 (azepyl); 二吡啶基 diazepyl; 吗啉基; 硫代吗啉基; 吡啶基; 异吡啶基; 二氢吡啶基; 吡啶基; 苯并咪唑基和 1,2,3,4-四氢-异喹啉基; 其中各 Pir-基团任选地被 1、2 或 3 个选自如下的基团所取代: 羧基; 卤素; 氧代; (C_{1-3}) 烷基; (C_{1-3}) 烯基; (C_{1-3}) 烷氧基羰基; Het-羰基; (C_{1-3}) 烷基氨基; 三氟甲基; (苯基 C_{0-3}) 烷基; 嘧啶基; 吡咯烷基和吡啶氧基;

R^{3a} 、 R^{3b} 、 R^{3c} 各自互相独立地为选自以下的基团: 氢; 烷基; 三卤代烷基; 芳基; 芳烷基; 烷氧基烷基; Het 和 Het-烷基;

Het 为杂环基, 其选自吡咯烷基; 咪唑烷基; 吡唑烷基; 哌啶基; 哌嗪基; 吡咯基; 吡咯啉基; 咪唑啉基; 吡唑啉基; 吡咯基; 咪唑基; 吡唑基; 三唑基; 吡啶基; 吡啶基;

基；嘧啶基；吡嗪基；三嗪基；吡啶基；二吡啶基；吗啉基；硫代吗啉基；吡啶基；异吡啶基；二氢吡啶基；吡唑基；苯并咪唑基；1,2,3,4-四氢-异喹啉基；咪唑基；噻吩基；噻唑基；异噻唑基；噻二唑基；异噻二唑基；间二氧杂环戊烯基；二噻烷基；四氢咪唑基；四氢吡喃基；喹啉基；异喹啉基；喹喔啉基；苯并噻唑基；苯并异噻唑基；苯并噻二唑基；苯并咪唑基；苯并噻吩基；苯并吡啶基；苯并吗啉基；色烯基和咪唑[1,2-a]吡啶基；其中各 Het-基团任选地被一个或多个选自如下的基团所取代：卤素；氧代；(C₁₋₃)烷基；(C₁₋₃)烷基羰基；(C₁₋₃)烯基硫代；咪唑基-(C₁₋₃)烷基；芳基(C₁₋₃)烷基和(C₁₋₃)烷氧基羰基；

芳基为萘基或苯基，各自任选地被 1、2 或 3 个取代基取代，所述取代基各自互相独立地选自氧代；(C₁₋₃)烷基；(C₁₋₃)烷氧基；卤素；氰基；硝基；甲酰基；乙酰基；羧基；氨基；三氟甲基；单-和二((C₁₋₃)烷基)氨基；单-和二((C₁₋₃)烷基羰基)氨基；羧基；吗啉基和硫代；

烷基为具有 1 到 8 个碳原子的直链或支链饱和烃基；或者为具有 3 到 7 个碳原子的饱和环烃基；或者为连接于具有 1-8 个碳原子的直链或支链饱和烃基的具有 3-7 个碳原子的饱和环烃基；其中各基团任选在一个或多个碳原子上被选自如下的一个或多个基团取代：氧代；(C₁₋₃)烷氧基；卤素；氰基；硝基；甲酰基；羧基；氨基；羧基和硫代；

烯基为进一步具有一个或多个双键的如上定义的烷基；

炔基为进一步具有一个或多个三键的如上定义的烷基；以及

芳烷基为如上定义的烷基，其进一步具有一个或多个被苯基取代的 CH₃-基团。

本发明还涉及药物组合物，其包含药学上可接受的载体或稀释剂，以及作为活性成分的治疗有效量的本发明化合物（尤其根据式(I)的化合物）、其药学上可接受的酸或碱加成盐、其N-氧化物形式或其季铵盐。

本发明还涉及本发明化合物用于制备药物的用途，该药物用于预防和/或治疗其中拮抗 α_2 -肾上腺素能受体，尤其拮抗 α_{2C} -肾上腺素能受体具有响应的障碍或疾病。

特别地，本发明涉及本发明化合物用于制备药物的用途，该药物用于用于预防和/或治疗中枢神经系统疾病、情绪障碍、焦虑症、与抑郁和/或焦虑有关的应激相关疾病、认知障碍、人格障碍、精神分裂症、帕金森氏病、阿尔茨海默型痴呆、慢性疼痛疾病、神经变性疾病、成瘾障碍、情绪障碍和性功能障碍。

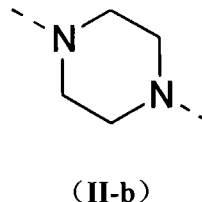
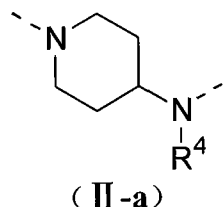
本发明化合物还可适合与目前可得的或处于开发中的或未来可使用的抗抑郁剂、抗焦虑药和/或抗精神病药联合，用作添加（add-on）治疗和/或预防上述列举的疾病，

以提高疗效和/或起效。这在其中抗抑郁剂、抗焦虑药和/或抗精神病药显示有活性的啮齿动物模型中进行评价。例如，将化合物与抗抑郁剂、抗焦虑药和/或抗精神病药联合，对其用于缓解应激性体温过高进行评价。

因此本发明还涉及本发明化合物与一种或多种选自抗抑郁剂、抗焦虑药和抗精神病药的其它化合物用作添加治疗的用途；涉及包含本发明化合物和一种或多种选自抗抑郁剂、抗焦虑药和抗精神病药的其它化合物的药物组合物；以及涉及制备此类药物组合物的方法和此类组合物用于制备药物的用途，特别是在治疗抑郁和/或焦虑方面提高疗效和/或起效。

发明详述

在一种优选的实施方式中，本发明涉及根据本发明的化合物，其中Y为式(II-a)或(II-b)的二价基团。



在一种优选的实施方式中，本发明涉及根据本发明的化合物，其中 R^4 为氢；甲基；乙基；正丙基；异丙基和环丙基。更优选地， R^4 为氢或甲基。最优选地， R^4 为氢。

在一种优选的实施方式中，本发明涉及根据本发明的化合物，其中 R^5 为氢或氯。更优选地， R^5 为氢。

在一种优选的实施方式中，本发明涉及根据本发明的化合物，其中 R^6 为氢；甲基；乙基；正丙基；异丙基和环丙基。更优选地， R^6 为氢或甲基。最优选地， R^6 为甲基。

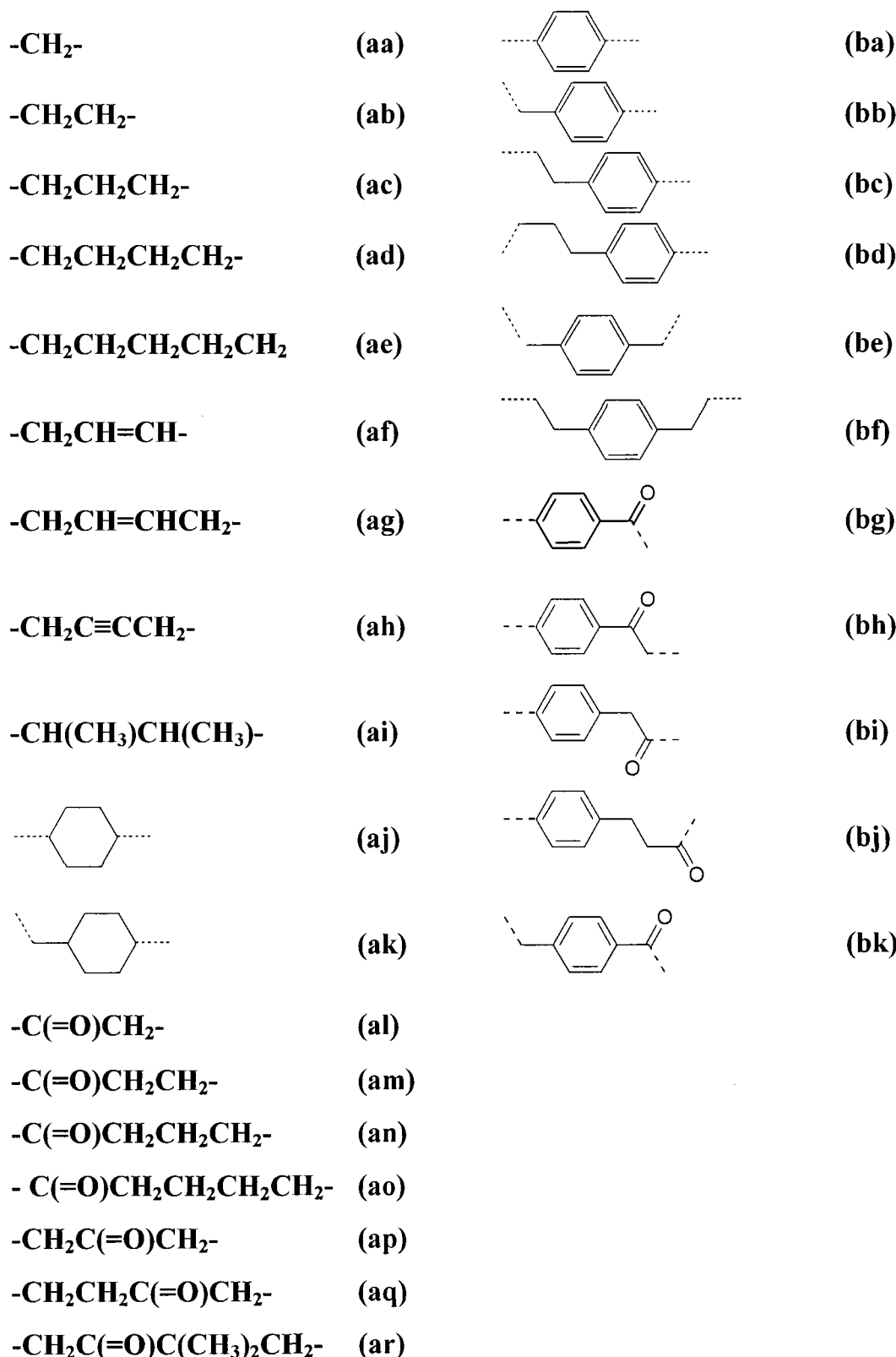
在一种优选的实施方式中，本发明涉及根据本发明的化合物，其中 R^7 为氢。

在一种优选的实施方式中，本发明涉及根据本发明的化合物，其中 X^1 和 X^2 各自相互独立地为键或 (C_{1-8}) -烷基，更优选为 (C_{1-6}) -烷基，甚至更优选为 (C_{1-5}) -烷基，最优选地为 (C_{1-4}) -烷基。在一种实施方式中，在所述烷基中的一个二价- CH_2 -单元被二价苯基-单元所取代。在另一种优选的实施方式中，所述烷基中的两个氢原子被氧代基所取代。仍然在另一种优选的实施方式中，在所述烷基中的两个二价- CH_2 -单元各自被二价苯基-单元所取代，并且在所述烷基中的两个氢原子被氧代基所取代。

在进一步优选的实施方式中，本发明涉及根据本发明的化合物，其中 X^1 为键； Q^1 为氢；且 X^2 为键或 (C_{1-8}) -烷基，更优选为 (C_{1-6}) -烷基，甚至更优选为 (C_{1-5}) -烷基，最优选为 (C_{1-4}) -烷基。

在 X^2 的一种优选的实施方式中, 烃基 X^2 的一个二价- CH_2 -单元被二价苯基-单元所取代。在 X^2 的另一个优选的实施方式中, 烃基 X^2 的两个氢原子被氧代基所取代。

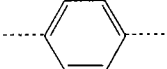
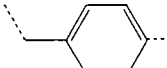
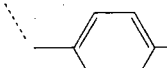
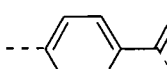
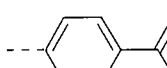
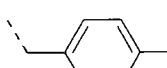
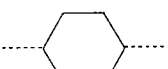
在进一步优选的实施方式中, 本发明涉及根据本发明的化合物, 其中每个 X^1 和 X^2 (优选 X^2), 各自相互独立地选自键和如下定义的基团中的任何一个:



在本发明的范围之内, 这些基团中的每一个可用作连接基团 (linker), 其中该连

接基团的左侧（左键）或该连接基团的右侧（右键）连接于中心的吡嗪酮-部分。特别是相应的能在两种构型中使用的不对称连接基团。

在进一步优选的实施方式中，本发明涉及根据本发明的化合物，其中每个 X^1 和 X^2 （优选 X^2 ），各自相互独立地选自键和如下定义的基团中的任何一个：

$-\text{CH}_2-$	(aa)		(ba)
$-\text{CH}_2\text{CH}_2-$	(ab)		(bb)
$-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$	(ac)		(be)
$-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$	(ad)		(bg)
$-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$	(ae)		(bh)
$-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}-$	(af)		(bk)
$-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CHCH}_2-$	(ag)		
$-\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{CCH}_2-$	(ah)		
	(aj)		
$-\text{C}(=\text{O})\text{CH}_2-$	(al)		
$-\text{C}(=\text{O})\text{CH}_2\text{CH}_2-$	(am)		
$-\text{C}(=\text{O})\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$	(ao)		
$-\text{CH}_2\text{C}(=\text{O})\text{CH}_2-$	(ap)		
$-\text{CH}_2\text{C}(=\text{O})\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2-$	(ar)		

在本发明的每一种实施方式中，当每个 X^1 和 X^2 （优选 X^2 ）是或者含有苯基-单元，苯基-单元上的附着基团（attachments）位于邻位、间位或对位；优选苯基-单元上的附着基团位于间或对位，最优选为对位。

在优选的实施方式中，本发明涉及根据本发明的化合物，其中：

X^1 为键， $p = 1$ ， Q^1 为氢；和

$q = 1$ ， Q^2 选自氢； $-\text{NR}^1\text{R}^2$ ； Pir ； $-\text{OR}^{3a}$ ； SR^{3b} ； SO_2R^{3c} ；芳基和Het。

在优选的实施方式中，本发明涉及化合物，其中 Q^1 和 Q^2 （优选 Q^2 ）为 $-\text{NR}^1\text{R}^2$ ，其中 R^1 和 R^2 各自互相独立地为选自以下的基团：氢；烷基；炔基；芳基；芳烷基；

二芳烷基；烷基羰基；烷基羰基烷基；烷氧基羰基；烷氧基烷基羰基；烷氧基羰基烷基；烷氧基羰基烷基羰基；烷基磺酰基；芳基磺酰基；芳烷基磺酰基；芳烯基磺酰基；Het-磺酰基；芳基羰基；芳烷基羰基；Het；Het-烷基；Het-羰基；烷基- NR^aR^b 和羰基- NR^aR^b ；其中 R^a 和 R^b 各自独立地选自氢、烷基、烷基羰基、芳基和芳烷基。

优选地，当 R^1 或 R^2 包含烷基部分，所述烷基部分为甲基；乙基；丙基（包括正丙基和异丙基）；丁基（包括正丁基和叔丁基）；环丙基；环己基；或者从中衍生的二价部分，某种意义上为一个氢被键取代以形成二价基团，例如苯基烷基胺部分中的情况。

在进一步优选的实施方式中，本发明涉及根据本发明的化合物，其中Pir为含有至少一个N的基团，其通过N连接于基团 X^1 或 X^2 ，它选自吡咯烷基；哌啶基；哌嗪基；吡咯基；吗啉基和异吡啶基；其中各Pir基团任选地被1、2或3个选自以下的基团取代：氢； (C_{1-3}) 烷基； (C_{1-3}) 烯基； (C_{1-3}) 烷氧基羰基；Het-羰基； (C_{1-3}) 烷基氨基；三氟甲基； (C_{0-3}) 烷基苯基和吡咯烷基。

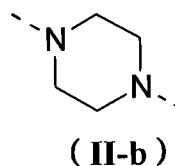
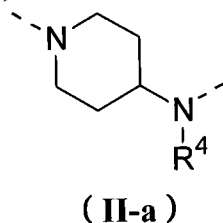
在进一步优选的实施方式中，本发明涉及根据本发明的化合物，其中 R^{3a} 、 R^{3b} 、 R^{3c} 各自相互独立地为选自氢；烷基；三卤代烷基；芳基；芳烷基和烷氧基烷基的基团。

在进一步的实施方式中，本发明涉及根据本发明的化合物，其中Het为选自以下的杂环基：吡咯烷基；哌啶基；咪唑基；吡啶基；吗啉基；呋喃基；噻吩基；异噻唑基；噻唑基；四氢呋喃基；四氢吡喃基；喹啉基；苯并吗啉基；其中各Het基团任选地被一个或多个选自卤素；氧代； (C_{1-3}) 烷基；芳基 (C_{1-3}) 烷基和 (C_{1-3}) 烷氧基羰基的基团所取代。

最优选地，本发明涉及根据本发明的化合物，其中芳基为苯基，任选被1或2个取代基取代，所述取代基各自互相独立地选自 (C_{1-3}) 烷氧基；卤素；氰基；乙酰基；三氟甲基；单-和二 $((\text{C}_{1-3})$ 烷基羰基)氨基和吗啉基。

在进一步优选的实施方式中，本发明涉及根据本发明的化合物，其中：

Y 为式(II-a)或(II-b)的二价基团



其中 R^4 为氢或者甲基；

R^5 为氢或者氯；

R^6 为氢或者甲基;

R^7 为氢;

X^1 、 X^2 各自相互独立地为键、饱和或者不饱和的二价(C_{1-8})-烃基, 其中一个或多个二价- CH_2 -单元可以任选地被各自的二价苯基-单元所取代; 并且其中一个或多个氢原子可以被氧代基取代;

Q^1 、 Q^2 各自相互独立地为选自如下的基团: 氢; $-NR^1R^2$; Pir; $-OR^{3a}$; SR^{3b} ; SO_2R^{3c} ; 芳基和 Het;

p、q 各自相互独立地为等于 1 的整数;

R^1 、 R^2 各自相互独立地为选自如下的基团: 氢; 烷基; 炔基; 芳基; 芳烷基; 二芳烷基; 烷基羰基; 烷基羰基烷基; 烷氧基羰基; 烷氧基烷基羰基; 烷氧基羰基烷基; 烷氧基羰基烷基羰基; 烷基磺酰基; 芳基磺酰基; 芳烷基磺酰基; 芳烯基磺酰基; Het-磺酰基; 芳基羰基; 芳烷基羰基; Het; Het-烷基; Het-羰基; 烷基- NR^aR^b 和羰基- NR^aR^b ; 其中 R^a 和 R^b 各自独立地选自氢、烷基、烷基羰基、芳基和芳烷基;

Pir 为含有至少一个 N 的基团, 其通过 N 与基团 X^1 或 X^2 相连, 它选自吡咯烷基; 哌啶基; 哌嗪基; 吡咯基; 吗啉基和异吡啶基; 其中各 Pir-基团任选地被 1、2 或 3 个选自如下的基团所取代: 羟基; (C_{1-3})烷基; (C_{1-3})烯基; (C_{1-3})烷氧基羰基; Het-羰基; (C_{1-3})烷基氨基; 三氟甲基; (C_{0-3})烷基苯基和吡咯烷基;

R^{3a} 、 R^{3b} 、 R^{3c} 各自互相独立地为选自氢; 烷基; 三卤代烷基; 芳基; 芳烷基和烷氧基烷基的基团;

Het 为杂环基, 其选自吡咯烷基; 哌啶基; 咪唑基; 吡啶基; 吗啉基; 呋喃基; 噻吩基; 异噻唑基; 噻唑基; 四氢呋喃基; 四氢吡喃基; 喹啉基; 苯并吗啉基; 其中各 Het-基团任选地被一个或多个选自如下的基团所取代: 卤素; 氧代; (C_{1-3})烷基; 芳基(C_{1-3})烷基和(C_{1-3})烷氧基羰基;

芳基为苯基, 任选地被 1 或 2 个取代基取代, 所述取代基各自互相独立地选自 (C_{1-3})烷氧基; 卤素; 氰基; 乙酰基; 三氟甲基; 单-和二((C_{1-3})烷基羰基)氨基和吗啉基; 烷基为具有 1 到 8 个碳原子的直链或支链饱和烃基; 或者为具有 3 到 7 个碳原子的饱和环烃基; 或者为连接于具有 1-8 个碳原子的直链或支链饱和烃基的具有 3-7 个碳原子的饱和环烃基; 其中各基团任选在一个或多个碳原子上被一个或多个选自(C_{1-3})烷氧基; 羟基和硫代的基团取代;

烯基为进一步具有一个或多个双键的如上定义的烷基;

炔基为进一步具有一个或多个三键的如上定义的烷基; 以及

芳烷基为如上定义的烷基，其进一步具有一个或多个被苯基取代的CH₃-基团。

式(I)中的桂皮酰-部分可具有E或Z构型。优选地，该桂皮酰-部分具有E构型。包含根据本发明的具有两种构型(混合物)化合物的组合物也落入本发明的范围之内。优选地，组合物基本上仅含有具有E构型的桂皮酰-部分的本发明化合物。但是该组合物中也可存在少量(约至多5%)的其它构型(优选Z构型)。

在本申请的框架中，除非指出不同的碳原子数目，烷基为具有1到8个碳原子的直链或支链饱和烃基；或者为具有3到7个碳原子的饱和环烃基；或者为具有3到7个碳原子的饱和环烃基，其为具有1到8个碳原子的直链或支链饱和烃基的一部分；其中各基团任选在一个或多个碳原子上被一个或多个选自氧代；(C₁₋₃)烷氧基；卤素；氰基；硝基；甲酰基；羧基；氨基；羧基和硫代的基团取代。烷基优选为甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、叔丁基、戊基、己基、戊基、辛基、环丙基、环戊基、环己基、环己基甲基和环己基乙基。

在本申请的框架中，烯基为含有一个或多个双键的如上定义的烷基。烯基优选为乙烯基、丙烯基和丁烯基。

在本申请的框架中，炔基为含有一个或多个三键的如上定义的烷基。炔基优选为乙炔基和丙炔基。

在本申请的框架中，芳烷基为如上定义的烷基，其具有一个或多个被苯基取代的CH₃-基团。此类基团的例子为苯甲基、二苯基甲基和1,1-二苯基乙基。

在本申请的框架中，卤素为选自氟、氯、溴和碘的取代基；卤代烷基为具有1到6个碳原子的直链或支链饱和烃基，或者具有3到7个碳原子的环状饱和烃基，其中一个或多个碳原子被一个或多个卤原子取代。卤素优选为溴、氟或氯；卤素更优选为氟。卤代烷基优选为三氟烷基；卤代烷基更优选为三氟甲基。

在本申请的框架中，除非另有说明，键可以是任何键，包括共价键、单键、双键、三键、配位键和氢键。

在本申请的框架中，“根据本发明的化合物”指根据通式(I)的化合物，其药学上可接受的酸或碱加成盐，其N-氧化物形式或其季铵盐。

药学上可接受的酸加成盐定义为包括式(I)化合物能够形成的治疗活性的无毒酸加成盐形式。所述盐可以通过用适当的酸处理碱形式的式(I)化合物得到，所述酸例如为无机酸，例如氢卤酸(尤其是盐酸、氢溴酸)、硫酸、硝酸和磷酸；有机酸，例如乙酸、羟基乙酸、丙酸、乳酸、丙酮酸、草酸、丙二酸、琥珀酸、马来酸、富马酸、苹果酸、酒石酸、柠檬酸、甲磺酸、乙磺酸、苯磺酸、对-甲苯磺酸、环己基磺

酸、水杨酸、对氨基水杨酸和扑酸。

反过来，可以通过用适当的碱处理将所述酸加成盐形式转化为游离碱形式。

也可以通过适当的无机碱和有机碱处理将含有酸性质子的式(I)化合物转化为有治疗活性的无毒金属或胺加成盐形式(碱加成盐)。适当的碱盐形式的例子包括铵盐、碱金属和碱土金属盐(尤其是锂、钠、钾、镁和钙盐);与有机碱形成的盐,例如为苺星青霉素、N-甲基-D-葡萄糖胺、海巴胺(hybramine)的盐,以及与氨基酸(例如精氨酸和赖氨酸)形成的盐。

反过来,可以通过使用适当的酸处理将所述盐形式转化为游离形式。

在本申请的框架中使用的术语加成盐还包括式(I)化合物及其盐能够形成的溶剂合物。所述溶剂合物例如为水合物和醇化物。

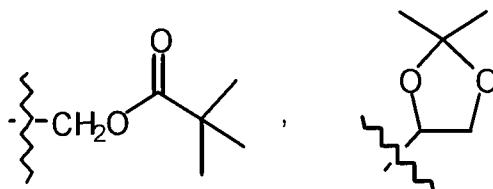
式(I)化合物的N-氧化物形式意味着包括其中一个或几个氮原子被氧化为所谓的N-氧化物的式(I)化合物,尤其是其中一个或多个叔氮(例如哌嗪基或哌啶基的叔氮)被N-氧化的那些化合物。技术人员不需要任何创造性技能就可以容易地获得此类N-氧化物,它们是式(I)化合物的显而易见替代物(alternatives),这是因为这些化合物为代谢产物,其一经摄取,就通过氧化在体内形成。众所周知,氧化通常是涉及药物代谢的第一步(Textbook of Organic Medicinal and Pharmaceutical Chemistry, 1977, 70-75页)。同样众所周知的是,化合物的代谢物形式也可以代替化合物本身对人体施用,大多具有相同的效果。

按照本领域已知的将三价氮转化为其N-氧化物形式的方法,可将式(I)化合物转化为相应的N-氧化物形式。所述N-氧化反应一般可以通过使式(I)化合物与适当的有机或无机过氧化物反应来进行。适当的无机过氧化物例如包括过氧化氢、碱金属或碱土金属过氧化物(例如过氧化钠、过氧化钾);适当的有机过氧化物可以包括过氧酸,例如过氧苯甲酸(benzenecarboxoperoxoic acid)或者卤素取代的过氧苯甲酸(例如3-氯过氧苯甲酸)、过氧链烷酸(例如过氧乙酸)、烷基过氧化氢(例如叔丁基过氧化氢)。合适的溶剂合物例如为水;低级链烷醇,例如乙醇等;烃类,例如甲苯;酮类,例如2-丁酮;卤代烃,例如二氯甲烷;以及此类溶剂的混合物。

式(I)化合物的季铵盐定义了能够通过式(I)化合物的碱性氮与适当的季铵化试剂之间的反应而形成的所述化合物,所述季铵化试剂例如为任选取代的烷基卤、芳基卤或芳烷基卤,特别是甲基碘和苺基碘。也可以使用其它具有良好离去基团的反应剂,例如三氟甲磺酸烷基酯、甲磺酸烷基酯和对甲苯磺酸烷基酯。季铵盐具有至少一个带正电荷的氮。药学上可接受的抗衡离子包括氯、溴、碘、三氟乙酸根和乙酸根离子。

本发明还包括本发明的药理活性化合物(特别是式(I)化合物)的衍生化合物(通常称为“前药”),其在体内降解而生成本发明化合物。前药通常(但不总是)比其要降解的化合物在靶受体上的效力低。当所需的化合物的化学或物理性质使其施用困难或无效时,前药特别有用。例如,所需的化合物可能只是溶解性很差,其可能难以运输通过粘膜上皮,或其可能具有不理想的短血浆半衰期。关于前药的进一步讨论可参见Stella, V. J.等, "Prodrugs", *Drug Delivery Systems*, 1985, pp.112-176, 和*Drugs*, 1985,29, pp. 455-473。

本发明药理活性化合物的前药形式通常为具有被酯化或酰胺化的酸基的式(I)化合物、其药学上可接受的酸或碱加成盐、其 N-氧化物形式或其季铵盐。此类酯化的酸基包括式-COOR^x的基团,其中 R^x为 C₁₋₆烷基、苯基、苄基或下列基团之一:



酰胺化的基团包括式-CONR^yR^z的基团,其中 R^y为 H、C₁₋₆烷基、苯基或苄基,并且 R^z为 -OH、H、C₁₋₆烷基、苯基或苄基。具有氨基的本发明化合物可与酮或醛(例如甲醛)衍生形成Mannich碱。这种碱在水溶液中将按一级动力学水解。

在本申请的框架中,本发明化合物本身有意包括其所有的立体化学异构体形式。本文中使用的术语“立体化学异构体形式”定义为式(I)化合物可以拥有的所有可能的异构体形式。除非有另外提及或说明,化合物的化学命名表示所有可能的立体化学异构体形式的混合物,所述混合物含有该基本分子结构的所有非对映体和对映体。更具体地,立体中心可以有R或S构型;二价环状(部分地)饱和基团上的取代基可以有顺式或反式构型。包含双键的化合物可在所述双键上具有E或Z立体化学。因此,式(I)化合物的所有立体化学异构体形式都有意包括在本发明范围之内。

根据CAS命名规则,当分子中存在两个已知绝对构型的立体中心时,R或S符号指定为(基于Cahn-Ingold-Prelog顺序规则)最低编号的手性中心,即参照中心。使用相对符号[R*,R*]或[R*,S*]表示第二立体中心的构型,其中R*始终指定为参照中心,且[R*,R*]表示有同样手性的中心,[R*,S*]表示具有不同手性的中心。例如,如果分子中最低编号的手性中心具有S构型且第二中心为R,则该立体符号表示为S-[R*,S*]。如果使用“α”和“β”:环系统中的具有最低环编号的不对称碳原子上的最高优先取代基始终任意地处于环系统所决定的平均平面(mean plane)的“α”位置上。相对于在参照原子上的最高优先取代基的位置,环系统中的其它不对称碳原

子上的最高优先取代基(式(I)化合物中的氢原子)的位置,如果在环系统决定的平面的同一侧则命名为“ α ”;或者如果在环系统决定的平面的另一侧,则命名为“ β ”。

在本申请的框架中,本发明化合物本身有意包括其化学元素的所有同位素的组合。在本申请的框架中,一种化学元素,尤其当被提及与式(I)化合物相关时,包括该元素的所有同位素及同位素混合物,无论是天然存在或是合成产生的,无论是天然丰富或以同位素的富集形式。特别地,当提及氢时,可理解这是指 ^1H 、 ^2H 、 ^3H 及其混合物;当提及碳时,可以理解这是指 ^{11}C 、 ^{12}C 、 ^{13}C 、 ^{14}C 及其混合物;当提及氮时,可以理解这是指 ^{13}N 、 ^{14}N 、 ^{15}N 及其混合物;当提及氧时,可以理解这是指 ^{14}O 、 ^{15}O 、 ^{16}O 、 ^{17}O 、 ^{18}O 和其混合物;以及当提及氟时,可以理解这是指 ^{18}F 、 ^{19}F 和其混合物。

因此本发明化合物固有地包括一种或多种元素的一种或多种同位素,及其混合物,包括放射性化合物,也称为放射性标记化合物,其中一种或多种非放射性原子已被其一种放射性同位素代替。术语“放射性标记化合物”表示任何式(I)的化合物、其药学上可接受的酸或碱加成盐、其N-氧化物形式或其季铵盐,其含有至少一种放射性原子。例如,可用正电子或 γ 发射性放射同位素标记化合物。对于放射配体结合技术(膜受体分析法), ^3H 原子或 ^{125}I 原子为选择被取代的原子。对于成像,最常用的正电子发射(PET)的放射性同位素为 ^{11}C 、 ^{18}F 、 ^{15}O 和 ^{13}N ,其全部由加速器产生,并分别具有20、100、2和10分钟的半衰期。由于这些放射性同位素的半衰期如此之短,只在加速器现场生产其的场合才可能使用它们,因此限制了它们的使用。这些之中最广泛使用的是 ^{18}F 、 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ 、 ^{201}Tl 和 ^{123}I 。本领域技术人员已知这些放射性同位素的处理、它们的制备、分离及在分子中的掺混。

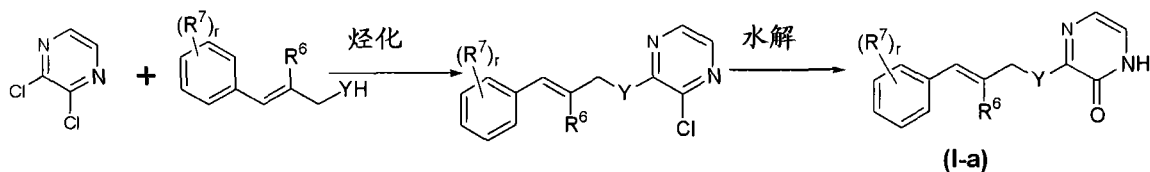
特别地,放射性原子选自氢、碳、氮、硫、氧和卤素。优选地,放射性原子选自氢、碳和卤素。

特别地,放射性同位素选自 ^3H 、 ^{11}C 、 ^{18}F 、 ^{122}I 、 ^{123}I 、 ^{125}I 、 ^{131}I 、 ^{75}Br 、 ^{76}Br 、 ^{77}Br 和 ^{82}Br 。优选地,放射性同位素选自 ^3H 、 ^{11}C 和 ^{18}F 。

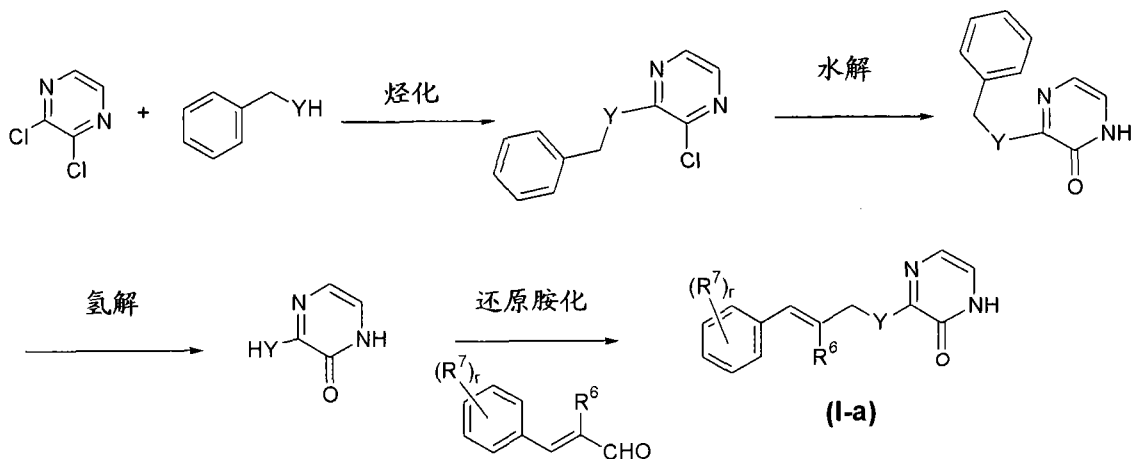
制备

本发明化合物一般可通过一系列步骤制备,本领域技术人员知晓每一个步骤。特别地,吡嗪酮衍生物可以根据以下一种或多种制备方法制备。

最终化合物(I-a)的制备



方案 1A



方案 1B

在无机碱（例如KCO₃、Na₂CO₃、NaOH或KOH）的存在下，起始原料2,3-二氯吡嗪与氨基化合物的炔化（alkylation）反应（方案1A）或（方案1B）可在非质子溶剂（例如DMF或DMSO）中，于合适（convenient）的温度条件下进行，或者通过常规加热或微波辐照一段时间以确保反应完全，其中常规加热下通常为约16小时。

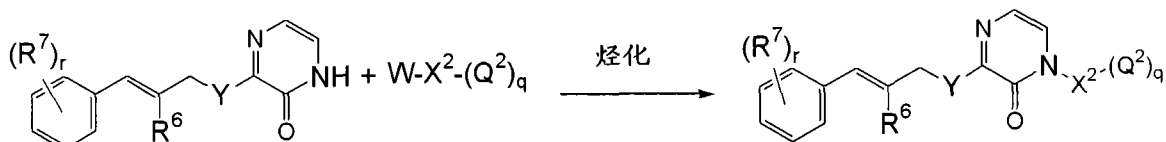
水解反应可以在酸性无机溶剂（10%盐酸水溶液）中进行，使用共溶剂（例如THF），通过常规加热或微波加热一段时间以确保反应完全，在一般常规加热下需要约16小时；或者在碱性条件（例如在氢氧化钠水溶液或DMSO溶剂中）下进行一段时间以确保反应完全，微波辐照通常为约0.5小时。

氢解反应可以在AcOH和Pd/C的存在，在醇溶剂（例如MeOH）中进行，常规加热一段时间以确保反应完全，一般在50℃约为16小时。

还原胺化反应可以在还原剂（例如三乙酰氧基硼氢化物）的存在下，在非质子溶剂（例如二氯乙烷）中进行，持续一段时间以确保反应完全，在室温下通常可为约16小时。

最终化合物(I-a)为用于制备以下反应方案的化合物的起始化合物。除非另有说明，变量Y、R⁶、R⁷和r如式(I)中所定义。

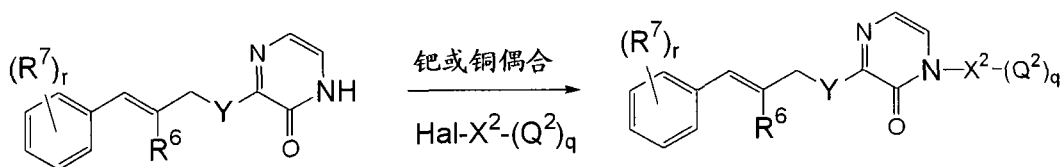
其中 X² 为饱和或不饱和烃基的最终化合物的制备



方案 2A

化合物 $W-X^2-(Q^2)_q$ 中的 W 基团为离去基团，例如 Cl^- 、 Br^- 、 $MeSO_2O^-$ 和对 $-MePhSO_2O^-$ ； X^2 为 (C_{1-8}) -烷基，更优选为 (C_{1-6}) -烷基，甚至更优选为 (C_{1-5}) -烷基，最优选 (C_{1-4}) -烷基。并且 Y 、 Q^2 、 R^6 、 R^7 、 r 和 q 如式 (I) 中所定义。炔化反应可以在无机碱（例如 KCO_3 、 Na_2CO_3 、 Cs_2CO_3 ）或有机碱（例如 TBD 、 $PS-TBD$ ）的存在下，在非质子溶剂（例如 CH_3CN 、 DMF 或 THF ）中，于合适的温度条件下（常规加热或者微波辐照）进行一段时间以确保反应完全，一般于约 $120^\circ C$ 下微波辐照约 20 分钟。

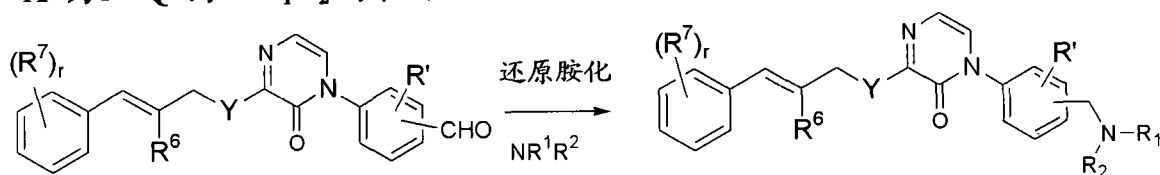
其中 X^2 为苯基，或 X^2 为共价键且 Q^2 为杂芳基的最终化合物的制备



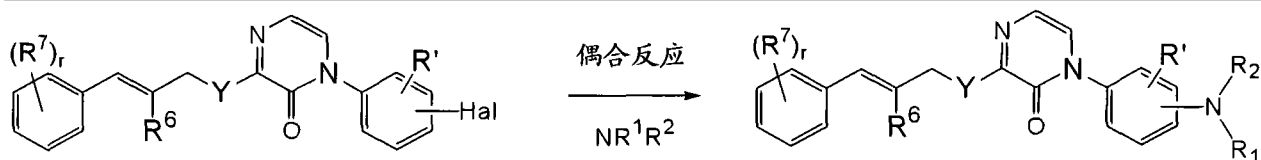
方案 2B

$Hal-X^2-(Q^2)_p$ 中的 Hal -基优选表示 Br -或 I -基或者合适的等价基团，例如 $B(OH)_2$ 。 X^2 为任选取代的苯基；或 X^2 为共价键且 Q^2 为任选取代的杂芳基。变量 Y 、 R^6 、 R^7 、 Q^2 、 r 和 q 如式 (I) 中所定义。钯偶合反应在非质子溶剂（例如甲苯或二噁烷）中，在钯催化剂（例如 $Pd(AcO)_2$ 或 $Pd(dba)_3$ ）、合适的碱（例如 Cs_2CO_3 或 $t-BuONa$ ）和配体（例如 $BINAP$ 或 $Xantphos$ ）的存在下，于合适的温度条件（通过常规加热或者微波辐照）下进行，持续一段时间以确保反应完全。作为另选方案，铜偶合反应也可用来制备（杂）芳基衍生物。该反应使用非质子溶剂（例如二噁烷或 DMF ），在 CuI 、无机碱（例如 K_3PO_4 ）的存在下，用 $MeNH(CH_2)_2NHMe$ 作为配体，在常规加热或微波辐照下于合适的温度进行一段时间以确保反应完全，微波辐照下一般于约 $175^\circ C$ 进行约 25 分钟。

其中 X^2 为且 Q^2 为 NR_1R_2 的最终化合物的制备



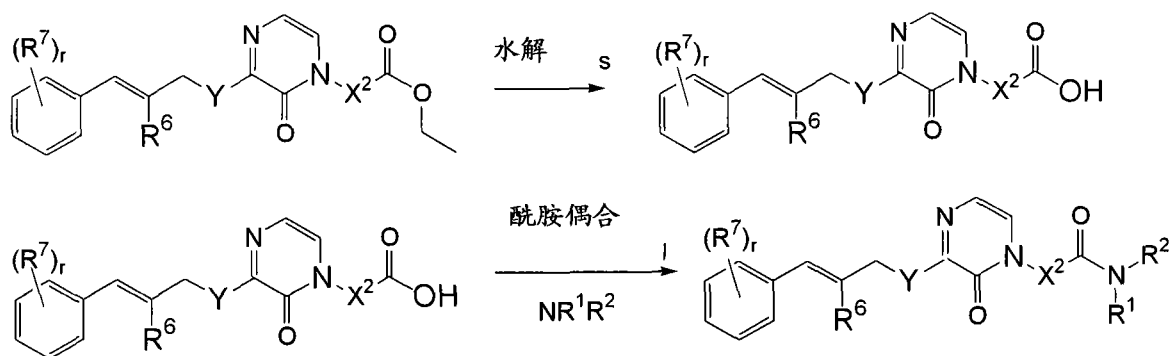
方案 3A



方案 3B

可以通过本领域技术人员熟知的合成方法（例如还原胺化反应（方案3A）或偶合反应（方案3B）），将在方案2B制备的最终化合物中存在的不同官能团 Q^2 转化为式(I)的其它最终化合物中存在的不同官能团。变量 Y 、 R^1 、 R^2 、 R^6 、 R^7 、 r 和 Q^2 如式(I)中所定义。 R' 为如式(I)中所定义的苯基部分的任选取代基，例如氧代； (C_{1-3}) 烷氧基；卤素；氰基；硝基；甲酰基；羟基；氨基；三氟甲基；单-和二 $((C_{1-3})$ 烷基)氨基；羧基和硫代。 Hal 为卤素，例如F、Cl、Br和I。

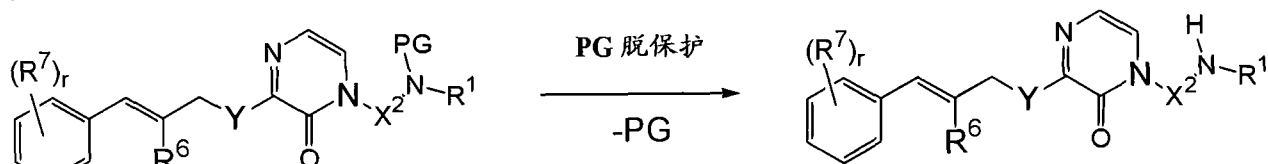
最终化合物—酰胺的制备



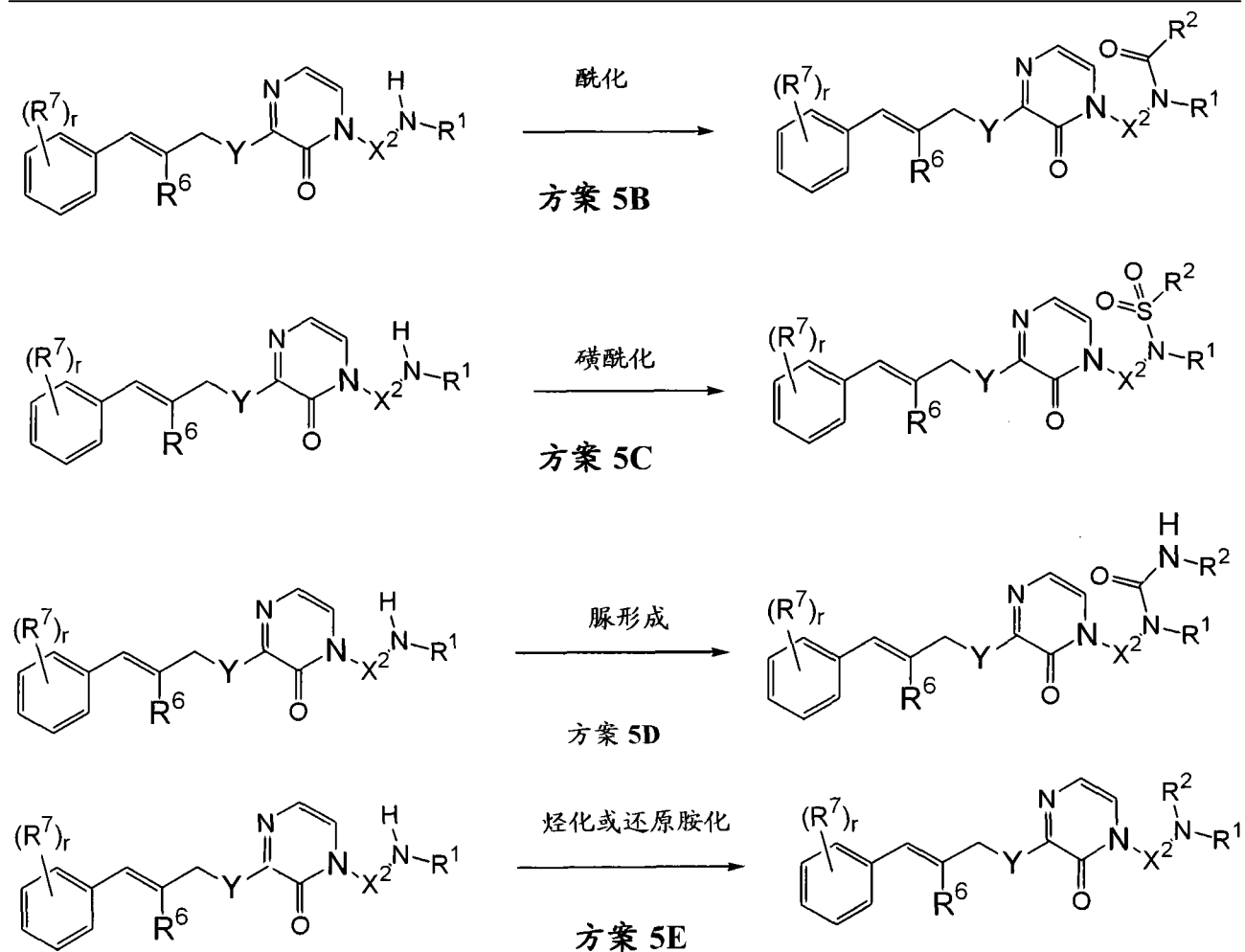
方案 4

当 $-X^2-Q^2$ -部分（或其一部分）为酰胺衍生物时，可以从通过方案 2A 或 2B 所示方法合成的酯衍生物开始进行制备。这样，利用标准且众所周知的反应技术，在非质子溶剂（例如 THF 或二噁烷）中，在无机碱（例如 LiOH、KOH 或 NaOH）的存在下，于室温对酯基团进行碱性水解，持续一段时间以保证反应完全，得到相应的羧酸衍生物。采用标准的反应条件进行该羧酸与不同胺的酰胺偶合，例如使用 HATU 作为偶合剂，在非质子溶剂（例如 THF、DMF、 CH_2Cl_2 (DCM)）中于室温持续一段时间以保证反应完全。变量 Y 、 R^1 、 R^2 、 R^6 、 R^7 、 X^2 、 r 和 Q^2 如式(I)中所定义。

最终化合物—改性胺的制备

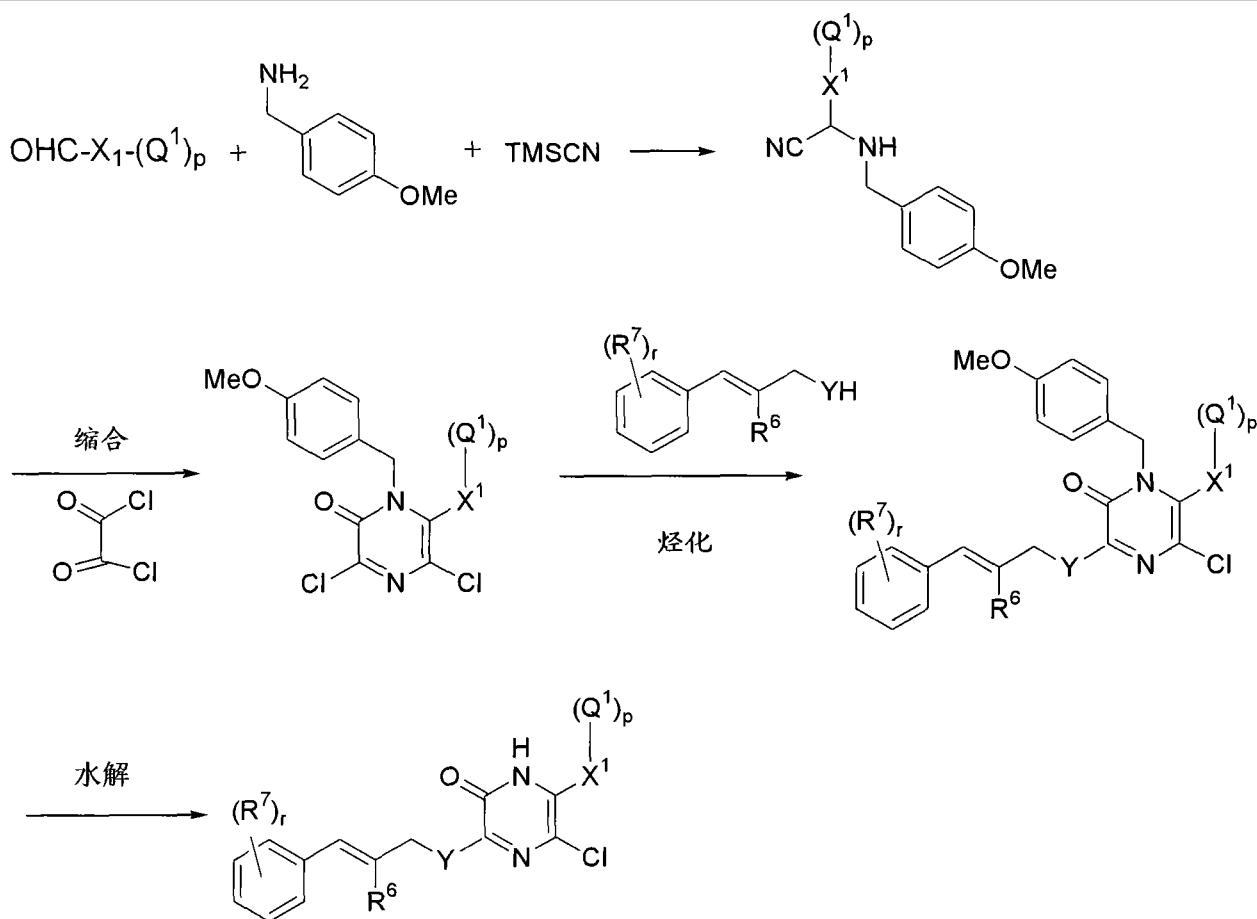


方案 5A



当氨基被保护基保护时,可以通过本领域技术人员所熟知的合成方法进行脱保护反应。可以通过本领域技术人员所熟知的合成方法将存在于中间体和最终化合物中的 Q^2 的氨基转化为存在于根据式(I)的其它最终化合物中的 Q^2 的不同氨基衍生物,所述合成方法例如为酰化、磺酰化、脲形成、烃化或还原胺化反应。方案 5A~E 显示此类化学转化的一般概况。

最终化合物—在吡嗪酮核的 C-6 上发生取代的化合物的制备



方案 6

该方案中显示的所需起始原料的还原胺化反应在三甲基氰硅烷 (TMSCN) 以及还原剂 (例如 $\text{Ti}(\text{iprO})_4$) 的存在下, 在非质子溶剂 (例如二氯甲烷) 中于合适的温度进行一段时间以确保反应完全, 室温下通常持续16小时。

中间体的环化通过与草酰氯在非质子溶剂 (例如二氯乙烷) 中反应来实现, 该反应在合适的温度下持续一段时间以确保反应完全, 一般在室温下持续60小时。

在非质子溶剂 (例如1,2-二氯乙烷、乙腈或DMF) 中, 在无机碱 (例如 K_2CO_3 、 Na_2CO_3 、 NaOH 、 KOH) 的存在下, 于合适的温度进行与中间体 $\text{Ph-CH=C(R}^6\text{)CH}_2\text{YH}$ 的炔化反应, 通过常规加热或者在微波辐照下持续一段时间以确保反应完全, 微波辐照下一般于约 130°C 持续30分钟。

在酸性介质 (例如三氟乙酸) 中于合适的温度下进行水解反应, 通过常规加热或者在微波辐照下持续一段时间以确保反应完全, 微波辐照下一般于 140°C 持续15分钟。变量 Y 、 X^1 、 Q^1 、 R^6 和 p 如式(I)中所定义。

可以通过本领域技术人员所熟知的合成方法将方案6所制备的最终化合物中存在的不同官能团 Q^1 转化为式(I)的其它最终化合物中存在的不同官能团。

药理学

根据本发明化的合物（尤其式(I)的化合物）、其药学上可接受的酸或碱加成盐、其N-氧化物形式或其季铵盐，令人惊讶地显现出对 α_2 -肾上腺素能受体（尤其对 α_{2C} -肾上腺素能受体）的亲和力，尤其作为拮抗剂。

鉴于其上述效力，本发明化合物适合于预防和/或治疗其中拮抗 α_2 -肾上腺素能受体（尤其拮抗 α_{2C} -肾上腺素能受体）具有治疗用途的疾病。尤其，本发明化合物可适用于治疗和/或预防下述疾病：

中枢神经系统疾病，包括：

情绪障碍，具体包括重性抑郁障碍；有或无精神病特征、紧张性精神症特征、抑郁症特征、产后初期产生的非典型特征的抑郁症；以及在反复发作的情形中有或无季节性模式的抑郁症；心境恶劣障碍；双极 I 情感障碍；双极 II 情感障碍；循环情感性精神障碍；复发性短时抑郁症；混合型情感障碍；无特别指明的双极情感障碍；一般性医疗情况（medical conditions）引起的情绪障碍；物质诱发性情绪障碍；无特别指明（otherwise specified）的情绪障碍；季节性情感障碍和月经前烦躁不安症。

焦虑症，包括恐慌发作、广场恐惧症、无广场恐惧症的恐慌症、无恐慌病史的广场恐惧症、特定恐惧症、社交恐惧症、强迫症、创伤后应激性障碍、急性应激障碍、广泛性焦虑症、一般性医疗情况引起的焦虑障碍、物质诱发性焦虑性障碍、无特别指明的焦虑症。

与抑郁和/或焦虑有关的应激相关疾病，包括急性应激反应、调整障碍（短暂的抑郁反应、延长的抑郁反应、混合焦虑和抑郁反应、伴有明显其它情绪干扰的调整障碍、伴有明显动作干扰的调整障碍、伴有情绪和动作混合干扰的适应性障碍、伴有其它特定显著症状的调整障碍）以及其它对严重应激的反应。

无特别指明的痴呆、健忘症和认知障碍，特别是由退行性疾病、损伤、创伤、感染、血管疾病、毒素、缺氧、维生素缺乏或内分泌障碍引起的痴呆，或者由酒精或其它原因的硫胺素缺乏引起的健忘症，疱疹脑炎以及其它边缘脑炎引起的两侧颞叶损伤，缺氧/低血糖/严重抽搐和外科手术后神经元损伤、退化性疾病、血管病或心室 III 周围的病理等原因造成的痴呆。

认知障碍，尤其由于其它医疗情况引起的认知损伤。

人格障碍，包括类偏执性人格、分裂性人格障碍、精神分裂型人格障碍、反社会型人格障碍、边缘型人格障碍、表演型人格障碍、自恋型人格障碍、回避型人格障碍、依赖型人格障碍、强迫型人格障碍和无特别指明的人格障碍。

各种原因造成的精神分裂症，包括躁狂型、抑郁型、混合型的情感分裂性精神障碍、偏执型、错乱型、紧张型、混合型和残留型精神分裂症、精神分裂症样精神障碍、情感分裂性精神障碍、妄想性精神障碍、短时精神障碍、分享性精神障碍、物质诱发性精神障碍和无特别指明的精神障碍。

运动不能症、运动不能的强直综合征、运动障碍和药物诱导的帕金森综合征、日勒德拉图雷特综合征以及它的症状、震颤、舞蹈症、肌阵挛、抽搐和张力失常。

注意力缺失/多动症（ADHD）。

帕金森病、药物诱导的帕金森综合征、脑炎后帕金森综合征、进行性核上性麻痹、多系统萎缩症、皮质延髓退化、帕金森综合征-ALS痴呆综合症和基底神经节钙化。

早发或迟发的阿耳茨海默型的痴呆，伴有抑郁情绪。

痴呆中的行动干扰和行为障碍以及精神上的障碍，包括躁动和激动。

锥体外运动障碍。

唐氏综合征。

静坐不能。

进食障碍，包括神经性厌食症、非典型的神经性厌食症、神经性贪食症、非典型的神经性贪食症、与其它心理干扰相关的暴食、与其它心理干扰相关的呕吐、非指定进食障碍。

AIDS相关的痴呆。

慢性疼痛疾病，包括神经性疼痛、炎性痛、癌症病痛和外科手术（包括牙外科）后的术后痛。这些适应症还可以包括急性痛、骨骼肌痛、腰背痛、上肢痛、纤维肌痛和肌筋膜痛综合征、口腔筋膜痛(orofascial pain)、腹痛、幻痛、三叉神经痛和不典型性颜面疼痛、神经根损伤和蛛网膜炎、老年病学痛、中枢性痛和炎性痛。

神经变性疾病，包括阿耳茨海默(氏)病、亨廷顿舞蹈症、克-雅二氏病、皮克(氏)病、脱髓鞘疾病、例如多发性硬化症和肌萎缩性侧索硬化症（ALS）、其它神经病和神经痛、多发性硬化症、肌萎缩性侧索硬化症、中风和头部创伤。

成瘾障碍，包括：

有或无生理依赖性的物质依赖或滥用，尤其其中物质为酒精，苯异丙胺、苯异丙胺样物质、咖啡因、大麻、可卡因、迷幻剂、吸入剂、尼古丁、阿片样物质、苯环利定、苯环利定类化合物、镇静安眠药、地西洋和/或其它物质，特别有用于治疗戒除以上物质后和酒精戒除性精神狂乱。

特别由酒精、苯异丙胺、咖啡因、大麻、可卡因、迷幻剂、吸入剂、尼古丁、阿

片样物质、苯环利定、镇静药、安眠药、抗焦虑药以及其它药物诱导的情绪障碍。

特别由酒精、苯异丙胺、咖啡因、大麻、可卡因、迷幻剂、吸入剂、尼古丁、阿片样物质、苯环利定、镇静药、安眠药、抗焦虑药以及其它药物诱导的焦虑症，和伴有焦虑症的适应性障碍。

戒烟。

体重控制，包括肥胖症。

睡眠障碍和紊乱，包括：

睡眠失调和/或作为原发性睡眠障碍的异态睡眠，同另外的精神障碍有关的睡眠障碍，常规医疗条件引起的睡眠障碍和药物诱导的睡眠障碍。

生理节律紊乱。

改善睡眠质量。

性功能障碍，包括性欲障碍、性唤起障碍、性高潮障碍、性疼痛疾病、由一般性医学情形引起的性功能障碍、物质诱发的性功能障碍以及无特别指明的性功能障碍。

因此本发明涉及用作药物的本发明化合物。

本发明还涉及本发明化合物在制备药物中的应用，所述药物用于预防和/或治疗中枢神经系统疾病、情绪障碍、焦虑症、与抑郁和/或焦虑有关的应激相关疾病、认知障碍、人格障碍、精神分裂症、帕金森氏病、阿尔茨海默型痴呆、慢性疼痛疾病、神经变性疾病、成瘾障碍、情绪障碍和性功能障碍。

本发明化合物可与目前可得的或处于开发中的或未来可利用的抗抑郁剂、抗焦虑药和/或抗精神病药共同施用，用作添加治疗和/或预防上述列举的疾病，尤其用于改善作用功效和/或起效。将理解，本发明化合物与其它药剂可以作为联合制剂的形式存在，供同时、分别或依次使用，用于预防和/或治疗抑郁症和/或焦虑症。例如，此类联合制剂可以是例如双包装的形式。还将理解，本发明化合物和其它药剂可以作为单独的药物组合物进行同时或者依次给药。

因此本发明涉及根据本发明的化合物联合一种或多种选自抗抑郁剂、抗焦虑药和抗精神病药的其它化合物用作添加治疗的用途。

合适种类的抗抑郁药包括去甲肾上腺素重吸收抑制剂、选择性5-羟色胺再吸收抑制剂(SSRI's)、单胺氧化酶抑制剂(MAOI's)、单胺氧化酶可逆抑制剂(RIMA's)、5-羟色胺和去甲肾上腺素再吸收抑制剂(SNRI's)、去甲肾上腺素能和特异性5-羟色胺能抗抑郁药(NaSSA's)、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和非典型抗抑郁药。

去甲肾上腺素重吸收抑制剂的合适例子包括阿米替林、氯米帕明、多塞平、丙咪嗪、曲米帕明、阿莫沙平、地昔帕明、马普替林、去甲替林、普罗替林、瑞波西及其药学上可接受的盐。

选择性5-羟色胺再吸收抑制剂的合适例子包括氟西汀、氟伏沙明、帕罗西汀、舍曲林及其药学上可接受的盐。

单胺氧化酶抑制剂的合适例子包括异卡波肼、苯乙肼、反苯环丙胺、司来吉兰及其药学上可接受的盐。

单胺氧化酶可逆抑制剂的合适例子包括吗氯贝胺及其药学上可接受的盐。

5-羟色胺和去甲肾上腺素再吸收抑制剂的合适例子包括文拉法辛及其药学上可接受的盐。

合适的非典型抗抑郁剂包括丁氨苯丙酮、锂、奈法唑酮、曲唑酮、维洛沙秦、西布曲明及其药学上可接受的盐。

其它合适的抗抑郁剂包括阿地唑仑、阿拉丙酯、阿米庚酸、阿米替林/氯氮卓的联合、阿替美唑、米氮平、巴嗪普令、苯味拉林、二苯美伦、双胺苯吡啶、比培那醇、溴法罗明、丁氨苯丙酮、卡罗沙酮、西文氯胺、氟帕明、西莫沙酮、西酞普兰、氯美醇、氯伏胺、氯卓尼尔、地阿诺、地美替林、二苯西平、二苯噻庚英、屈昔多巴、乙非辛、艾司唑仑、依托哌酮、非莫西汀、酚加宾、非唑拉明、氟曲辛、咪唑克生、咧达品、茚洛秦、伊普吡啶、左丙替林、利托西汀、洛非帕明、美地沙明、美他帕明、美曲吡啶、米安色林、米那普仑、米那普令、米氮平、monirelin、奈拉西坦、奈福泮、尼亚拉胺、诺米芬辛、诺氟西汀、奥替瑞林、奥沙氟生、匹那西泮、pirindone、苯噻啶、利坦色林、咯利普兰、斯克罗明、司普替林、西布曲明、舒布疏胺、舒必利、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、维拉必利、维喹啉、齐美利定和氯苯吡卓及其药学上可接受的盐，以及黄海棠 (*St. John's wort herb*) 或贯叶连翘 (*Hypericum perforatum*)，或其提取物。

合适种类的抗焦虑药包括苯并二吡啶类因类和5-HT_{1A}受体激动剂或拮抗剂，尤其5-HT_{1A}部分激动剂、促肾上腺皮质激素释放因子 (CRF) 拮抗剂、具有毒蕈碱胆碱能活性的化合物和作用于离子通道的化合物。除苯并二吡啶类因类之外，其它合适种类的抗焦虑药为非苯并二吡啶类镇静催眠药，例如唑吡坦；情绪稳定药，例如氯巴占、加巴喷丁、拉莫三嗪、氯瑞唑、奥卡西平 (oxcarbamazepine)、司替戊醇和氨己烯酸；以及巴比妥酸盐。

合适的抗精神病药选自：醋奋乃静，特别是马来酸盐；阿仑替莫，特别是氢溴酸盐；阿尔哌汀；阿扎哌隆；巴氮平，特别是马来酸盐；苯哌利多；苄吡林，特别是盐酸盐；溴苯噻嗪酮；溴哌利多；布他拉莫，特别是盐酸盐；布他哌嗪；丙酰奋乃静，特别是马来酸盐；卡伏曲林，特别是盐酸盐；氯丙嗪；氯普噻吨；桂哌林；辛曲胺；氯胺丙压吡，特别是磷酸盐；氯哌噻吨；氯哌莫齐；氯哌帕生，特别是甲磺酸盐；氯哌隆，特别是盐酸盐；氯噻平；clothixamide，特别是马来酸盐；氯氮平；环丙奋乃静，特别是盐酸盐；氟哌利多；依他唑酯，特别是盐酸盐；非尼米特；氟西汀；氟甲氮平；氟奋乃静，特别是癸酸、庚酸和/或盐酸盐；氟司哌隆；氟司必林；氟曲林；吉伏曲林，特别是盐酸盐；卤培米特；氟哌啶醇；伊潘立酮；咪多林，特别是盐酸盐；仑哌隆；洛沙平；马扎哌汀，特别是琥珀酸盐；美索达嗪；甲硫平；咪仑哌隆；米利哌汀；吗茛酮，特别是盐酸盐；萘拉诺，特别是盐酸盐；奈氟齐特，特别是盐酸盐；奥卡哌酮；奥氮平；奥哌咪酮；五氟利多；喷硫平，特别是马来酸盐；奋乃静；匹莫齐特；哌氧平，特别是盐酸盐；匹泮哌隆；哌西他嗪；哌泊噻嗪，特别是棕榈酸盐；匹喹酮，特别是盐酸盐；丙氯拉嗪，特别是乙二磺酸盐；丙氯拉嗪，特别是马来酸盐；丙嗪，特别是盐酸盐；喹硫平；瑞莫必利；利培酮；林卡唑，特别是盐酸盐；氯氮哌醇，特别是盐酸盐；舍吡林；司托哌隆；螺哌隆；舒必利；硫利达嗪；替沃噻吨；氯丙嗪；硫哌立酮，特别是盐酸盐；替螺酮，特别是盐酸盐；三氟拉嗪，优选盐酸盐；三氟哌多；三氟丙嗪；齐拉西酮，特别是盐酸盐；以及它们的混合物。

根据本发明的一些化合物还令人惊讶地显现出中度的5-HT-重吸收抑制活性，因此可以很好地适用于抑郁症的治疗和/或预防。认为具有相关 α_2 -肾上腺素受体拮抗剂活性的5-HT重吸收抑制剂可以是新型抗抑郁药，对中枢去甲肾上腺素能和5-羟色胺能神经元系统具有双重作用。当前使用的药物需要参与反馈机制的自身受体的脱敏才能完全有效，与之相比，对阻断自身受体的单胺释放的瞬即作用可以加速此类化合物的起效。此外，使用 α_{2C} -肾上腺素受体拮抗剂育亨宾的治疗显示对 α_{2C} -肾上腺素受体的拮抗增强了性功能，由此有效地减少了与5-HT摄取抑制和去甲肾上腺素能神经传递增强相关的副作用之一，比SSRIs更有效地改善了社会功能(J. Ignacio Andrés 等, J. Med. Chem. (2005), Vol. 48, 30 2054-2071)。

药物组合物

本发明还涉及药物组合物，其包含药学上可接受的载体或稀释剂以及作为活性成份的治疗有效量的本发明化合物（具体为式（I）化合物）、其药学上可接受的酸或碱加成盐、其N-氧化物形式或其季铵盐。

可以将本发明化合物或任何子群 (subgroup) 或其组合配制成各种药用形式, 用于给药。作为适当的组合物, 可提及所有通常用于全身性给药的组合物。

为了制备本发明的药物组合物, 将作为活性成份的有效量的特定化合物 (以任选的加成盐形式) 与药学上可接受的载体均质混合, 其中根据所希望施用的制剂形式, 载体可具有多种不同的形式。该药物组合物最好是单位剂型形式, 尤其适用于口服、经直肠、经皮、胃肠外注射或吸入给药。例如, 制备口服剂型的组合物时, 可以使用任何常用的药物介质, 例如在口服液体药剂 (例如混悬剂, 糖浆剂, 酏剂, 乳液和溶液) 的情况下, 可以使用水、乙二醇、油、乙醇等; 或在粉剂、丸剂、胶囊剂和片剂情况下, 可以使用固体载体, 例如淀粉、蔗糖、高岭土、稀释剂、润滑剂、粘合剂、崩解剂等。由于其给药方便, 片剂和胶囊剂代表了最有利的口服单位剂型, 该情况中显然使用固体药物载体。对于胃肠外给与的组合物, 通常包括无菌水 (至少占大部分), 虽然可包括其它成分以例如帮助溶解, 例如制备注射溶液, 其中载体包含盐水溶液、葡萄糖溶液或盐水和葡萄糖溶液的混合物。也可制备注射混悬液, 在该情况下可使用合适的液体载体、悬浮剂等。也包括固体形式的制剂, 其倾向在使用前不久转化为液体形式制剂。在适用于经皮给药的组合物中, 载体任选地包含促渗剂和/或合适的润湿剂, 任选与少量合适的任意性质的添加剂混合, 该添加剂在皮肤上不产生明显的有害作用。所述添加剂可便于经皮给药和/或有助于制备所需的组合物。这些组合物可以各种方式给药, 例如作为透皮贴剂、作为点剂 (spot-on)、作为软膏剂。

为了易于给药及剂量的均匀, 特别有利的是将上述药物组合物配制成的单位剂型 (unit dosage form)。本文使用的单位剂型是指适合作为单一剂量的物理上分离单位, 各个单位包含预定量的活性成分, 经计算其量与所需药用载体混合能产生所需的治疗效果。此类单位剂型的例子为片剂 (包括刻痕片和包衣片)、胶囊剂、丸剂、粉剂包、薄片 (wafers)、栓剂、注射溶液或混悬液等, 及其分开的多种组合 (segregated multiples)。由于本发明化合物为有效的口服给药的多巴胺拮抗剂, 用于口服给药的包含所述化合物的药物组合物是特别有利的。

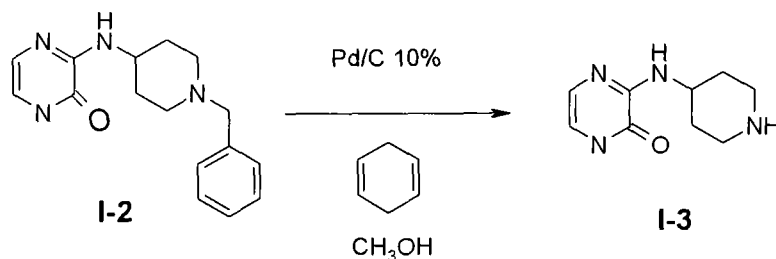
本发明还涉及包含本发明化合物和一种或多种选自抗抑郁剂、抗焦虑药和抗精神病药的其它化合物的药物组合物, 还涉及此类组合物用于制备药物的用途, 尤其在治疗抑郁症和/或焦虑症中改善作用功效和/或起效的用途。

以下实施例意在进行说明, 但无意限制本发明的范围。

实验部分

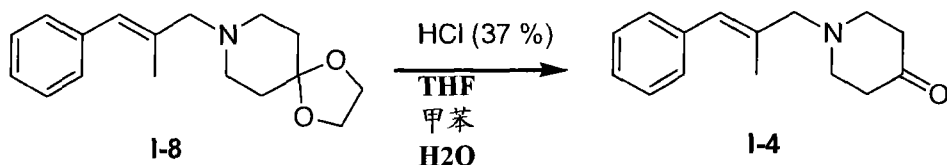
在下文中, “DCM” 表示二氯甲烷; “THF” 表示四氢呋喃; “DMF” 表示N,N-

A3.中间化合物3的制备



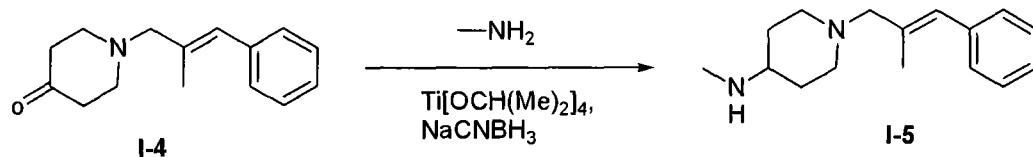
将中间化合物2 (4.17 g, 14.66 mmol)溶于CH₃OH(62 mL), 随后加入Pd/C (4.17 g; 10 %)和1,4-环己二烯(27.96 mL, 293.2 mmol)。在密封管中于65℃加热反应液4小时。用硅藻土滤过反应液并且蒸发溶剂至干, 得到2.69g所需的中间化合物3 (94 %)。

A4.中间化合物4的制备



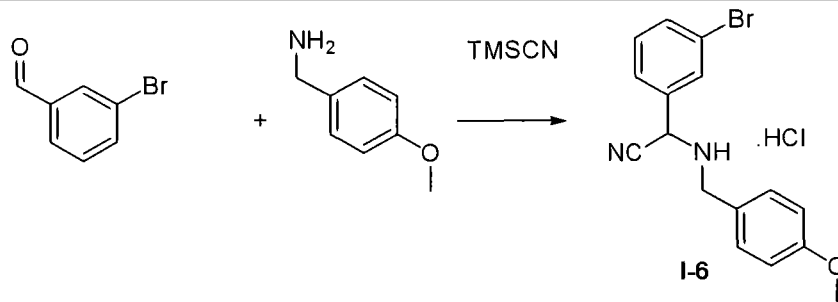
将中间化合物8 (12.6 g, 0.046 mol)溶于37 % 盐酸水溶液(27.24 mL)、H₂O(37.01 mL)和THF的(196 mL)混合物中。搅拌该溶液并回流2天, 然后对冷却的粗制混合物进行蒸发, 并复原为起始物料。将残渣与浓盐酸(29.73 ml)、H₂O (80 ml) 和甲苯(110 ml)混合。然后将该反应混合物搅拌并回流1天。分离并弃去有机层。在冰水浴中冷却水层, 用过量NaHCO₃ (固体)中和, 用EtOAc萃取。有机层经Na₂SO₄干燥, 滤过, 蒸除溶剂。残渣经空心柱色谱纯化(洗脱液1: CH₂Cl₂; 洗脱液2: CH₂Cl₂/2-丙酮 95/5, 90/10; 洗脱液3: CH₂Cl₂/CH₃OH 96/4)。收集产物级分并蒸除溶剂。得到4.98g中间化合物4 (47 %)。

A5.中间化合物5的制备



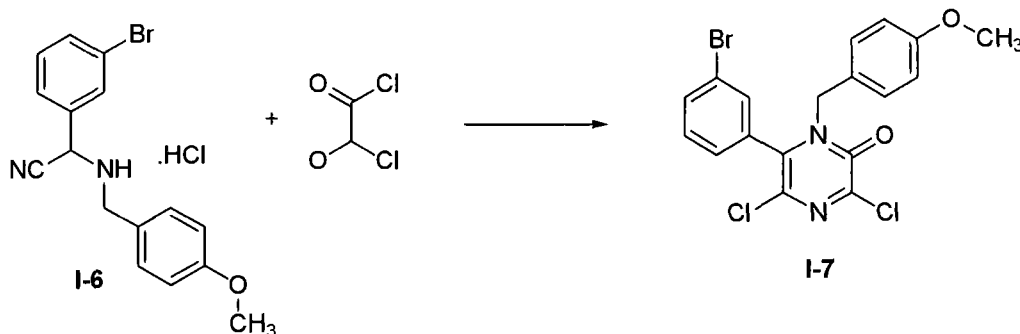
在0℃、氮气氛下, 向中间化合物4(1g, 4.361 mmol)和MeNH₂ (2.7 mL, 5.23mmol)在THF中的混合物中加入Ti[OCH(Me)₃] (1 mL, 4.361 mmol)。于室温搅拌反应液3小时。随后加入NaCNBH₃ (0.3g, 4.61 mmol)的EtOH (2 ml)溶液。于室温搅拌反应液20小时。过滤有机相, 蒸发溶剂, 得到油。该粗产物用水处理, 用DCM(3 × 10ml)萃取。蒸发有机相, 残渣用OCM/MeOH (9:1) 纯化, 得到0.6g (60 %)油状中间化合物5。

A6.中间化合物6的制备



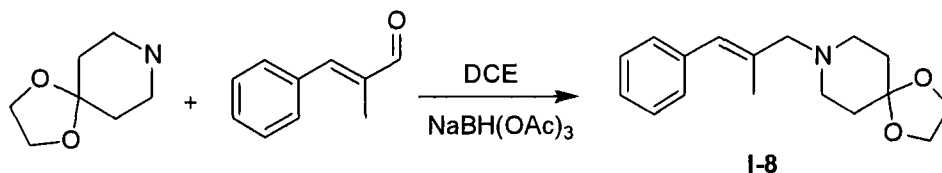
向3-溴苯甲醛(1.2g, 6.48 mmol)和4-甲氧基苯胺(9g, 6.48 mmol)在DCM(150 mL)中的混合物中加入 $\text{Ti}(\text{i-PrOH})_4$ (0.648 mmol)。于室温搅拌反应液2小时。加入TMSCN(13.61mmol)，于室温搅拌反应液24小时。蒸发溶剂，将所得油溶于 Et_2O (100 mL)中；随后加入 $\text{i-PrOH}/\text{HCl}$ (6 N, 10 mL)溶液。滤除沉淀物，用冷 Et_2O 洗涤，得到5.2g中间化合物6(56%)，为白色固体。

A7.中间化合物7的制备



在中间化合物6 (2.88 g, 7.85 mmol)和DCE (40 mL)的混合物中加入乙二酰二氯(11.7 mL, 23.43 mmol)。于室温搅拌反应液4天。蒸发粗产物至干，得到2.8g中间化合物7(81%)，为黄色油。粗产物未经纯化而用于下个步骤。

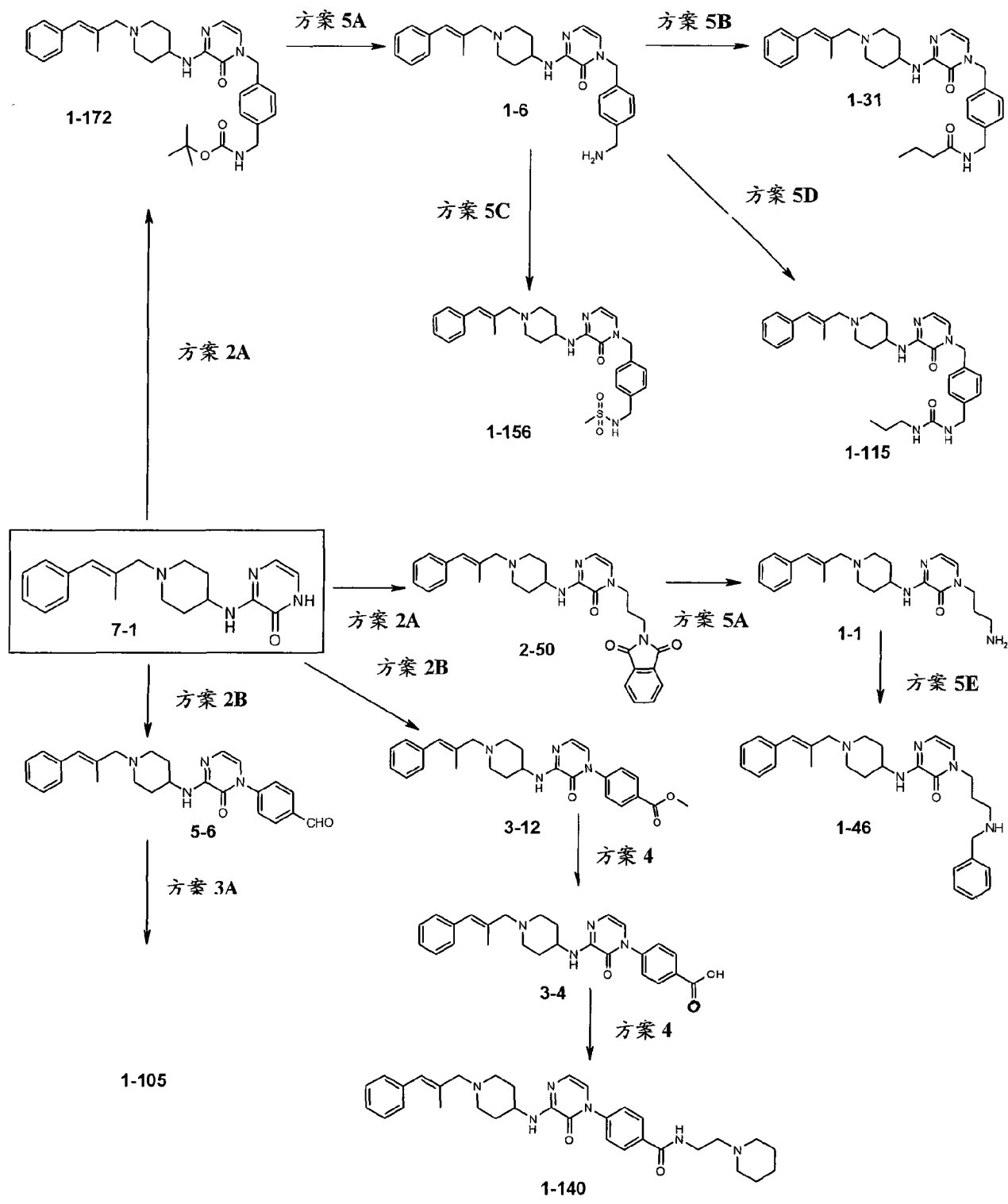
A8.中间化合物8的制备



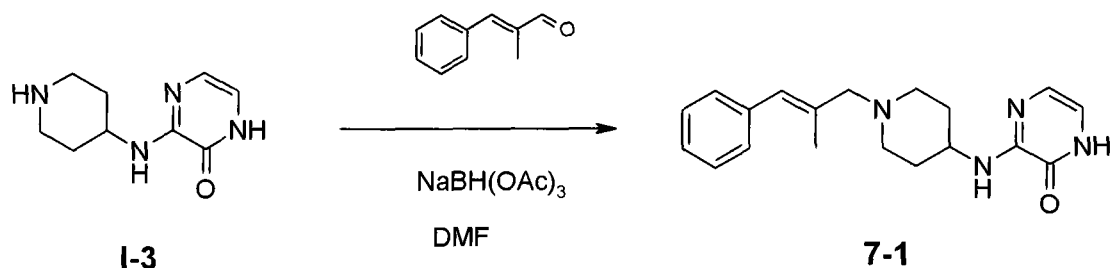
将1,4-二氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸烷 (6.7 g, 0.046 mol, 98 %)、(2E)-2-甲基-3-苯基-2-丙烯醛(5.02 ml, 0.035 mol, 98%)和三乙酰氧基硼氢化钠(10.02 g, 0.046 mol)在DCE(170 ml)中的混合物于室温搅拌6小时。用10 % NH_4Cl 溶液处理反应混合物，用DCM进行萃取。有机层经 Na_2SO_4 干燥，过滤，蒸发溶剂。得到：12.79g中间化合物8(定量，未经进一步纯化而直接使用)。

B.最终化合物的制备

B1.方案1概述

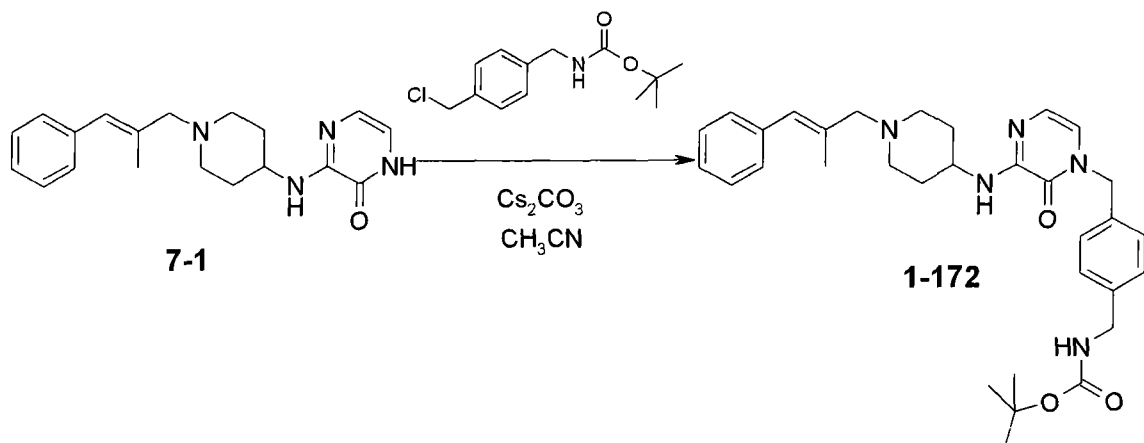


最终化合物7-1的制备



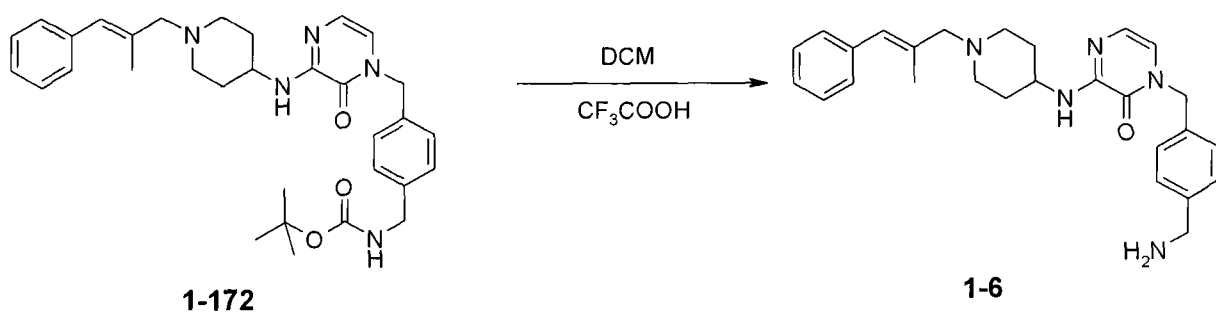
将中间化合物3(2g, 10.269 mmol)溶于DMF (60 ml)中, 随后加入 α -甲基肉桂醛(4.51 g, 30.87 mmol)和 NaBH(OAc)_3 (3.2 g, 15.45 mmol)。于室温搅拌反应液16小时。除去溶剂, 将产物溶于EtOAc中, 用 NaHCO_3 和盐水洗涤并用 MgSO_4 干燥。蒸发溶剂至干, 通过使用DCM/ CH_3OH 9/1作为洗脱剂的空心色谱 (open chromatography) 纯化产物, 得到3.2g所需最终化合物7-1 (96%)。

最终化合物1-172的制备



将最终化合物7-1 (2 g, 6.16 mmol)、(4-叔丁氧氨基甲基)-苄基氯 (2.36g, 9.24 mmol)、和 Cs_2CO_3 (7.6 g, 21.56 mmol)悬浮于 CH_3CN (80ml)中。微波下于130℃加热反应液20分钟。滤除树脂, 真空浓缩滤液。所得粗产物经HPLC纯化, 得到2.84g纯化的最终化合物1-172 (85%)。

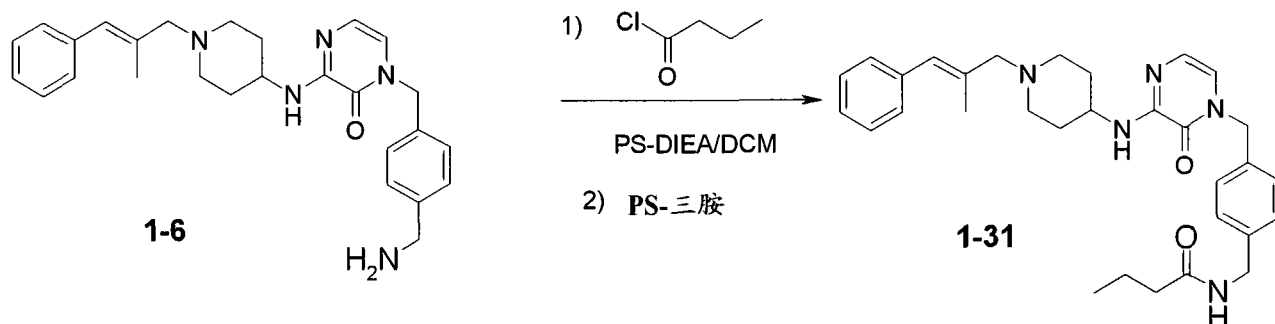
最终化合物1-6的制备



将最终化合物1-172(1.07 g, 1.96 mmol)溶于DCM (25 ml)中, 随后加入TFA(25 ml)。于室温搅拌混合物16小时。除去溶剂, 所得粗产品溶于EtOAc中, 用 K_2CO_3 (饱和水

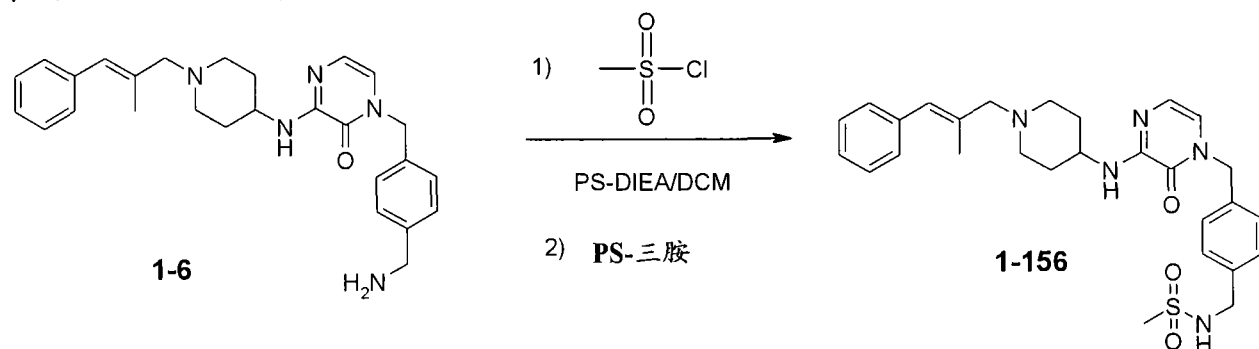
溶液) 和盐水洗涤, 然后干燥(MgSO_4)。真空蒸发有机层, 得到773mg最终化合物1-6 (89%)。

最终化合物1-31的制备



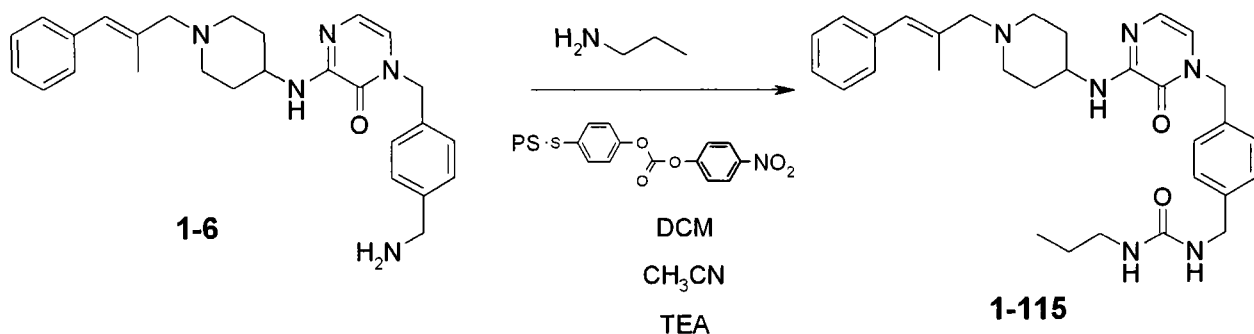
将PS-DIEA (51.79 mg, 0.201 mmol)悬浮于DCM (4 ml)中, 随后加入化合物1-6(30 mg, 0.067 mmol)和丁酰氯($15.6 \mu\text{l}$, 0.134 mmol)。于室温搅拌该反应混合物3小时, 然后加入PS-三胺 (PS-Trisamine) (64.26 mg, 0.268 mmol)。于室温反应混合物搅拌16小时, 滤出树脂, 用DCM洗涤, 减压浓缩溶剂, 得到31.76mg最终化合物1-31 (65%)。

最终化合物1-156的制备



将PS-DIEA (51.79 mg, 0.201 mmol)悬浮于DCM (4 ml)中, 随后加入化合物1-6(30 mg, 0.067 mmol)和甲磺酰氯($10.4 \mu\text{l}$, 0.135 mmol)。于室温搅拌该反应混合物3小时, 然后加入PS-三胺 (64.74 mg, 0.270 mmol)。于室温搅拌反应混合物16小时, 滤出树脂, 用DCM洗涤, 减压浓缩溶剂, 得到25.5mg最终化合物1-156 (75%)。

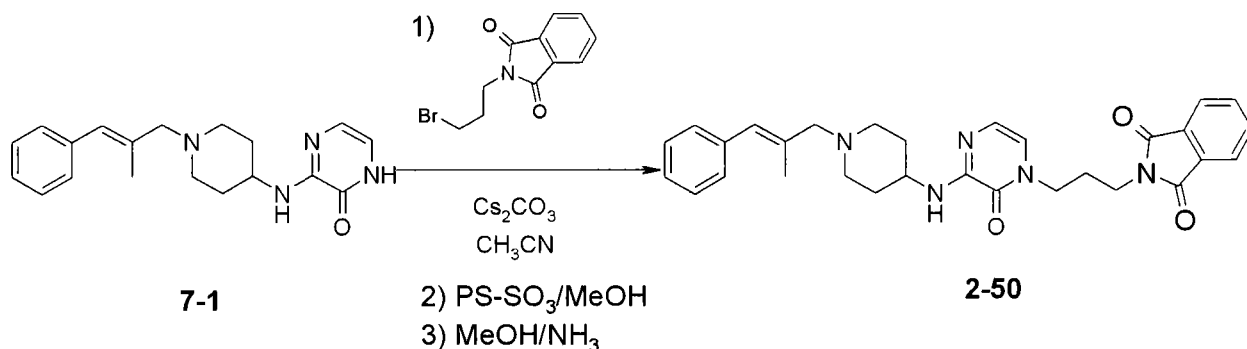
最终化合物1-115的制备



将按照Dressman, B.A.; Singh, U.; Kaldor, S.W. *Tetrahedron Lett* 1998, 39, 3631所制备的 $\text{PS}-\text{S}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{O}-\text{C}(=\text{O})-\text{O}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{NO}_2$ (100 mg, 0.12 mmol) 悬浮于DCM (4 ml)中, 随后

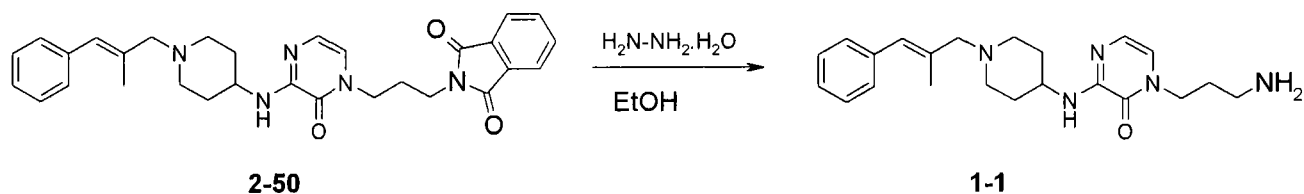
加入丙胺(88.66 μl , 1.20 mmol)。于室温搅拌该反应液16小时。滤除树脂, 用DCM、 CH_3OH 、THF和 CH_3CN 洗涤。将树脂悬浮于 CH_3CN (4 ml)中。加入最终化合物1-6(30 mg, 0.067 mmol)和三乙胺(84 μl , 0.60 mmol)。于65℃加热反应液16小时, 滤除树脂, 用 CH_3CN 、DCM和 CH_3OH 洗涤, 蒸发溶剂至干, 得到32mg最终化合物1-115 (93%)。

最终化合物2-50的制备



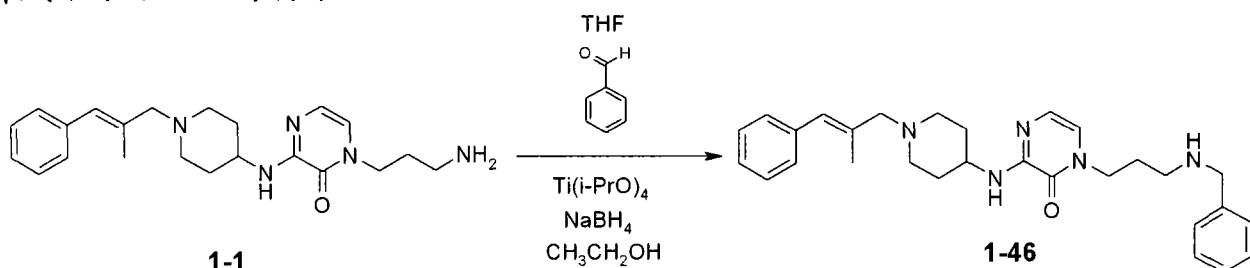
将最终化合物7-1(50 mg, 0.154 mmol)、N-(3-溴丙基)邻苯二甲酰亚胺(61.93 mg, 0.231 mmol)和 Cs_2CO_3 (185 mg, 0.539 mmol)悬浮于 CH_3CN (2 ml)中。在密封管中于110℃加热反应液16小时。滤出反应液, 并真空浓缩滤液。将粗产物溶于MeOH中, 随后加入 $\text{PS}-\text{SO}_3$ 。于室温震荡反应液16小时。滤出树脂, 用MeOH洗涤, 然后悬浮于7N MeOH/NH_3 中3小时。过滤树脂并真空浓缩滤液, 得到0.61mg纯化的最终化合物2-50 (77%)。

最终化合物1-1的制备



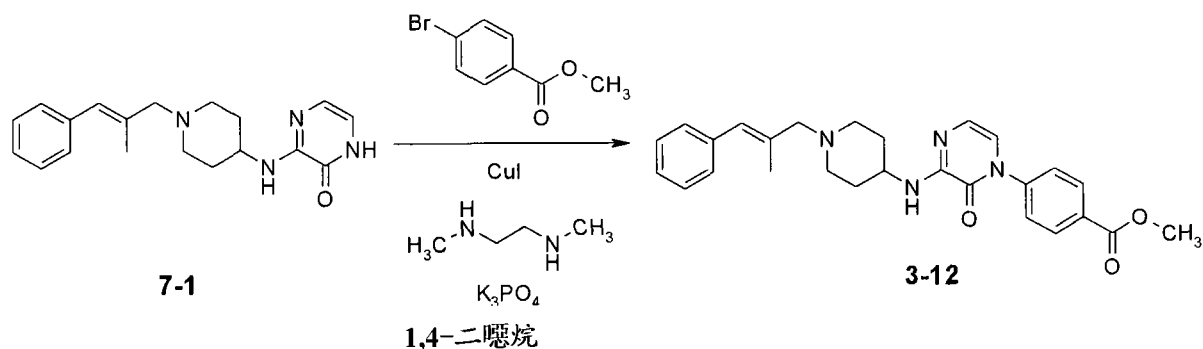
将最终化合物2-50 (300 mg, 0.586 mmol)和一水合肼(0.172 ml,3.51mmol)悬浮于EtOH (9ml) 中。微波下于140℃加热反应液10分钟。真空浓缩溶剂。所得粗产物经HPLC纯化, 得到111mg纯化的最终化合物1-1 (50%)。

最终化合物1-46的制备



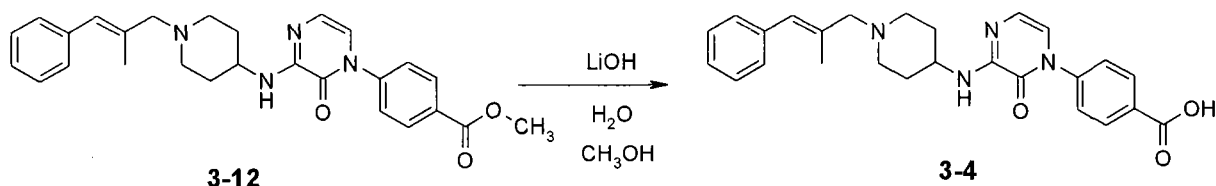
将最终化合物1-1 (80 mg, 0.209 mmol) 溶于无水THF (3.2 ml)中。加入苯甲醛(32 μ l, 0.314mmol) 和Ti(i-PrO)₄(119.42 mg, 0.418 mmol)。于室温搅拌反应液16小时。随后加入NaBH₄(24.5 mg, 0.629mmol)和CH₃CH₂OH (1.1 ml), 于室温持续搅拌8小时。随后加入NH₃ (水溶液), 出现沉淀物, 其经硅藻土过滤, 用Et₂O洗涤。分离有机层, 剩余的水层用Et₂O萃取。用HCl (2N) 处理合并的有机层。然后用NaOH (2N) 处理水相至PH为10-12, 用EtOAc (3 $\times$ 10ml) 洗涤。有机层用盐水洗涤, 干燥 (MgSO₄) 并蒸发至干。所得粗产物经空心 (open) 急骤色谱 (使用DCM/(CH₃OH/NH₃) 9:1) 纯化, 得到40mg纯化的最终化合物1-46 (40%)。

最终化合物3-12的制备



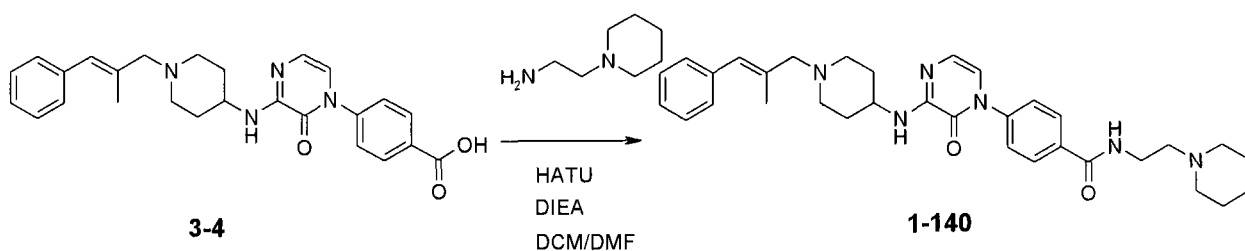
将最终化合物7-1(1 g, 2.93 mmol)、4-溴苯甲酸甲酯(756.7 mg,3.51 mmol)和CuI(11.6 mg, 0.586 mmol)悬浮于1,4--二噁烷(20 ml)中, 并且于室温搅拌1分钟。随后加入N,N'-二甲基-1,2-乙二胺(124 μ l, 1.17 mmol), 搅拌该混合物5分钟。最后加入K₃PO₄(1.24 g, 5.86 mmol), 在密封管中于110℃加热混合物16小时。粗产物经硅藻土过滤, 用DCM洗涤, 真空浓缩溶剂。所得粗产物用H₂O和盐水洗涤, 干燥 (MgSO₄)。减压蒸发溶剂, 通过空心色谱在DCM/(CH₃OH/NH₃) 9.5/0.5中纯化所得粗产品, 得到1.12g最终化合物3-12 (83%)。

最终化合物3-4的制备



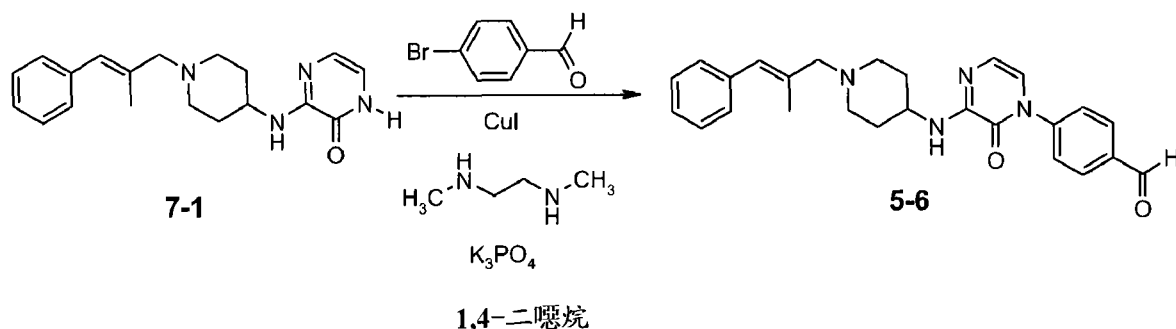
将最终化合物3-12(600 mg, 1.30 mmol)悬浮于CH₃OH (12 ml)中。随后加入LiOH (62.64 mg, 2.61 mmol)和H₂O(2.4 ml), 于室温搅拌16小时。用10% HCl中和反应液, 除去溶剂, 用Et₂O研制产物, 得到578mg纯化的最终化合物3-4 (定量)。

最终化合物1-140的制备



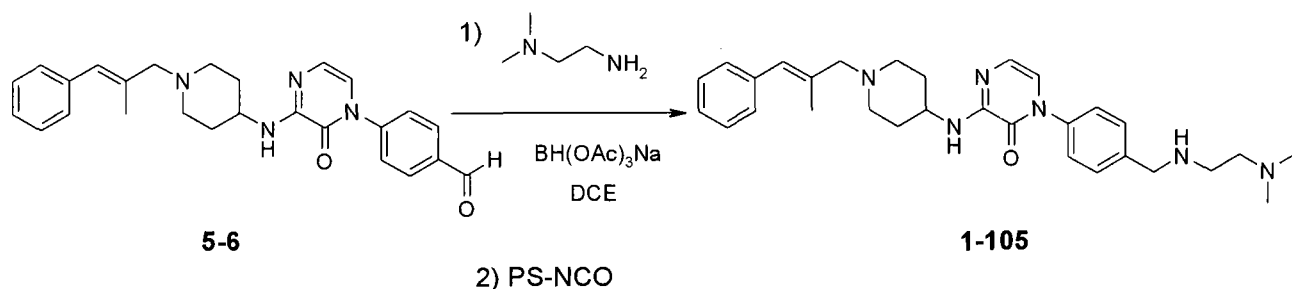
将最终化合物3-4(25 mg, 0.049 mmol)和HATU (22.3 mg, 0.058 mmol)溶于DCM/DMF (2.58 ml, 2:1)中。随后加入1-(2-(2-氯乙基)哌啶)(6.4 μl, 0.045mmol)。于室温反应混合物搅拌16小时。真空除去溶剂。使粗产物溶于DCM中, 用NH₄Cl和盐水洗涤, 然后干燥 (MgSO₄)。减压浓缩溶剂, 所得粗产物经空心色谱 (在SiO₂中使用DCM/(CH₃OH/NH₃) 9.5/0.5) 纯化, 得到16.2mg最终化合物1-140 (60%)。

最终化合物5-6的制备



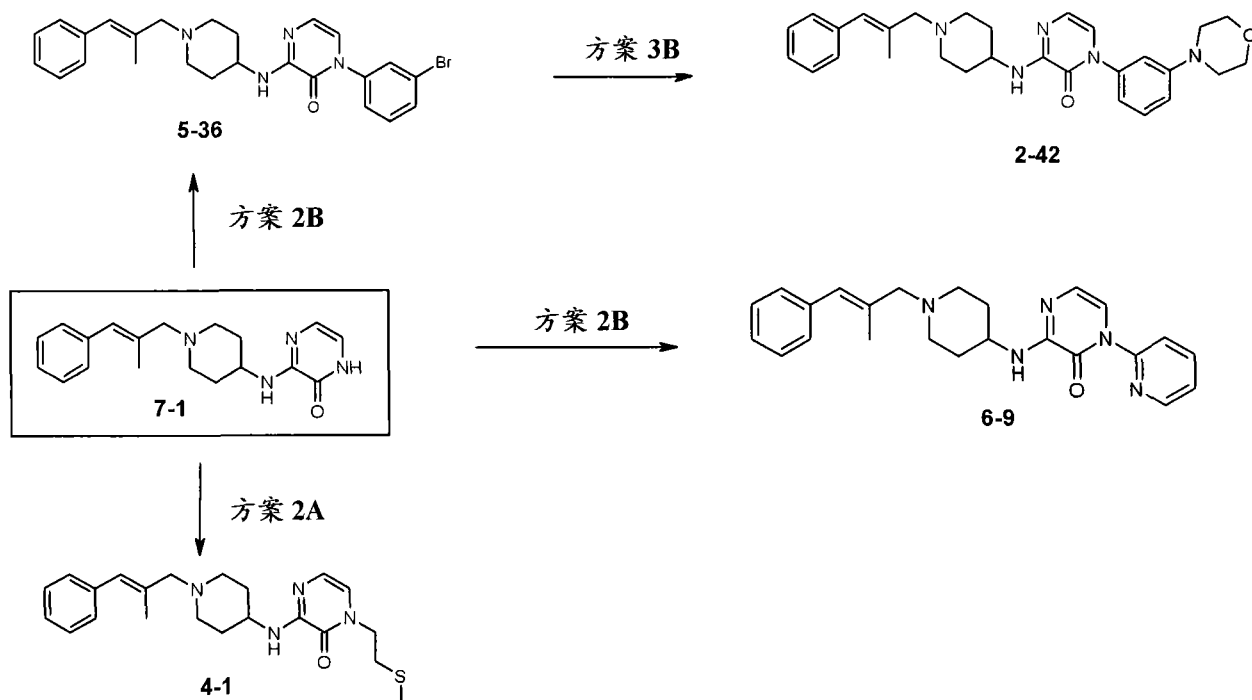
将最终化合物7-1(1g, 2.93 mmol)、4-溴苯甲醛(650 mg, 3.51mmol)和CuI(111mg, 0.586 mmol)悬浮于1,4-二噁烷(20 ml)中。搅拌反应液1分钟, 随后加入N,N'-二甲基-1,2-乙二胺(124 μl, 1.17 mmol), 同时再搅拌5分钟。最后加入K₃PO₄ (1.24g, 5.86 mmol), 在密封管中于110℃加热反应混合物16小时。反应液经硅藻土过滤, 用DCM洗涤, 蒸发溶剂至干。将粗化合物溶于EtOAc中, 用H₂O和盐水洗涤, 干燥 (MgSO₄)。真空浓缩溶剂, 所得粗产物经HPLC纯化, 得到627mg最终化合物5-6 (50%)。

最终化合物1-105的制备

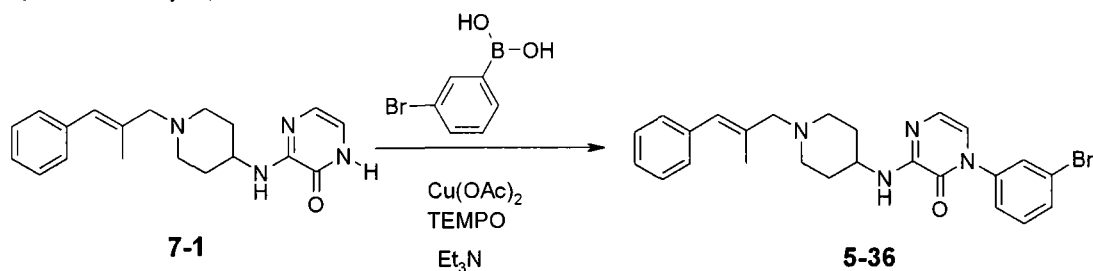


将最终化合物5-6 (25mg, 0.058mmol)、N,N-二甲基乙二胺(8.35 μl , 0.075mmol)和 $\text{BH(OAc)}_3\text{Na}$ (65.7mg, 0.138 mmol)悬浮于DCE (3ml) 中。于室温搅拌反应液16小时。随后加入PS-NCO (78.43 mg, 0.12mmol)。于室温搅拌反应液4h。滤出树脂, 用DCM洗涤, 蒸发溶剂至干, 得到18.8mg最终化合物1-105 (60%)。

B2.方案2概述



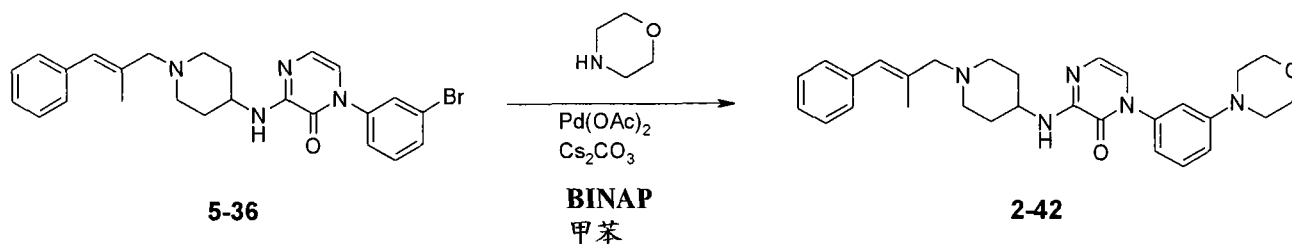
最终化合物5-36的制备



向化合物7-1 (2 g, 6.16 mmol)、3-溴苯基硼酸(2.5 g, 12.32 mmol)和乙酸铜(0.115 g, 0.62 mmol)在DCM (20 ml)中的混合物中加入分子筛 (0.7 g) 和2,2,6,6-四甲基-1-哌啶

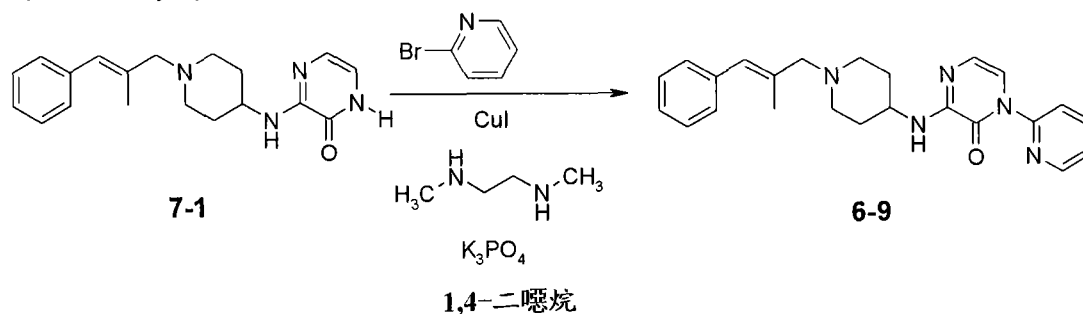
氧(TEMPO, 1.05 g, 6.77 mmol)。最后还在该混合物中加入三乙胺(1.8 ml, 12.5 mmol)并于室温搅拌反应液55小时。滤出粗产物, 减压蒸发溶剂。残渣通过SCX柱(用DCM和甲醇洗脱两次, 最后用饱和MeOH/NH₃洗脱)纯化, 蒸发溶剂后得到2.06g最终化合物5-36 (70%)。

最终化合物2-42的制备



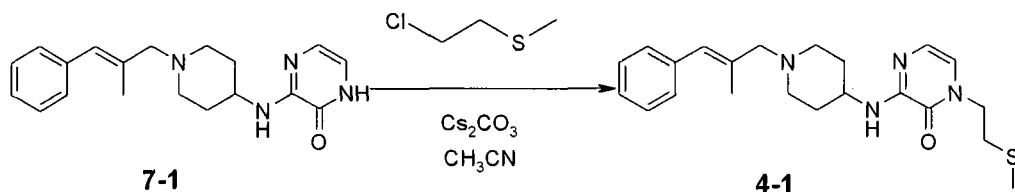
将最终化合物5-36 (22 mg, 0.046 mmol)、吗啉 (4.8 mg, 0.055 mmol)、乙酸钯(1 mg, 0.0025 mmol)、碳酸铯(22 mg, 0.0642 mmol)和BINAP (4.6 mg, 0.0075 mmol)在甲苯 (3 ml) 中的混合物回流下搅拌24小时。用“树脂-异氰酸酯”处理粗产物。通过硅藻土滤出混合物, 减压蒸发溶剂。残渣通过SCX柱(用DCM和甲醇洗脱两次, 最后用饱和MeOH/NH₃洗脱)纯化, 蒸发溶剂后得到10mg最终化合物2-42 (45%)。

最终化合物6-9的制备



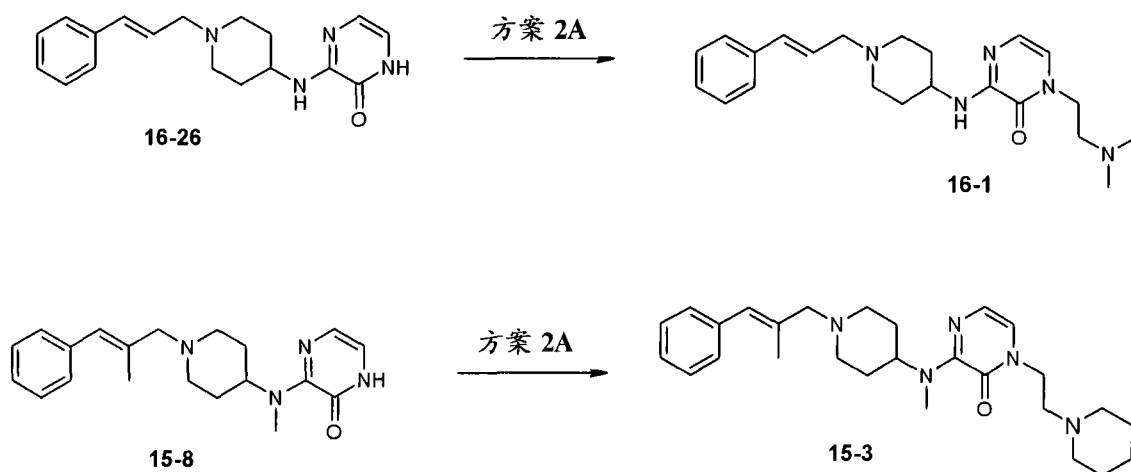
将最终化合物7-1 (0.3 g, 0.92 mmol)、2-溴吡啶(0.1 ml, 1.1 mmol)和CuI(35.2 mg, 0.18 mmol)悬浮于1,4-二噁烷 (5 ml) 中。搅拌反应液1分钟, 随后加入N,N'-二甲基-1,2-乙二胺(35 μ l, 0.37 mmol)同时再搅拌5分钟。最后加入K₃PO₄(0.39 g, 1.85 mmol), 在密封管中于110℃加热反应混合物16小时。用硅藻土过滤反应液, 用DCM洗涤, 蒸发溶剂至干。将粗化合物溶于EtOAc中, 用H₂O和盐水洗涤, 干燥 (MgSO₄)。真空浓缩溶剂, 所得粗产物经空心柱色谱(使用SiO₂, 以DCM/(CH₃OH/NH₃) 9.7/0.3作为洗脱剂)纯化, 得到0.24g最终化合物6-9 (65%)。

最终化合物4-1的制备

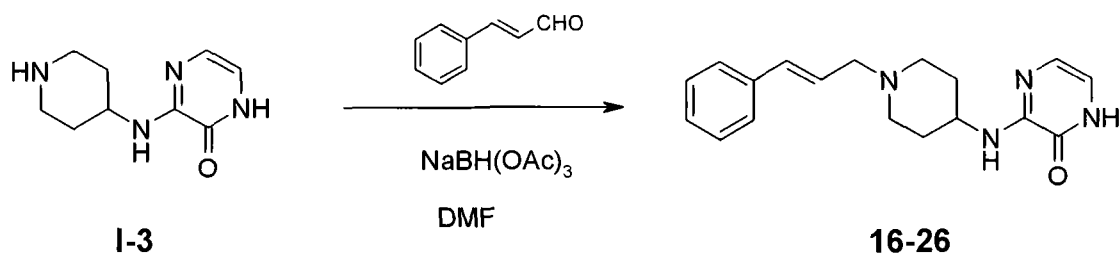


将最终化合物7-1 (50mg, 0.154mmol)、2-氯乙基甲基硫醚 (25.5 mg, 0.231mmol) 和 CS_2CO_3 (0.185 g, 0.54 mmol) 悬浮于 CH_3CN (5 ml) 中。搅拌反应混合物并于 90°C 加热16小时。通过硅藻土滤出混合物，真空浓缩滤液。通过HPLC纯化所得粗产物，得到28mg纯化的最终化合物4-1 (45%)。

B3. 方案3概述

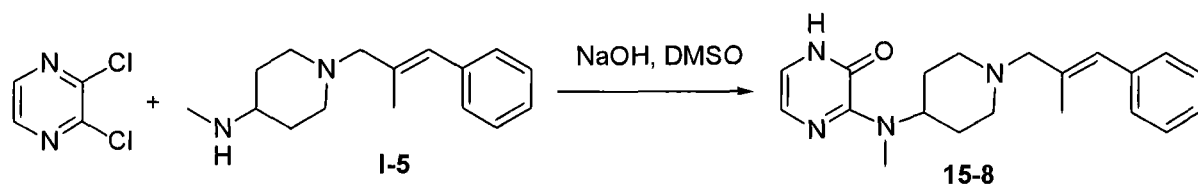


最终化合物16-26的制备



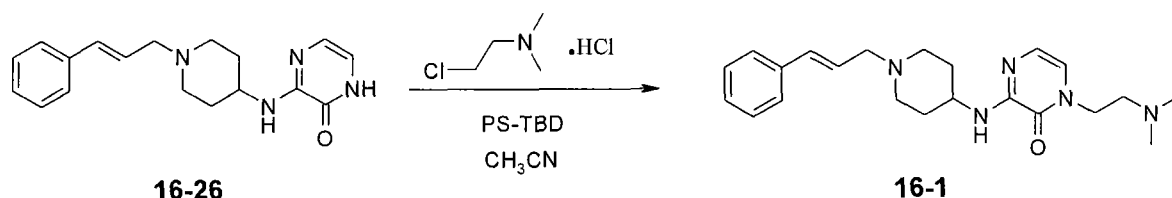
使中间化合物3 (1.5 g, 7.72 mmol) 溶于DMF (30 ml) 中，随后加入反式肉桂醛 (2.04 g, 15.44 mmol) 和 $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (2.45 g, 11.58 mmol)。于室温搅拌反应混合物16小时。真空下除去溶剂，残渣溶于EtOAc中，用 NaHCO_3 和盐水洗涤，经 MgSO_4 干燥。蒸发溶剂至干，通过重结晶 (Et_2O) 纯化产物，得到1.3g所需的最终化合物16-26，为白色固体。收率54%。

最终化合物15-8的制备



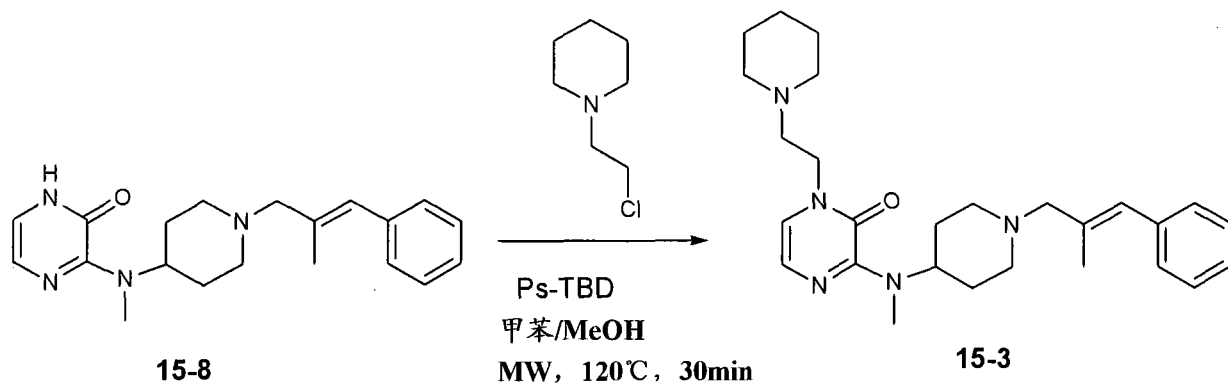
在密封管中于150℃加热2,3-二氯吡嗪(0.78 g, 3.2 mmol)、中间体5 (0.5g, 3.35 mmol)和NaOH (1g, 7.46 mmol)的混合物 4小时。将0.8 ml DMSO/NaOH(4M) 1:1的溶液加入该粗产物中。粗产物于150℃加热5小时。冷却反应液后用水(5ml)处理, 用DCM (3 × 5ml)萃取。蒸发有机相, 残渣用DCM/MeOH 9:1纯化, 得到0.8g (80%)的最终化合物15-8。

最终化合物16-1的制备



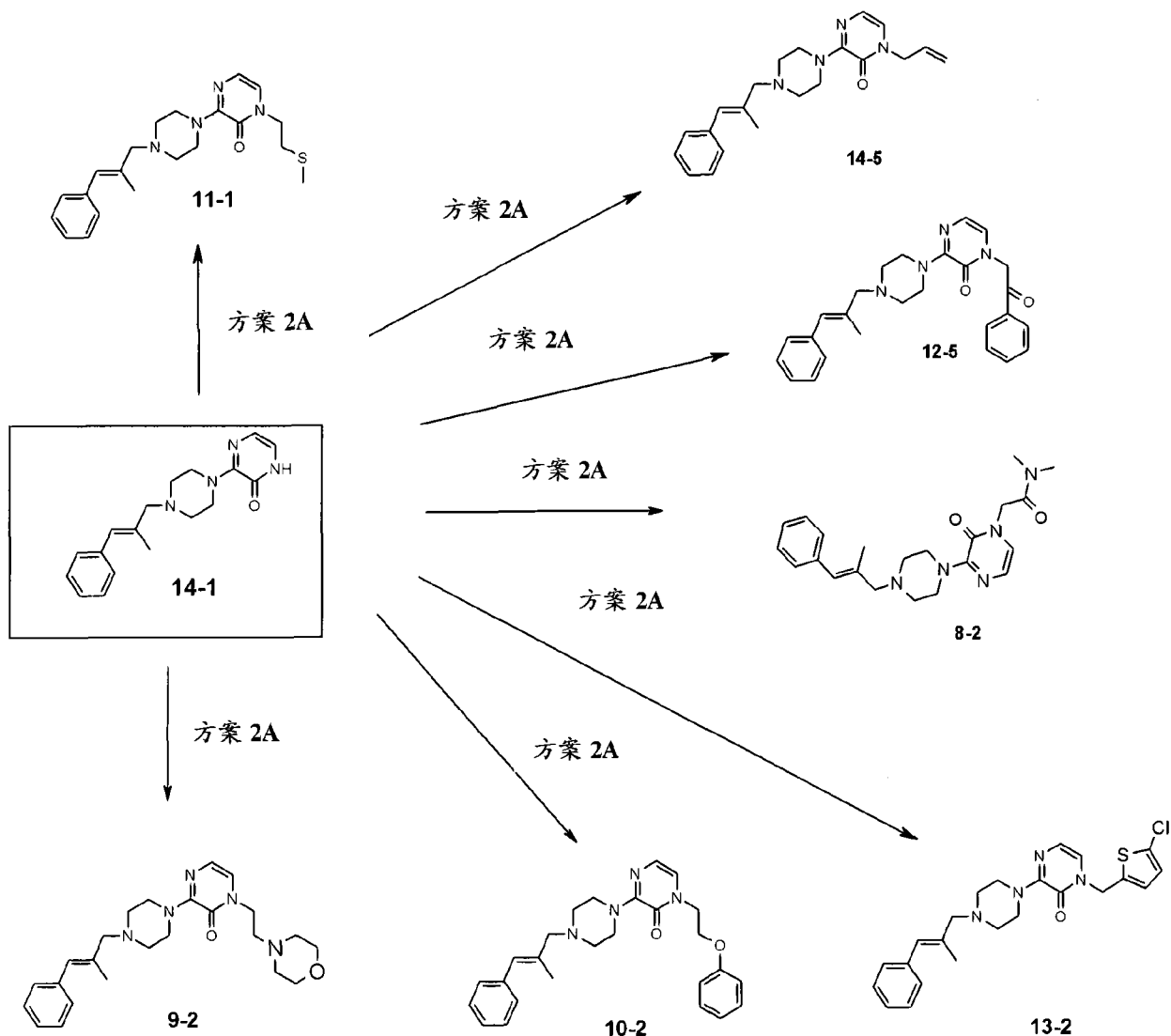
将最终化合物16-26 (23 mg, 0.073 mmol)、二甲氨基氯乙烷盐酸盐(0.22 mmol)和PS-TBD (76 mg, 0.22 mmol)悬浮于CH₃CN (2 ml)中。于120℃微波加热反应液20分钟。滤除树脂, 真空浓缩滤液。通过HPLC纯化所得粗产物, 得到0.024g纯化的最终化合物16-1 (85%)。

最终化合物15-3的制备

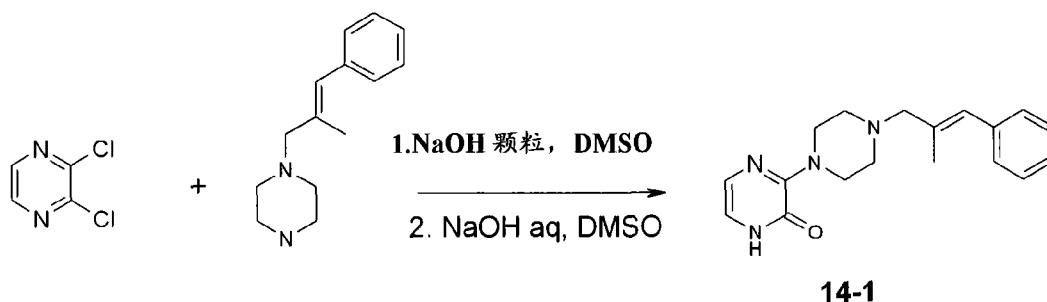


在微波照射下于120℃将最终化合物15-8 (0.025g, 0.06502 mmol)、2-氯乙基哌啶 (0.19 g, 1.3 mmol)、树脂 Ps-TBD (0.070 g, 0.196 mmol)在3 mL甲苯/MeOH 1:1 混合液中的混合物加热30分钟。过滤粗产物, 蒸发有机相至干。残渣用DCM/MeOH 9:1纯化, 得到0.019g (65%)油状最终化合物15-3, 其在Et₂O中析出。

B4.方案4概述



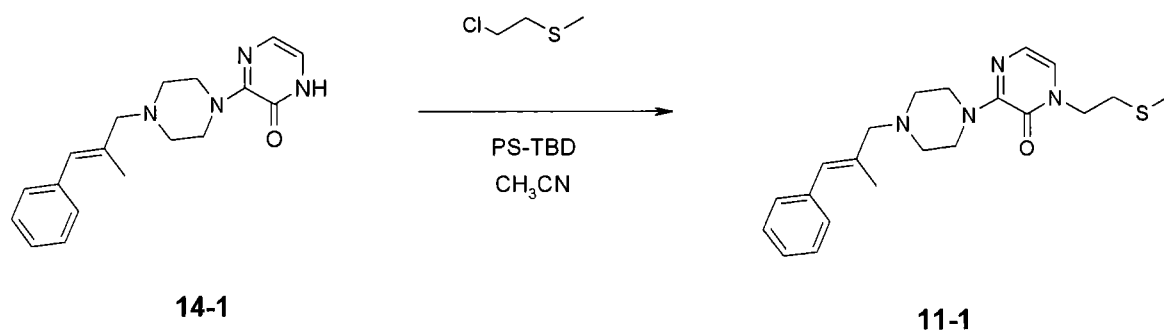
最终化合物14-1的制备



将2,3-二氯吡嗪(448mg, 3mmol)和肉桂基哌嗪(CAS 152960-46-8, 2.9mmol)溶于DMSO (0.400 ml)中。随后加入NaOH颗粒(1 g, 25 mmol)。微波辐照下于150℃搅拌反应液0.5小时。随后加入0.4 ml 4 M NaOH和0.4 ml DMSO, 微波下于150℃再加热0.5小时。使混合物溶于AcOEt中, 用水和盐水洗涤, 用MgSO₄干燥并进行真空蒸发, 得

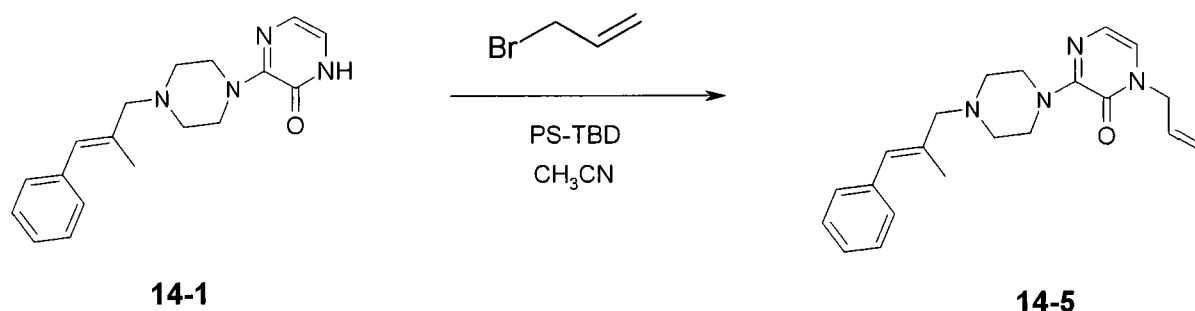
到650mg所需的最终化合物14-1 (70%)。

最终化合物11-1的制备



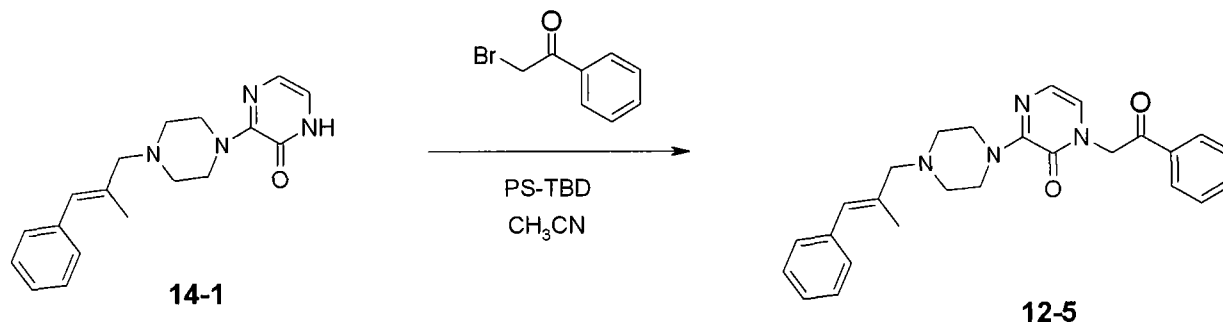
最终化合物 14-1 (31 mg, 0.1mmol)、2-氯乙基甲基硫醚(0.2mmol)和 PS-TBD(100mg, 0.3 mmol)悬浮于CH₃CN (2ml)中。在微波中于120℃加热反应液20分钟。滤出树脂，真空浓缩滤液。通过HPLC纯化所得粗产物，得到0.015g纯化的最终化合物11-1 (40%)。

最终化合物14-5的制备



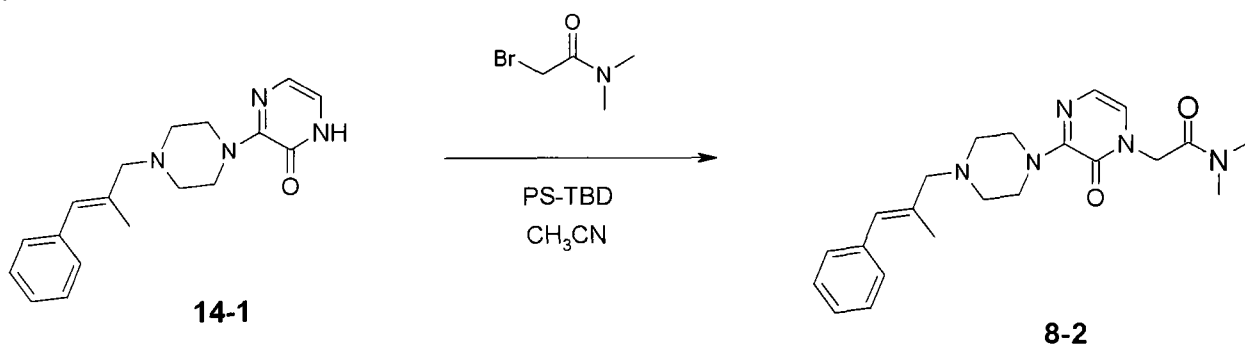
将最终化合物14-1 (31 mg, 0.1mmol)、烯丙基溴(0.2mmol)和PS-TBD(100mg, 0.3 mmol)悬浮于CH₃CN (2ml)中。微波下于120℃加热反应液20分钟。滤出树脂，真空浓缩滤液。通过HPLC纯化所得粗产物，得到0.028g纯化的最终化合物14-5 (80%)。

最终化合物12-5的制备



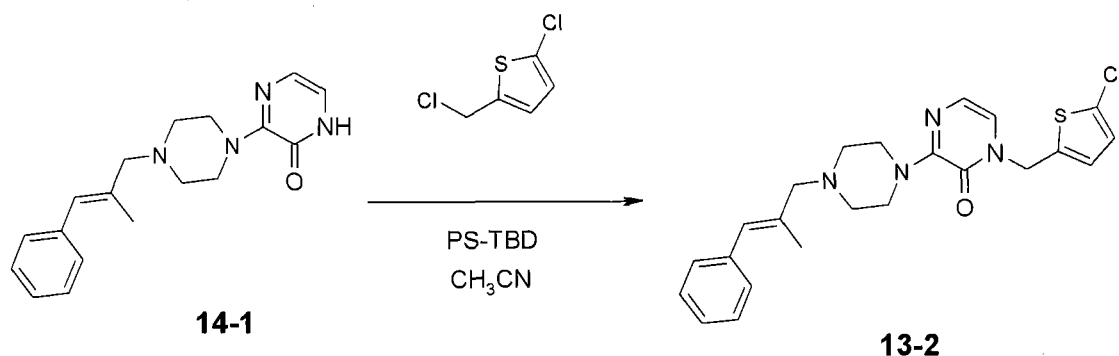
将化合物 14-1 (31 mg, 0.1mmol)、溴代苯乙酮(0.2mmol)和 PS-TBD(100mg, 0.3mmol)悬浮于CH₃CN(2ml)中。微波下于120℃加热反应液20分钟。滤出树脂，真空浓缩滤液。通过HPLC纯化所得粗产物，得到0.032g纯化的最终化合物12-5 (75%)。

最终化合物8-2的制备



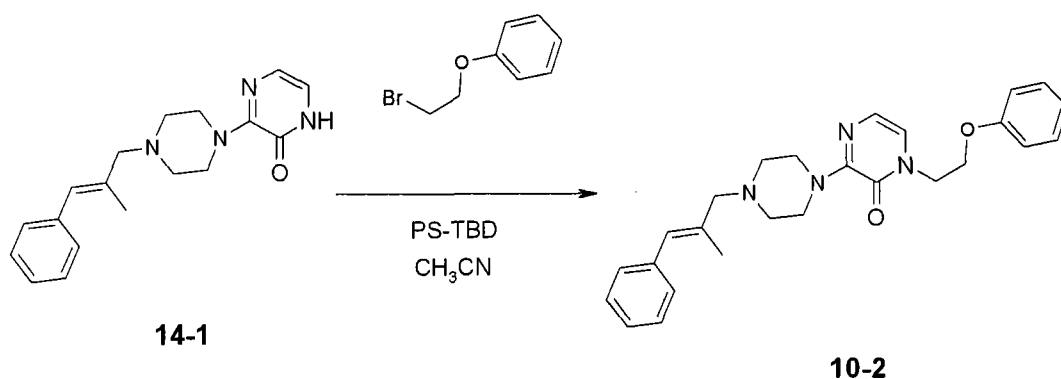
将化合物14-1 (31 mg, 0.1mmol)、2-溴- N,N-二甲基乙酰胺 (0.2mmol)和PS-TBD(100mg, 0.3mmol)悬浮于CH₃CN (2ml)中。微波下于120℃加热反应液20分钟。滤出树脂，真空浓缩滤液。通过HPLC纯化所得粗产物，得到0.033g纯化的最终化合物8-2 (85%)。

最终化合物13-2的制备



将化合物14-1 (31mg, 0.1mmol)、2-氯-5-(氯甲基)噻吩(0.2mmol)和PS-TBD(100mg, 0.3mmol)悬浮于CH₃CN (2ml)中。微波下于120℃加热反应液20分钟。滤出树脂，真空浓缩滤液。通过HPLC纯化所得粗产物，得到0.029g纯化的最终化合物13-2 (65%)。

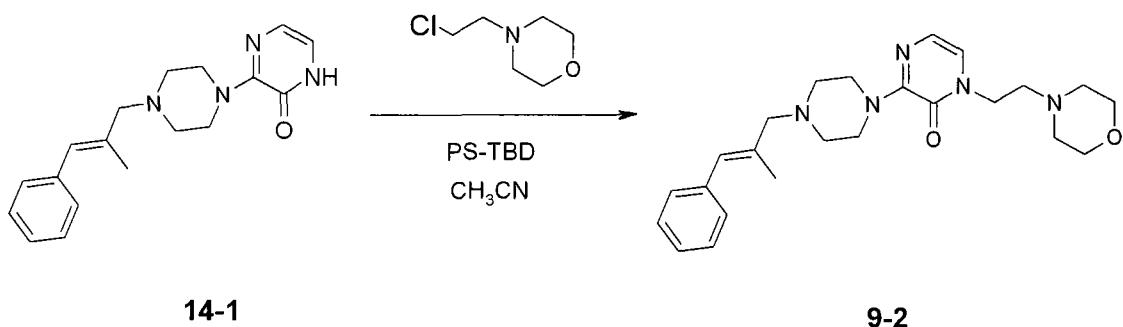
最终化合物10-2的制备



将化合物14-1 (31 mg, 0.1mmol)、β-溴苯乙醚(0.2mmol)和PS-TBD(100mg, 0.3mmol) 悬浮于CH₃CN (2ml)中。微波下于120℃加热反应液20分钟。滤出树脂，真

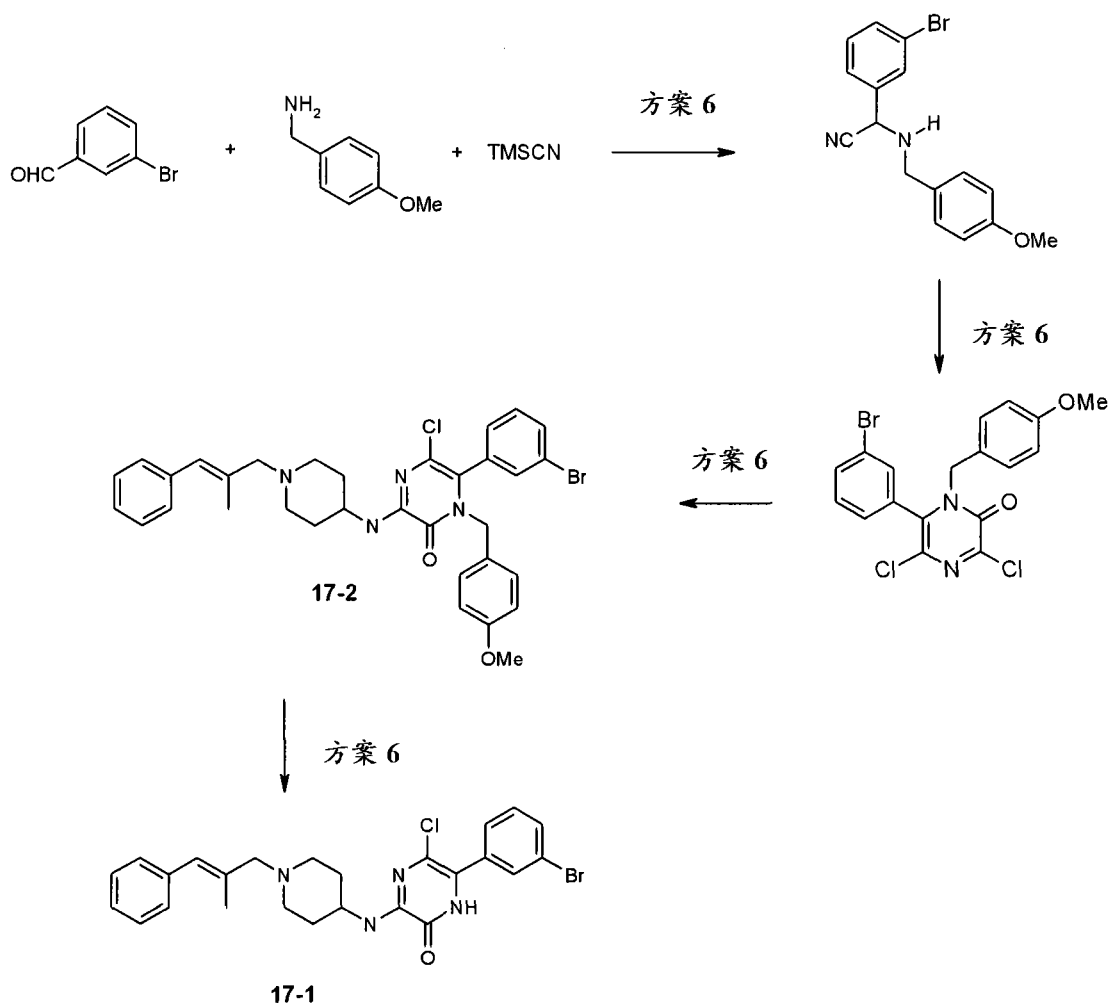
空浓缩滤液。通过HPLC纯化所得粗产物,得到0.024g纯化的最终化合物10-2 (55%)。

最终化合物9-2的制备

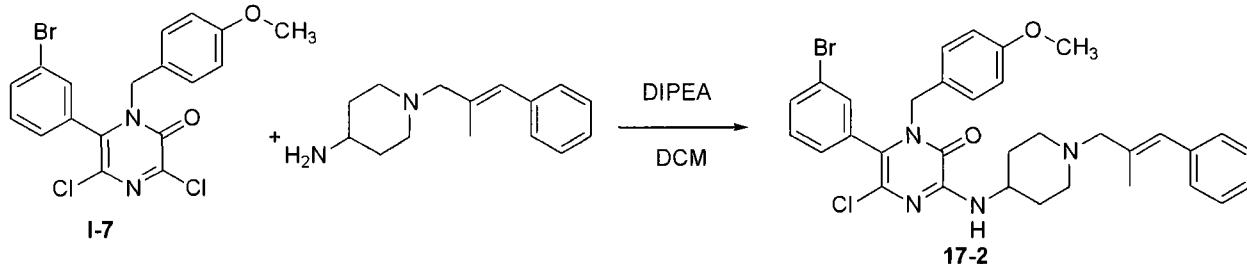


将化合物14-1 (31 mg, 0.1mmol)、4-(2-氯乙基)吗啉盐酸盐(0.2mmol)和PS-TBD(100mg, 0.3mmol)悬浮于CH₃CN (2ml)中。微波下于120℃加热反应液20分钟。滤出树脂,真空浓缩滤液。通过HPLC纯化所得粗产物,得到0.021g纯化的最终化合物9-2 (50%)。

B5.方案5概述

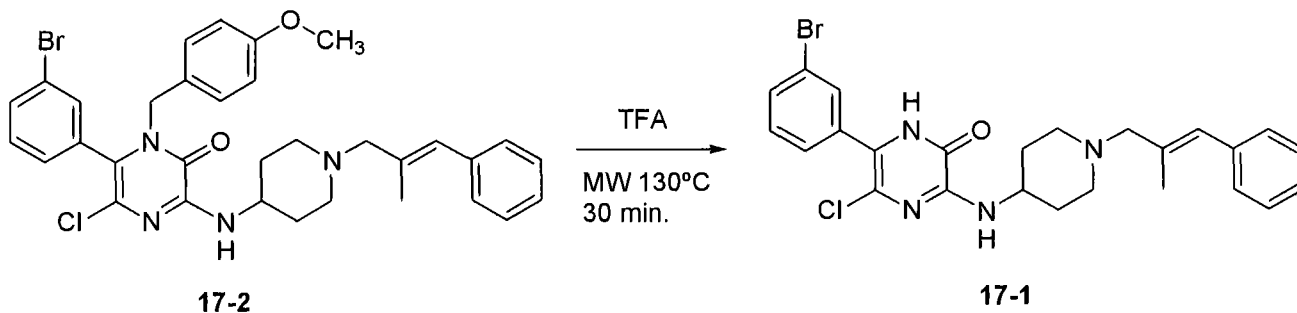


最终化合物17-2的制备



向中间化合物7 (1 g, 2.27 mmol)和4-氨基-1-(2-甲基-肉桂基)哌啶(0.57 g, 2.49 mmol) 在DCE (30 mL)中的混合物中加入DIPEA (0.46 g, 4.6 mmol)。于室温搅拌反应液20天。蒸发粗产物至干，经柱色谱 (DCM/MeOH 9:1) 纯化，得到0.45g黄色油状的最终化合物17-2 (30%)。

最终化合物17-1的制备

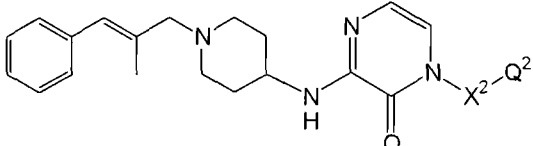
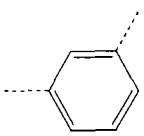
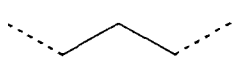
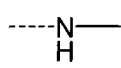
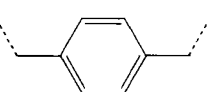
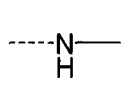
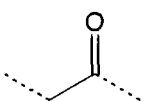
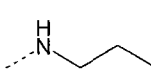
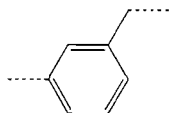
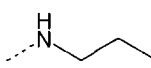
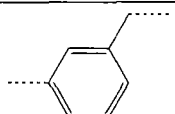
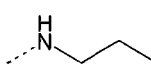
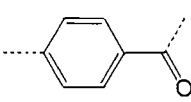
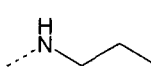
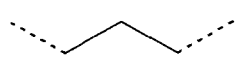
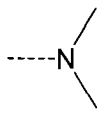
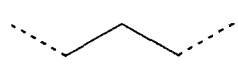
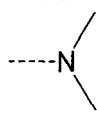
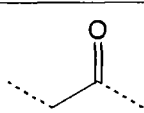
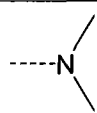


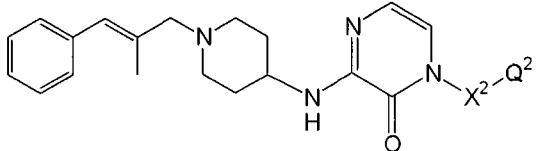
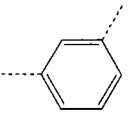
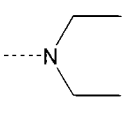
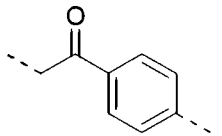
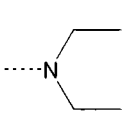
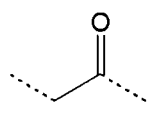
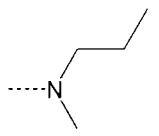
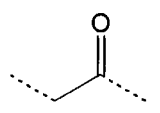
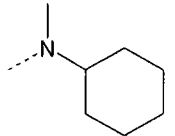
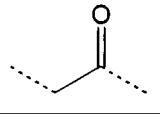
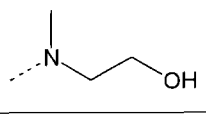
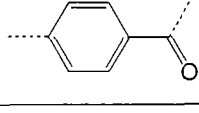
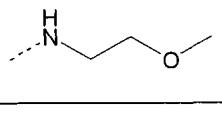
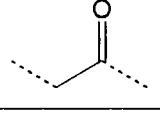
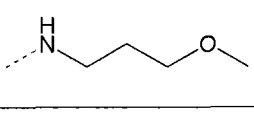
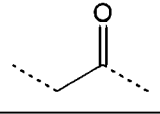
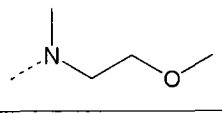
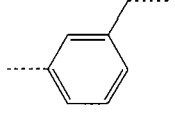
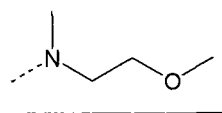
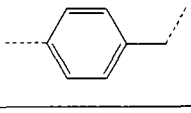
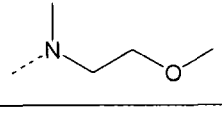
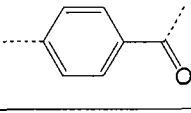
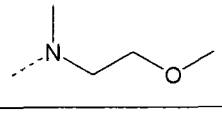
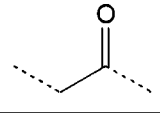
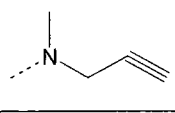
将最终化合物17-2 (0.02 g, 0.0315 mmol) 的TFA (1 mL)溶液在微波照射下于130℃加热30分钟。蒸发TFA至干，通过柱色谱 (DCM/MeOH 9:1) 纯化粗产物，得到10mg油状最终化合物17-1 (63%)。

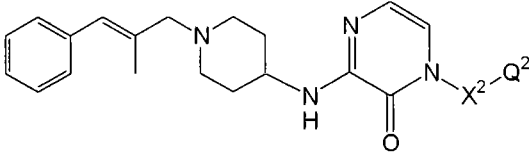
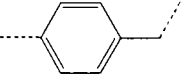
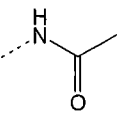
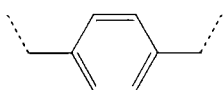
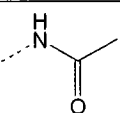
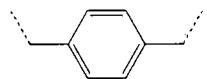
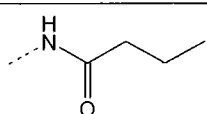
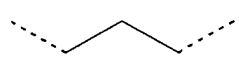
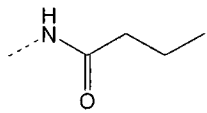
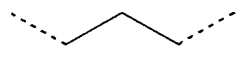
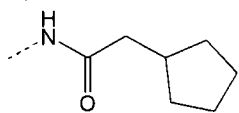
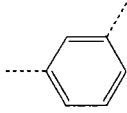
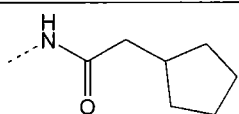
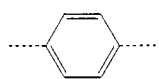
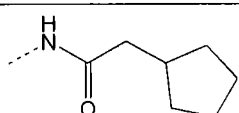
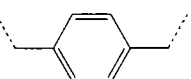
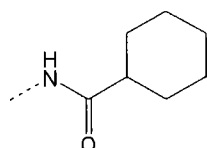
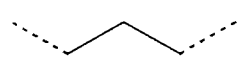
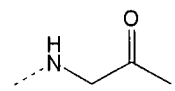
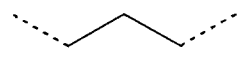
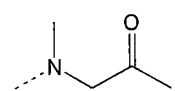
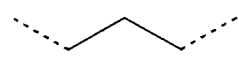
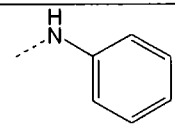
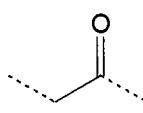
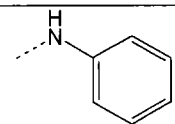
是根据上述实施例、方案和步骤制备下列化合物。

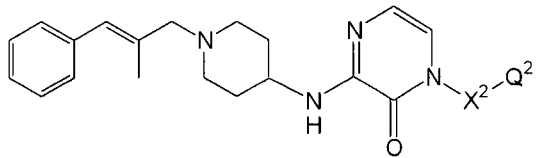
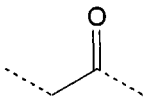
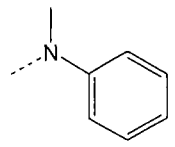
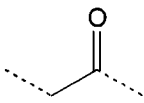
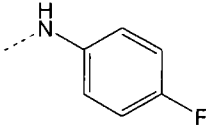
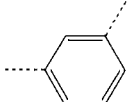
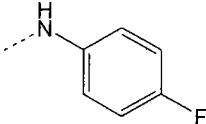
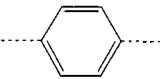
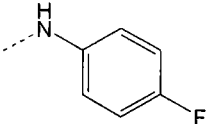
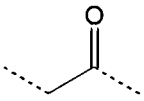
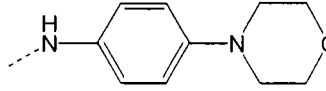
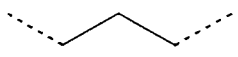
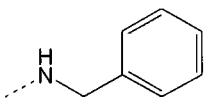
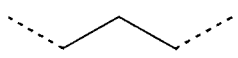
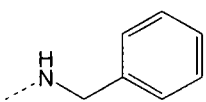
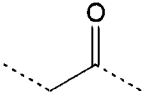
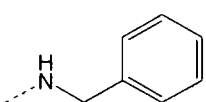
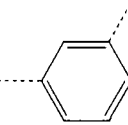
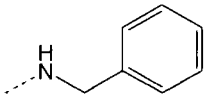
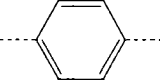
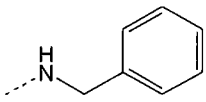
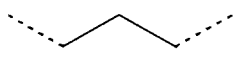
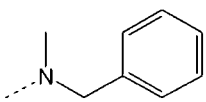
表1: 其中Q为式 $-NR_1R_2$ 的部分的化合物 (具有氨基-哌啶基-连接基) 列表

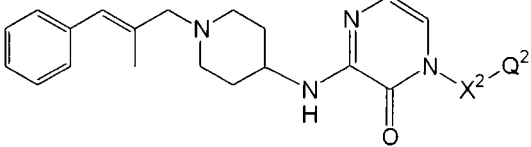
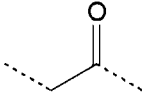
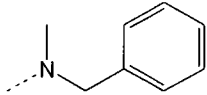
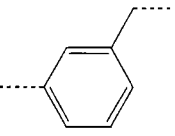
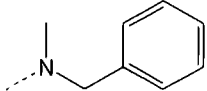
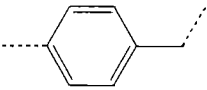
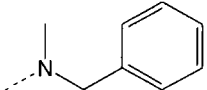
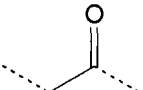
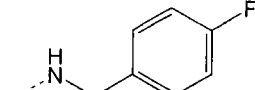
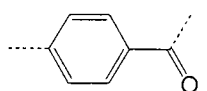
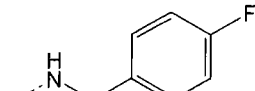
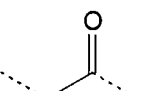
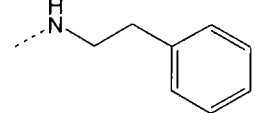
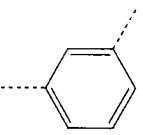
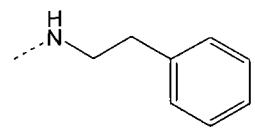
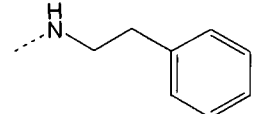
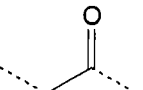
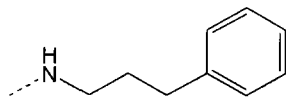
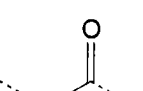
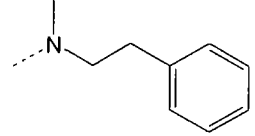
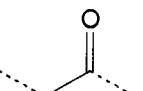
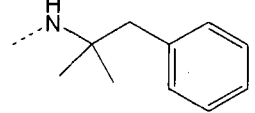
合物编号	方案	--X ² --	--Q ²
1-1	5A		-NH ₂
1-2	5A		-NH ₂
1-3	4		-NH ₂

			
合物编号	方案	--X²--	--Q²
1-4	5A		-NH₂
1-5	5A		-NH₂
1-6	5A		-NH₂
1-7	5A		-NH₂
1-8	5E		
1-9	5E		
1-10	4		
1-11	3A		
1-12	3A		
1-13	4		
1-14	2A		
1-15	2A		
1-16	2A		

			
合物编号	方案	--X²--	--Q²
1-17	3B		
1-18	2A		
1-19	4		
1-20	4		
1-21	4		
1-22	4		
1-23	4		
1-24	4		
1-25	3A		
1-26	3A		
1-27	4		
1-28	4		

			
合物编号	方案	--X²--	--Q²
1-29	5B		
1-30	5B		
1-31	5B		
1-32	5B		
1-33	5B		
1-34	5B		
1-35	5B		
1-36	5B		
1-37	5E		
1-38	5E		
1-39	2A		
1-40	4		

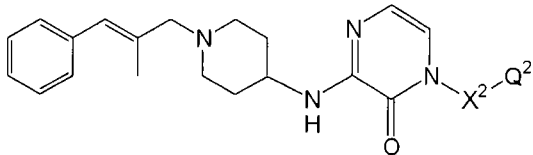
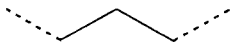
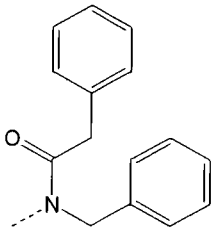
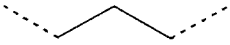
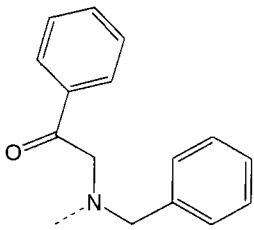
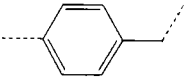
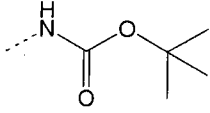
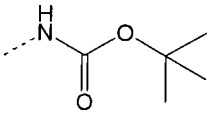
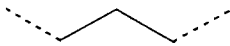
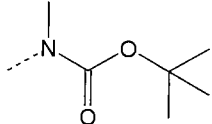
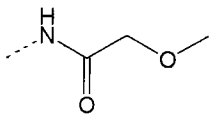
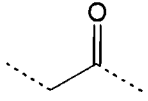
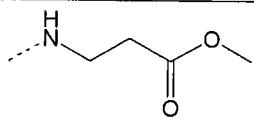
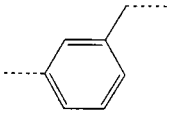
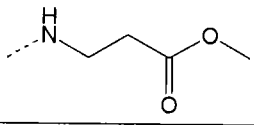
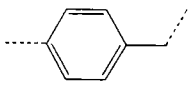
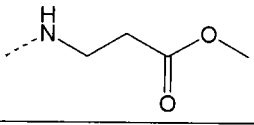
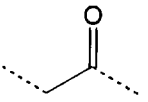
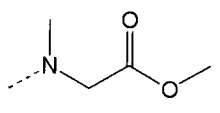
			
合物编号	方案	--X²--	--Q²
1-41	4		
1-42	4		
1-43	3B		
1-44	3B		
1-45	4		
1-46	5E		
1-47	5E		
1-48	4		
1-49	3B		
1-50	3B		
1-51	5E		

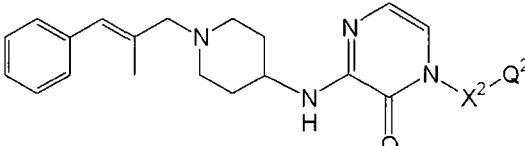
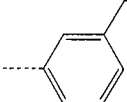
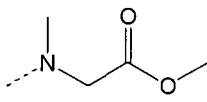
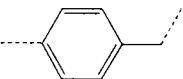
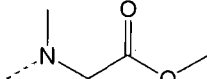
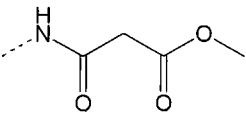
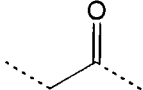
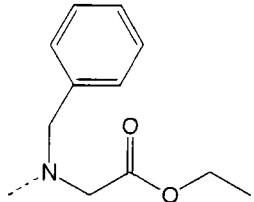
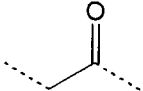
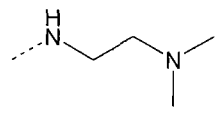
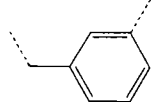
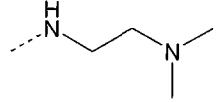
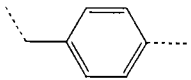
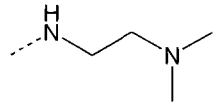
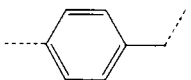
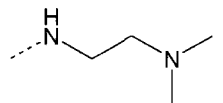
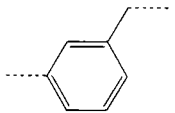
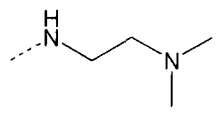
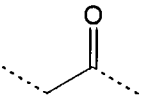
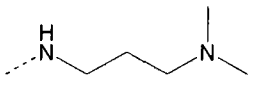
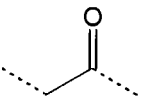
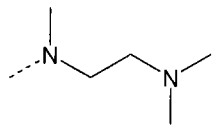
			
合物编号	方案	-X²-	-Q²
1-52	4		
1-53	3A		
1-54	3A		
1-55	4		
1-56	4		
1-57	4		
1-58	3B		
1-59	3B		
1-60	4		
1-61	4		
1-62	4		

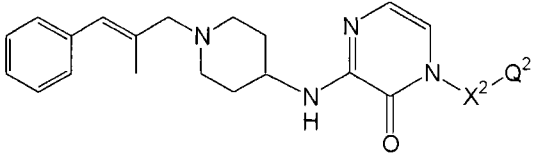
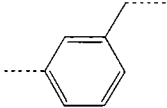
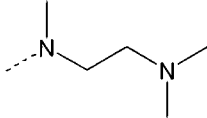
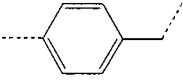
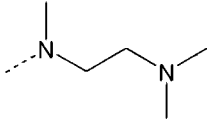
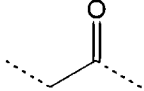
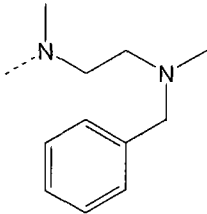
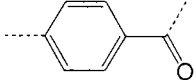
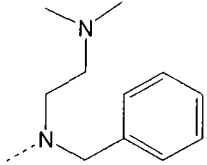
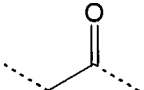
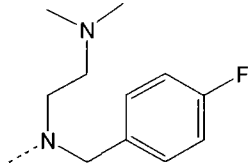
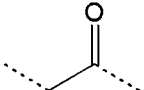
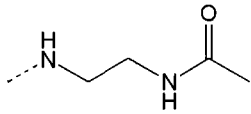
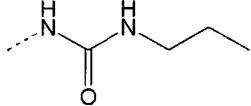
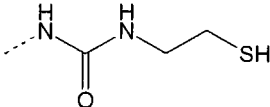
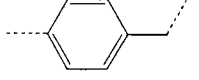
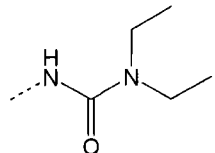
合物编号	方案	--X²--	--Q²
1-63	4		
1-64	4		
1-65	4		
1-66	4		
1-67	4		
1-68	4		
1-69	4		
1-70	3B		
1-71	5E		

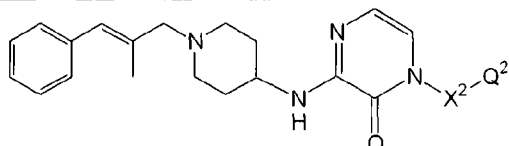
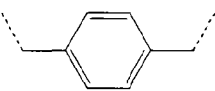
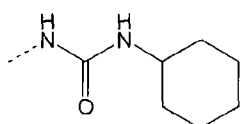
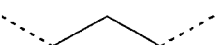
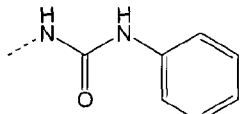
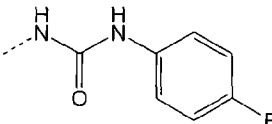
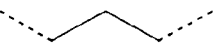
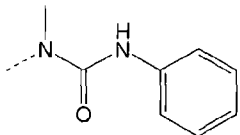
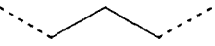
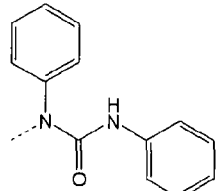
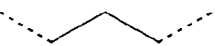
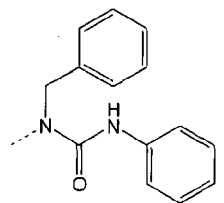
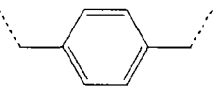
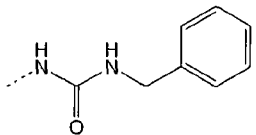
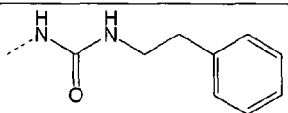
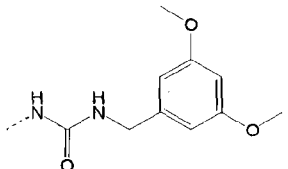
合物编号	方案	--X²--	--Q²
1-72	5B		
1-73	5B		
1-74	5B		
1-75	5B		
1-76	5B		
1-77	5B		
1-78	5B		
1-79	5B		
1-80	5B		

合物编号	方案	--X²--	--Q²
1-81	5B		
1-82	5B		
1-83	4		
1-84	5E		
1-85	5B		
1-86	5B		
1-87	5B		
1-88	5B		

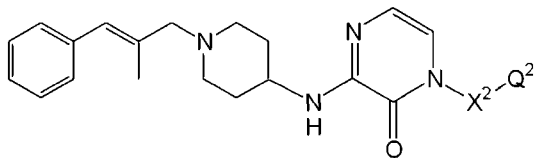
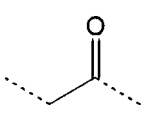
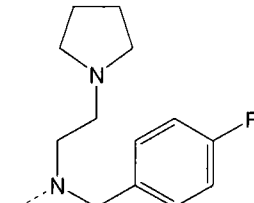
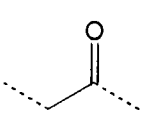
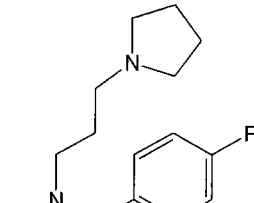
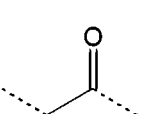
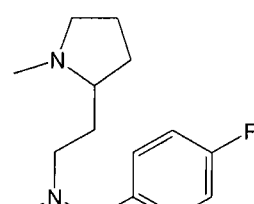
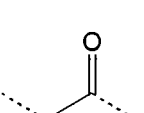
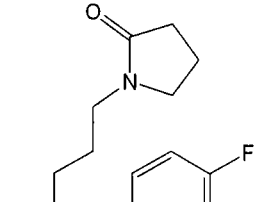
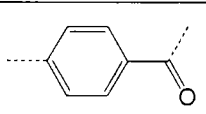
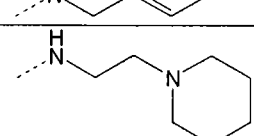
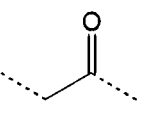
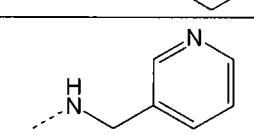
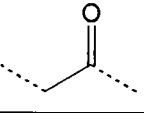
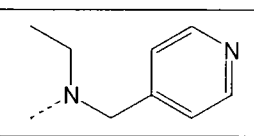
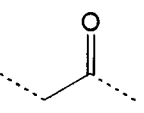
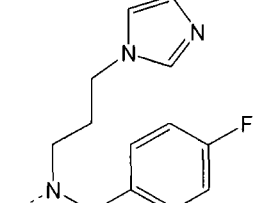
			
合物编号	方案	--X ² --	--Q ²
1-89	5B		
1-90	5E		
1-91	2B		
1-172	2B		
1-92	2A		
1-93	5B		
1-94	4		
1-95	3A		
1-96	3A		
1-97	4		

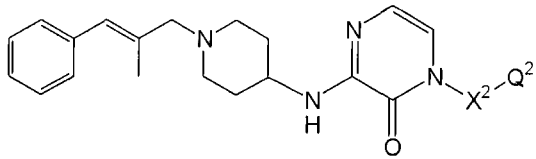
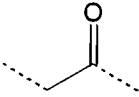
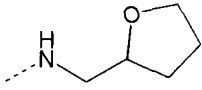
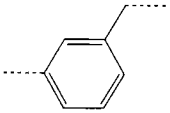
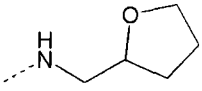
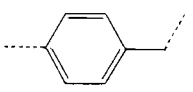
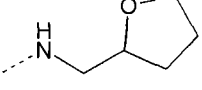
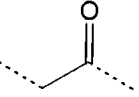
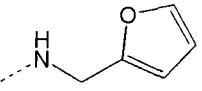
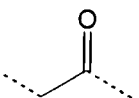
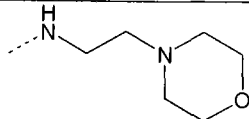
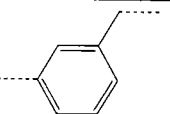
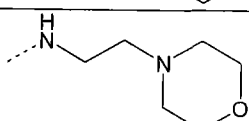
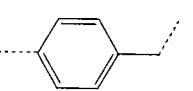
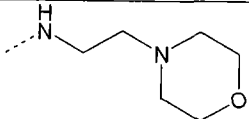
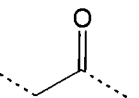
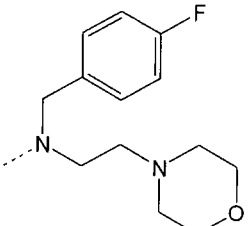
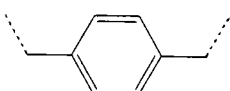
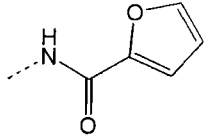
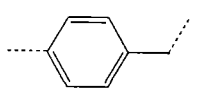
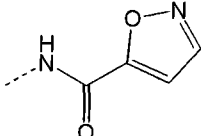
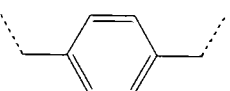
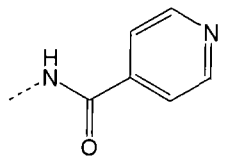
			
合物编号	方案	--X²--	--Q²
1-98	5E		
1-99	5E		
1-100	5B		
1-101	4		
1-102	4		
1-103	3B		
1-104	3B		
1-105	3A		
1-106	3A		
1-107	4		
1-108	4		

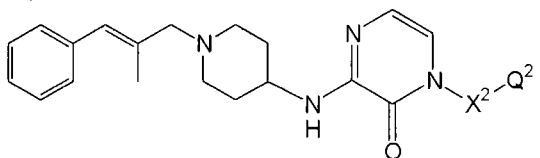
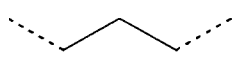
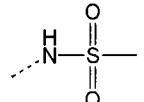
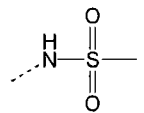
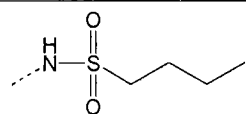
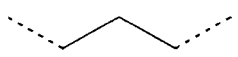
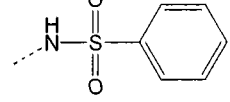
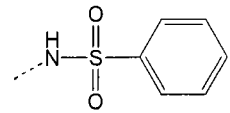
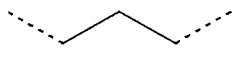
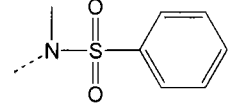
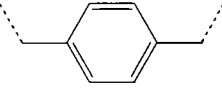
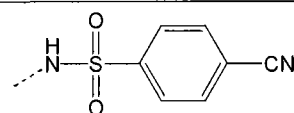
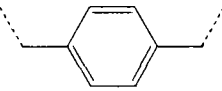
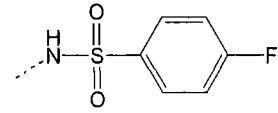
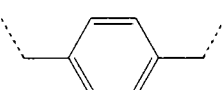
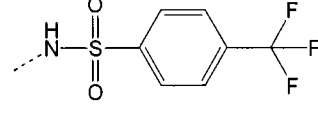
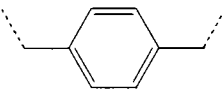
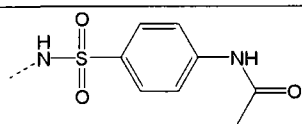
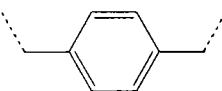
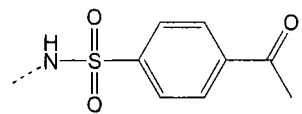
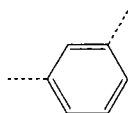
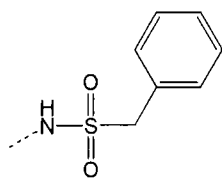
			
合物编号	方案	--X ² --	--Q ²
1-109	3A		
1-110	3A		
1-111	4		
1-112	4		
1-113	4		
1-114	4		
1-115	5D		
1-116	5D		
1-117	5D		

			
合物编号	方案	--X ² --	--Q ²
1-118	5D		
1-119	5D		
1-120	5D		
1-121	5D		
1-122	5D		
1-123	5D		
1-124	5D		
1-125	5D		
1-126	5D		

合物编号	方案	--X²--	--Q²
1-127	3A		
1-128	3A		
1-129	4		
1-130	3A		
1-131	3A		
1-132	4		
1-133	3A		
1-134	4		
1-135	4		

			
合物编号	方案	--X²--	--Q²
1-136	4		
1-137	4		
1-138	4		
1-139	4		
1-140	4		
1-141	4		
1-142	4		
1-143	4		

			
合物编号	方案	--X²--	--Q²
1-144	4		
1-145	3A		
1-146	3A		
1-147	4		
1-148	4		
1-149	3A		
1-150	3A		
1-151	4		
1-152	5B		
1-153	5B		
1-154	5B		

			
合物编号	方案	--X ² --	--Q ²
1-155	5C		
1-156	5C		
1-157	5C		
1-158	5C		
1-159	5C		
1-160	5C		
1-161	5C		
1-162	5C		
1-163	5C		
1-164	5C		
1-165	5C		
1-166	5C		

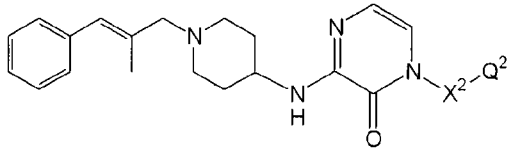
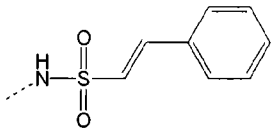
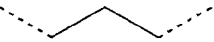
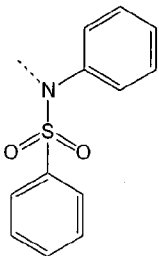
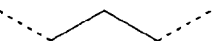
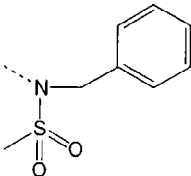
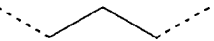
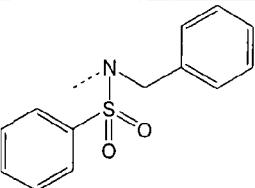
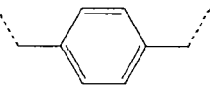
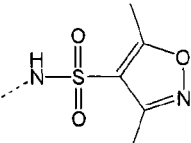
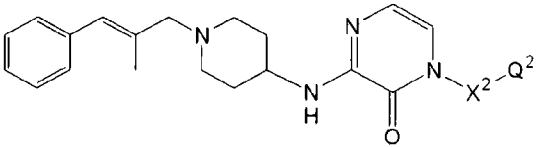
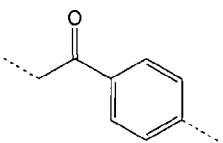
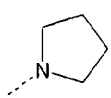
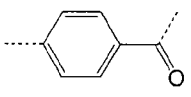
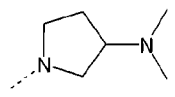
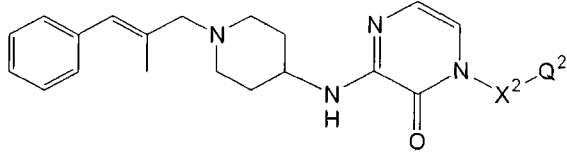
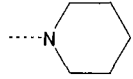
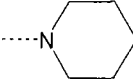
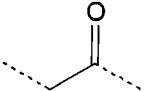
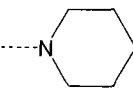
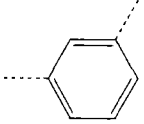
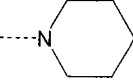
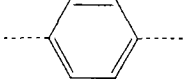
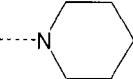
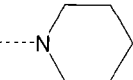
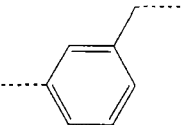
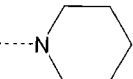
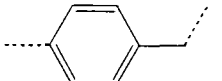
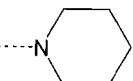
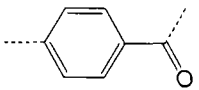
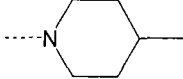
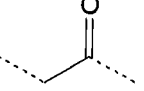
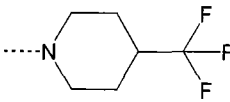
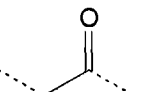
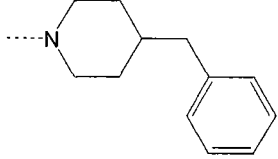
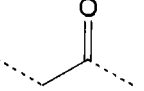
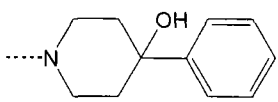
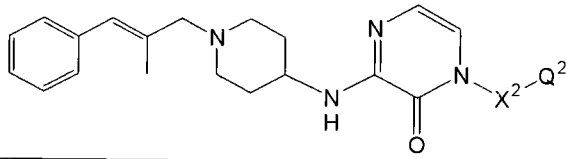
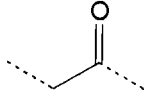
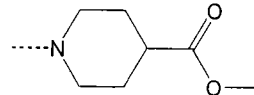
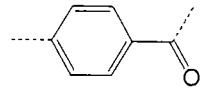
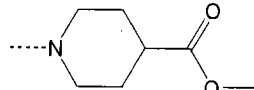
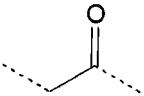
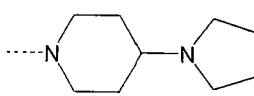
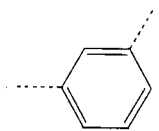
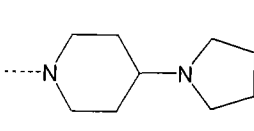
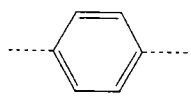
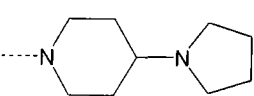
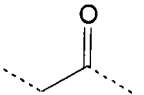
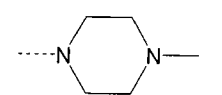
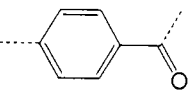
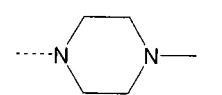
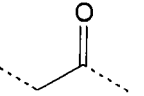
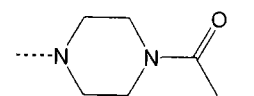
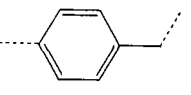
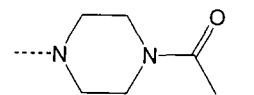
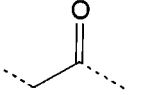
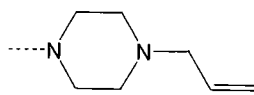
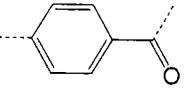
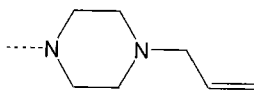
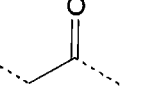
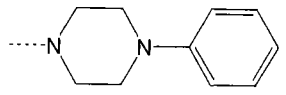
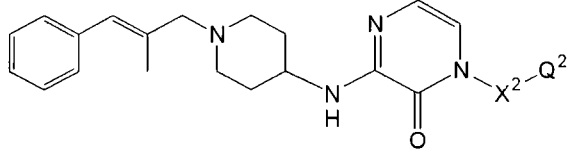
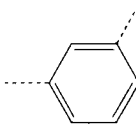
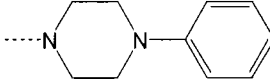
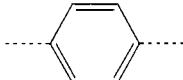
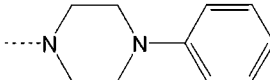
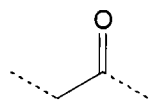
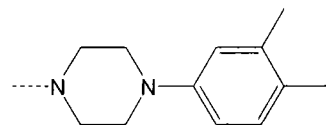
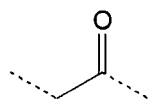
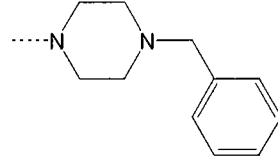
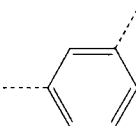
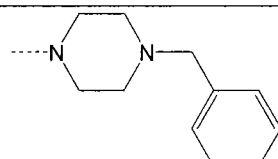
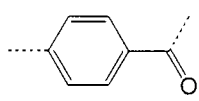
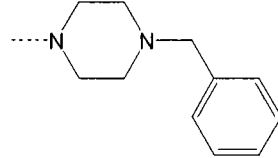
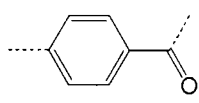
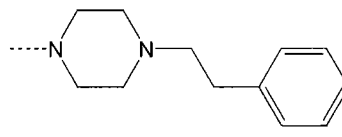
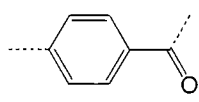
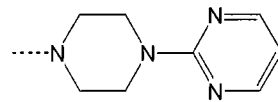
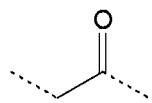
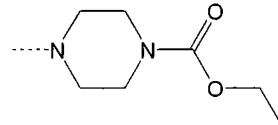
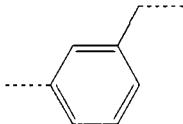
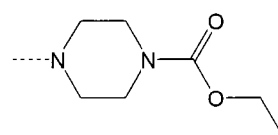
			
化合物编号	方案	--X ² --	--Q ²
1-167	5C		
1-168	5C		
1-169	5C		
1-170	5C		
1-171	5C		

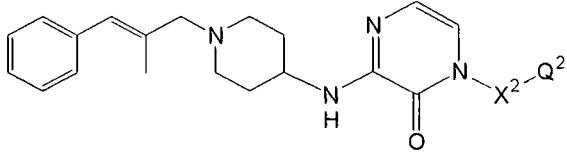
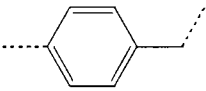
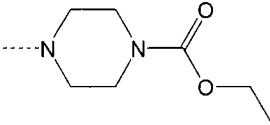
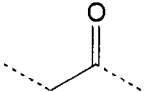
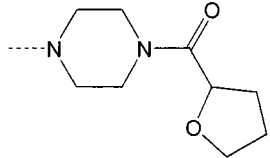
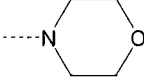
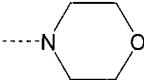
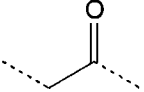
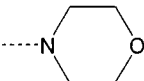
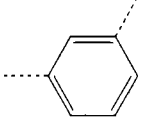
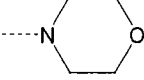
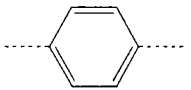
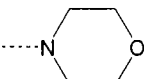
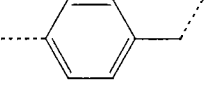
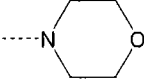
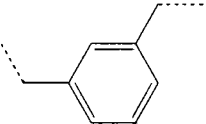
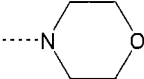
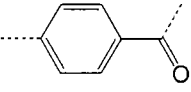
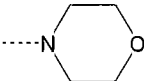
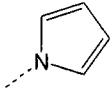
表2: 其中Q为式 -Pir的部分的化合物 (具有氨基-嘧啶基-连接基) 列表。

			
化合物编号	方案	--X ² --	--Q ²
2-1	2A		
2-2	4		

			
化合物编号	方案	--X²--	--Q²
2-3	2A		
2-4	2A		
2-5	4		
2-6	3B		
2-7	3B		
2-8	3B		
2-9	3A		
2-10	3A		
2-11	4		
2-12	4		
2-13	4		
2-14	4		

			
化合物编号	方案	--X²--	--Q²
2-15	4		
2-16	4		
2-17	4		
2-18	3B		
2-19	3B		
2-20	4		
2-21	4		
2-22	4		
2-23	3A		
2-24	4		
2-25	4		
2-26	4		

			
化合物编号	方案	--X²--	--Q²
2-27	3B		
2-28	3B		
2-29	4		
2-30	4		
2-31	3B		
2-32	4		
2-33	4		
2-34	4		
2-35	4		
2-36	3A		

			
化合物编号	方案	--X²--	--Q²
2-37	3A		
2-38	4		
2-39	2A		
2-40	2A		
2-41	4		
2-42	3B		
2-43	3B		
2-44	3A		
2-45	3A		
2-46	4		
2-47	2A		

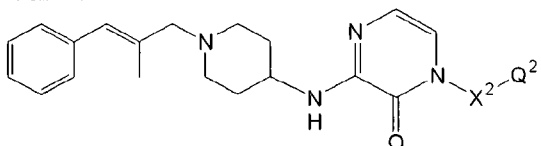
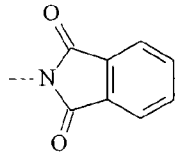
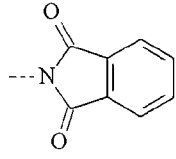
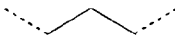
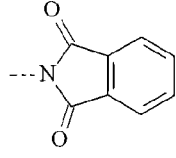
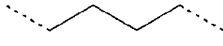
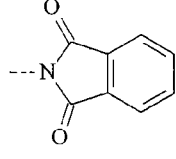
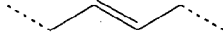
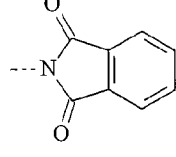
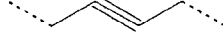
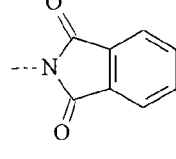
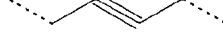
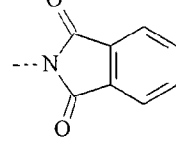
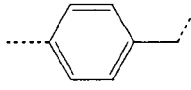
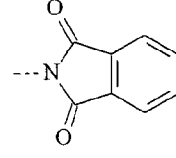
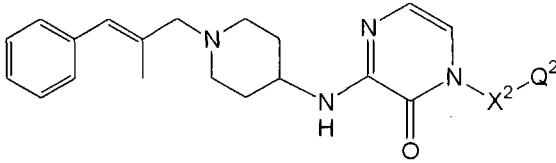
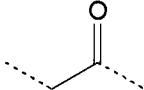
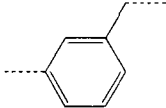
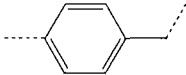
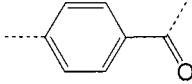
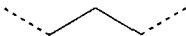
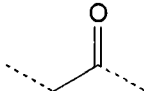
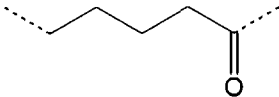
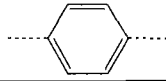
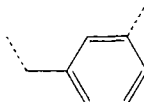
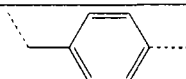
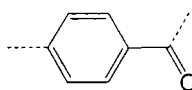
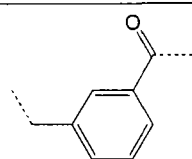
			
化合物编号	方案	--X²--	--Q²
2-48	2A	--CH₂--	
2-49	2A		
2-50	2A		
2-51	2A		
2-52	2A		
2-53	2A		
2-54	2A		
2-55	2B		

表3: 其中Q为式 -OR的部分的化合物 (具有氨基-哌啶基-连接基) 列表。

			
化合物编号	方案	--X ² --	--Q ²
3-1	4		--OH
3-2	2B		--OH
3-3	2B		--OH
3-4	4		--OH
3-5	2A		--OCH ₃
3-6	2A		--OCH ₃
3-7	2A		--OCH ₃
3-8	2A		--OCH ₃
3-9	2B		--OCH ₃
3-10	2A		--OCH ₃
3-11	2A		--OCH ₃
3-12	2B		--OCH ₃
3-13	2A		--OCH ₃

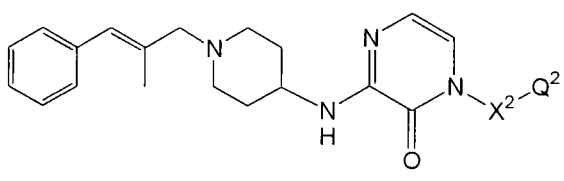
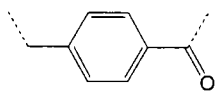
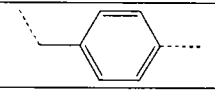
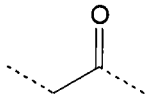
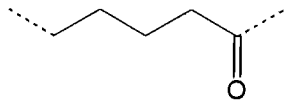
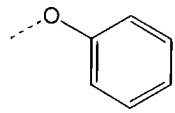
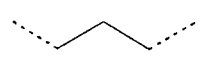
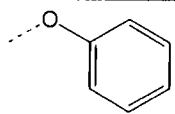
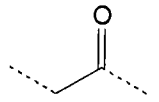
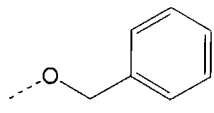
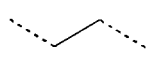
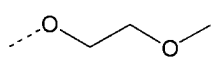
			
化合物编号	方案	--X²--	--Q²
3-14	2A		--OCH ₃
3-15	2A		--OCF ₃
3-16	2A		--OCH ₂ CH ₃
3-17	2A		--OCH ₂ CH ₃
3-18	2A		
3-19	2A		
3-20	2A		
3-21	2A		

表4: 其中Q为式 -SR或-SO₂R的部分的化合物 (具有氨基-哌啶基-连接基) 列表。

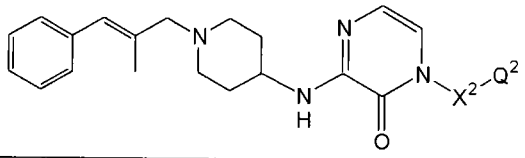
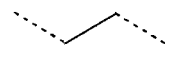
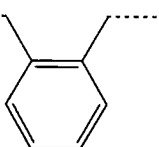
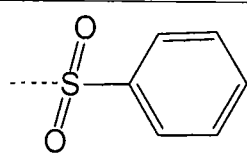
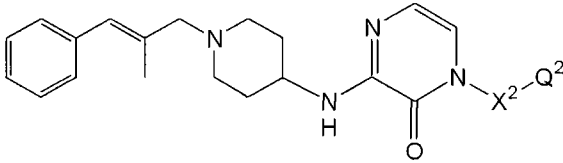
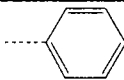
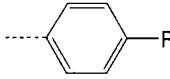
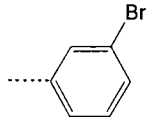
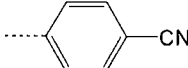
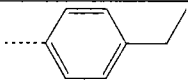
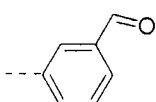
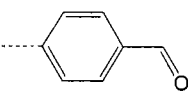
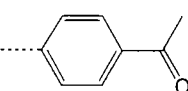
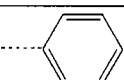
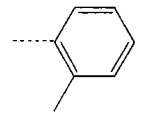
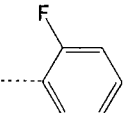
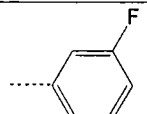
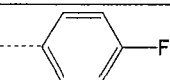
			
化合物编号	方案	--X²--	--Q²
4-1	2A		
4-2	2B		
4-3	2A		

表5: 其中Q为芳基-部分的化合物 (具有氨基-哌啶基-连接基) 列表。

			
化合物编号	方案	--X²--	--Q²
5-1	2B	cb	
5-2	2B	cb	
5-36	2B	cb	
5-3	2B	cb	
5-4	2B	cb	
5-5	2B	cb	
5-6	2B	cb	
5-7	2B	cb	
5-8	2A	--CH₂--	
5-9	2A	--CH₂--	
5-10	2A	--CH₂--	
5-11	2A	--CH₂--	
5-12	2A	--CH₂--	
5-13	2A	--CH₂--	

化合物编号	方案	--X²--	--Q²
5-14	2A	--CH₂--	
5-15	2A	--CH₂--	
5-16	2A	--CH₂--	
5-17	2A	--CH₂--	
5-18	2A	--CH₂--	
5-19	2A	--CH₂--	
5-20	2A	--CH₂--	
5-21	2A	--CH₂--	
5-22	2A	--CH₂--	
5-23	2A	--CH₂--	
5-24	2A	--CH₂--	
5-24	2A	--CH₂--	
5-25	2A	--CH₂--	
5-26	2A	--CH₂--	

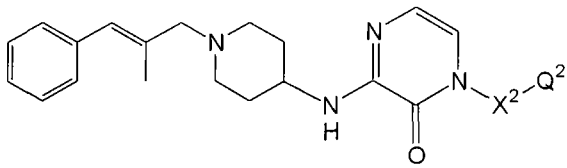
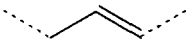
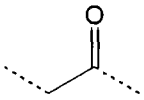
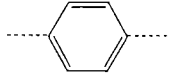
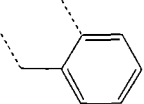
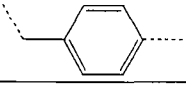
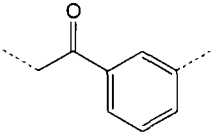
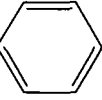
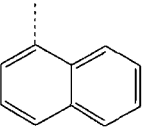
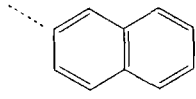
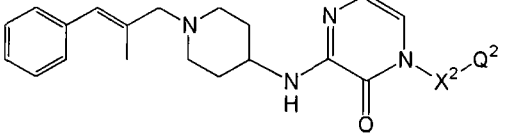
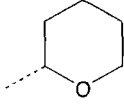
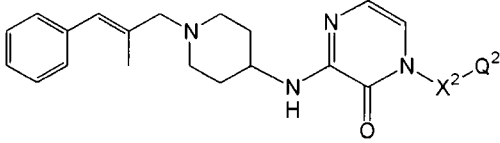
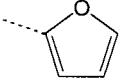
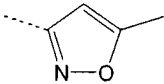
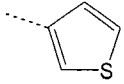
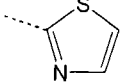
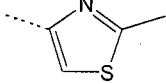
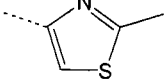
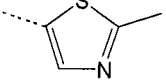
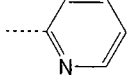
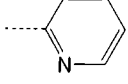
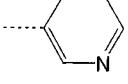
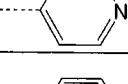
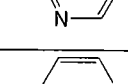
			
化合物编号	方案	--X²--	--Q²
5-27	2A	--CH₂CH₂--	
5-28	2A		
5-29	2A		
5-30	2B		
5-31	2A		
5-32	2A		
5-33	2A		
5-34	2A	--CH₂--	
5-35	2A	--CH₂--	

表6: 其中Q为式 -Het的部分的化合物 (具有氨基-嘧啶基-连接基) 列表。

			
化合物编号	方案	--X²--	--Q²
6-1	2A	--CH₂--	

			
化合物编号	方案	--X²--	--Q²
6-2	2A	--CH₂--	
6-3	2A	--CH₂--	
6-4	2B	cb	
6-5	2B	cb	
6-6	2A	--CH₂--	
6-7	2A	--CH₂--	
6-8	2A	--CH₂--	
6-9	2B	cb	
6-10	2B	cb	
6-11	2B	cb	
6-12	2B	cb	
6-13	2A	--CH₂--	
6-14	2A	--CH₂--	

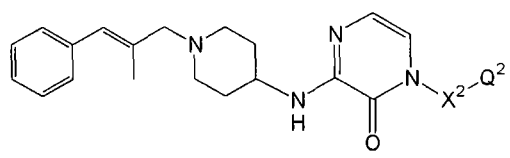
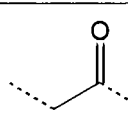
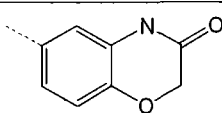
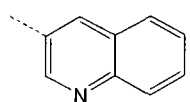
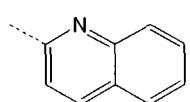
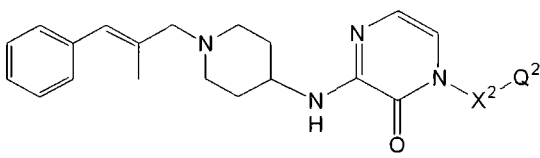
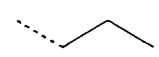
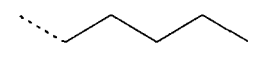
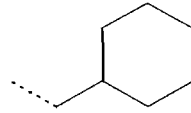
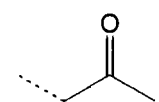
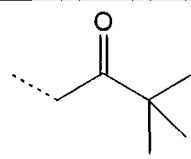
			
化合物编号	方案	--X ² --	--Q ²
6-15	2A		
6-16	2B	cb	
6-17	2A	--CH ₂ --	

表7: 其中Q为式 -H的部分的化合物 (具有氨基-嘧啶基-连接基) 列表。

			
化合物编号	方案	--X ² --	--Q ²
7-1	1B	cb	H
7-2	1B	cb	H
7-3	2A		H
7-4	2A		H
7-5	2A		H
7-6	2A		H
7-7	2A		H
7-8	2A		H

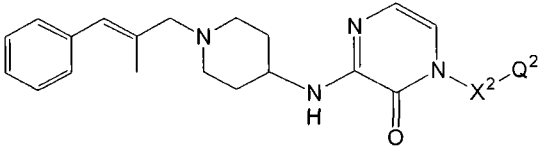
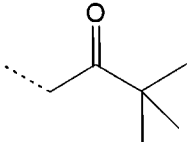
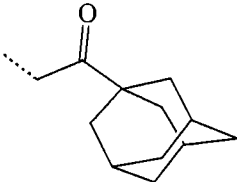
			
化合物编号	方案	--X²--	--Q²
7-9	2A		H
7-10	2A		H
7-11	2A		H

表8: 其中Q为式 -NR¹R²的部分的化合物 (具有哌嗪基-连接基) 列表。

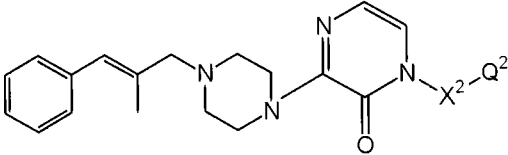
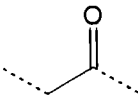
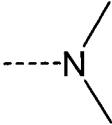
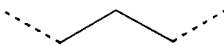
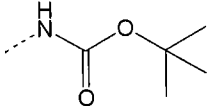
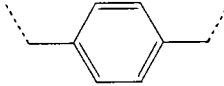
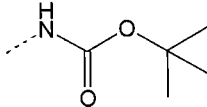
			
化合物编号	方案	--X²--	--Q²
8-1	5		-NH₂
8-2	2A		
8-3	2A		
8-4	2A		

表9: 其中Q为式 -Pir的部分的化合物 (具有哌嗪基-连接基) 列表。

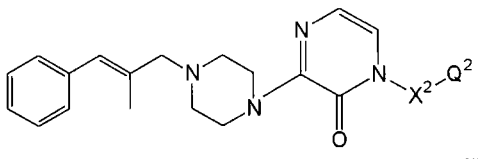
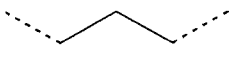
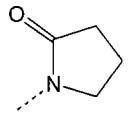
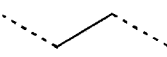
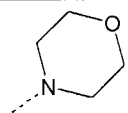
			
化合物编号	方案	--X²--	--Q²
9-1	2A		
9-2	2A		

表10: 其中Q为式 -OR的部分的化合物 (具有哌嗪基-连接基) 列表。

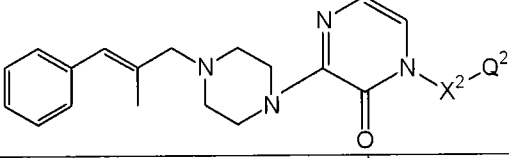
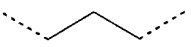
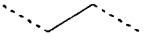
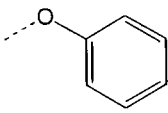
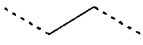
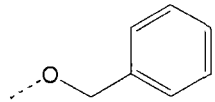
			
化合物编号	方案	--X²--	--Q²
10-1	2A		--OCH ₃
10-2	2A		
10-3	2A		

表11: 其中Q为式 -SR的部分的化合物 (具有哌嗪基-连接基) 列表。

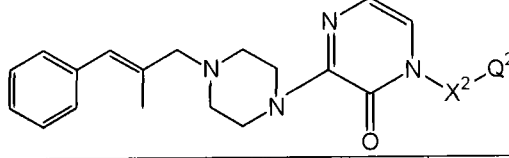
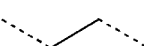
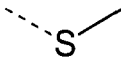
			
化合物编号	方案	--X²--	--Q²
11-1	2A		

表12: 其中Q为芳基部分的化合物(具有哌嗪基-连接基)列表。

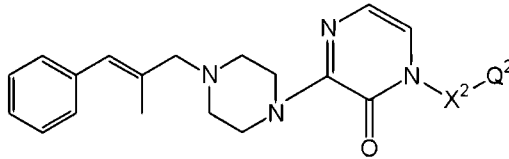
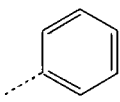
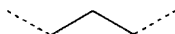
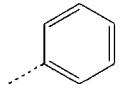
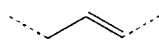
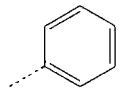
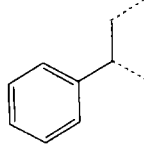
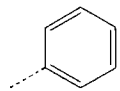
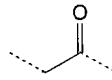
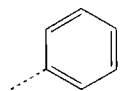
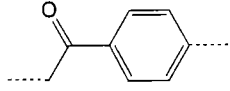
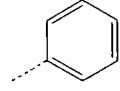
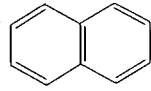
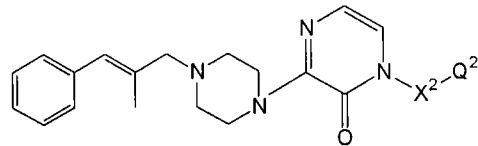
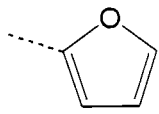
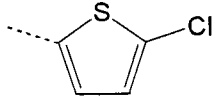
			
化合物编号	方案	--X²--	--Q²
12-1	2A	--CH₂--	
12-2	2A		
12-3	2A		
12-4	2A		
12-5	2A		
12-6	2A		
12-7	2A	--CH₂--	

表13: 其中Q为式-Het的部分的化合物(具有哌嗪基-连接基)列表。

			
化合物编号	方案	--X²--	--Q²
13-1	2A	--CH₂--	
13-2	2A	--CH₂--	

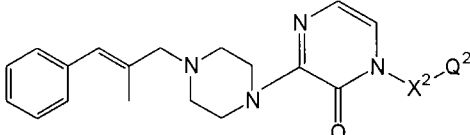
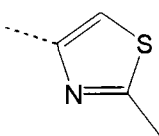
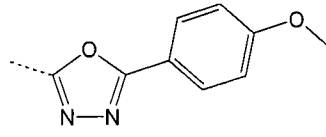
			
化合物编号	方案	--X ² --	--Q ²
13-3	2A	--CH ₂ --	
13-4	2A	--CH ₂ --	

表14: 其中Q为式-H的部分的化合物(具有哌嗪基-连接基)列表。

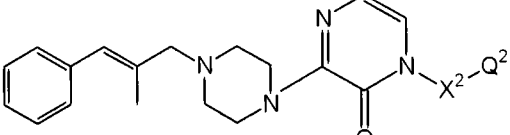
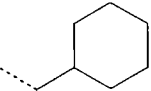
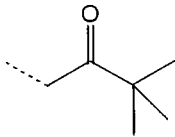
			
化合物编号	方案	--X ² --	--Q ²
14-1	1A	cb	H
14-2	2A		H
14-3	2A		H
14-4	2A		H
14-5	2A		H

表15: 其中R⁴为甲基的化合物列表。

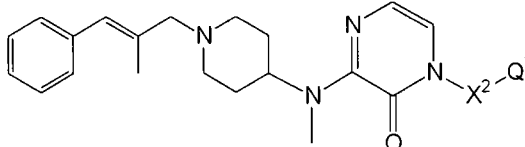
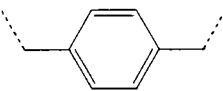
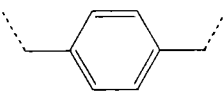
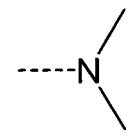
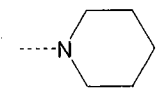
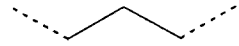
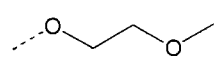
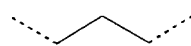
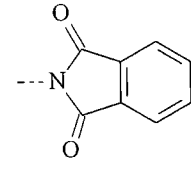
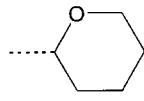
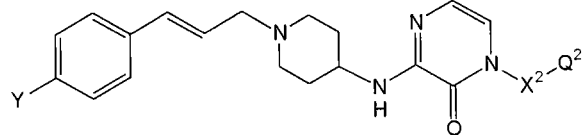
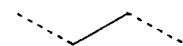
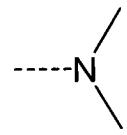
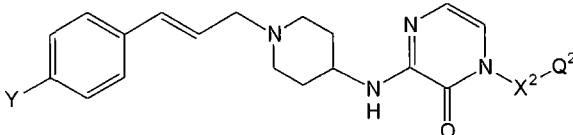
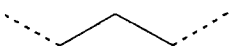
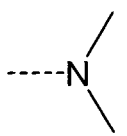
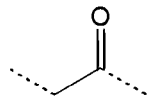
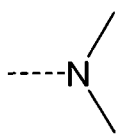
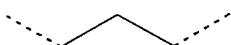
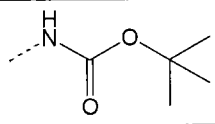
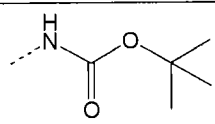
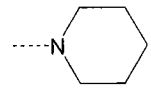
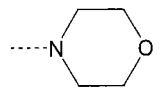
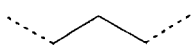
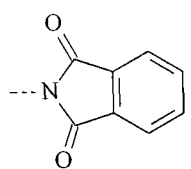
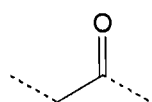
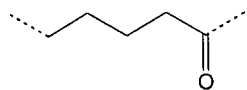
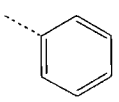
			
化合物编号	方案	--X ² --	--Q ²
15-1	5		-NH ₂
15-2	2A		
15-3	2A		
15-4	2A		--OH
15-5	2A		
15-6	2A		
15-7	2A	--CH ₂ --	
15-8	1A	cb	H

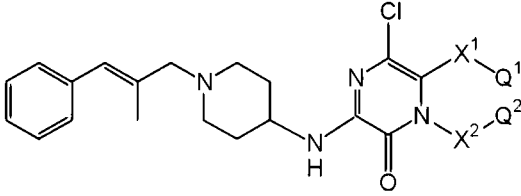
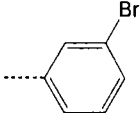
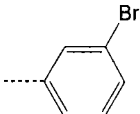
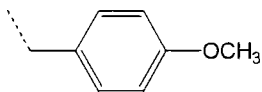
表16: 其中R⁶为氢的化合物列表。

				
化合物编号	方案	--Y	--X ² --	--Q ²
16-1	2A	H		

				
化合物编号	方案	--Y	--X ² --	--Q ²
16-2	2A	H		
16-3	2A	H		
16-4	2A	H		
16-5	2A	H		
16-6	2A	H		
16-7	2A	H		
16-8	2A	H		
16-9	2A	H		--OCH ₃
16-10	2A	H		--OCH ₃
16-11	2A	H		--OCH ₂ CH ₃
16-12	2A	H		
16-13	2A	F	--CH ₂ --	

化合物编号	方案	--Y	--X ² --	--Q ²
16-14	2A	H		
16-15	2A	H	--CH ₂ --	
16-16	2A	H	--CH ₂ --	
16-17	2A	H	--CH ₂ --	
16-18	2A	H	--CH ₂ --	
16-19	2A	H	--CH ₂ --	
16-20	2A	H	--CH ₂ --	
16-21	2A	H	--CH ₂ --	
16-26	1A	H	cb	H
16-22	1A	H		H
16-23	2A	H		H
16-24	2A	H		H
16-25	2A	H		H

表 17: 其中 R⁵ 为 Cl 的化合物列表。

			
化合物编号	方案	--X ¹ -Q ¹	--X ² -Q ²
17-1	6		H
17-2	6		

C.药理学实施例

通则

通过体外放射配体结合实验评价式(I)化合物同 α_2 -肾上腺素受体的相互作用。一般地,对特定受体或转运体具有高亲合力的低浓度放射性配体用富集特定受体或运载体的组织制备物样品或缓冲培养基中的细胞表达克隆的人受体的制备物样品进行培养。培养期间,放射性配体结合于受体或转运体。当结合达到平衡时,将受体结合放射活性从非结合放射活性中分离出,计数受体或转运体结合活性。通过竞争结合实验评价试验化合物与受体之间的相互作用。向含有受体或转运体制备物和放射性配体的培养混合物中加入各种浓度的试验化合物。试验化合物与它的结合亲和力和它的放射性配体的抑制结合浓度成比例。用于同 h α_{2A} 和 h α_{2C} 结合的放射性配体为 [³H]-rauwolscine。

实施例 C.1: α_2 -肾上腺素受体的结合实验

细胞培养和膜制备

在补充有10%热灭活胎牛血清(Life Technologies, Merelbeke-Belgium)和抗生素(100 IU/ml青霉素G、100 μ g/ml 硫酸链霉素、110 μ g/ml 丙酮酸和100 μ g/ml L-谷氨酰胺)的Dulbecco的改良的Eagle培养基(DMEM)/营养素混合物Ham's F12(比率1:1)(Gibco, Gent-Belgium)中培养将稳定转染人肾上腺素能- α_{2A} 和 α_{2C} 受体cDNA的中国仓鼠卵巢(CHO)细胞。采集前一天,用5mM 丁酸钠诱导细胞。一经80-90%融合,将细胞刮在不含Ca²⁺和Mg²⁺的磷酸缓冲盐溶液中,并以1500 $\times$ g离心10分钟来收集。使用Ultraturrax均浆器,在50 mM Tris-HCl中使细胞匀浆,并以23,500 $\times$ g离心10分钟。通过再悬浮和再均浆化洗涤粒状沉淀一次,将最终的粒状沉淀再悬浮于

Tris-HCl中，分成 1ml的等分试样，并于-70℃贮存。

α_2 -肾上腺素能受体亚型的结合实验

使膜在培养缓冲液（甘氨酸甘氨酸25mM, pH 8.0）中解冻并再匀浆化。在500 μ l的总体积中，在含有或没有竞争物的条件下，将2-10 μ g蛋白质与 $[^3\text{H}]$ rauwolscine (NET-722)(New England Nuclear, USA) (1 nM 终浓度)在25℃下培养60分钟，随后使用Filtermate196 harvester (Packard, Meriden, CT)在GF/B过滤器上进行快速滤过。用冰冷的清洗缓冲液(Tris-HCl 50mM pH 7.4)充分清洗过滤器。在Topcount (Packard, Meriden, CT)中通过闪烁计数测定过滤器-结合放射性 (Filter-bound radioactivity)，以计数/分 (cpm) 来表达结果。在1 μ M羟甲唑啉的存在下测定对 $h\alpha_{2A}$ 受体的非特异性结合，以及在1 μ M螺沙群的存在下测定对 $h\alpha_{2C}$ 受体的非特异性结合。

实施例 C2: 5HT-转运体的结合实验

解冻人血小板膜(Oceanix Biosciences Corporation, Hanover, MD, USA)，使之在缓冲液(Tris-HCl 50 mM, 120 mM NaCl 和 5 mM KCl)中稀释，用 Ultraturrax 均浆器快速（最长 3s）进行匀浆。在 250 μ L 的总体积中，在含有或没有竞争物的条件下，将 50-100 μ g 蛋白质与 $[^3\text{H}]$ rauwolscine (NET-722)(New England Nuclear, USA) (1 nM 终浓度)在 25℃下培养 60 分钟，使用 Filtermate196 harvester (Packard, Meriden, CT)，通过将培养混合物快速过滤通过 GF/B 过滤器（用 0.1% 聚乙烯胺预先湿润）来终止培养。用冰冷的缓冲液充分清洗过滤器。在 Topcount 液体闪烁计数器 (Packard, Meriden, CT)中计数滤过器上的放射活性。数据以 cpm 来表示。用丙咪嗪（1 μ M 终浓度）测定非特异性结合。

数据分析及结果

将存在试验化合物时测定的数据计算为不存在试验化合物时所测定的总结合量的百分比。抑制曲线（绘制总结合量的百分数相对于试验化合物浓度的log值）可自动生成，并且使用非线性回归拟合S形抑制曲线。试验化合物的 pIC_{50} 值得自各自的曲线。

10^{-6} M至 10^{-9} M试验浓度下，所有根据式（I）的化合物在 $h\alpha_{2C}$ 位点（但经常也在 $h\alpha_{2A}$ 位点）产生至少大于50%（ pIC_{50} ）的抑制作用，并呈浓度依赖性。

一些化合物也显示出中等5-HTT活性。

对于挑选的数种化合物，其覆盖了式（I）的各种实施方式中的绝大多数。体外研究的结果在表18中给出。

表18: 根据本发明的化合物的药理数据。

化合物编号	h- α 2A pIC ₅₀	h- α 2C pIC ₅₀	h-5HTT pIC ₅₀
2-9	9.2	9.7	6.7
1-136	8.0	9.5	6.2
1-138	8.1	9.1	5.9
1-135	7.9	9.1	6.1
1-137	7.9	9.1	6.0
1-46	7.4	9.1	6.5
1-111	7.3	9.1	5.4
1-11	8.5	9.0	6.2
1-12	8.4	9.0	6.1
1-25	8.3	9.0	5.8
2-50	7.5	9.0	6.9
1-51	7.3	9.0	6.0
2-18	7.9	8.9	6.1
1-145	7.7	8.9	6.1
1-95	7.6	8.9	5.9
1-98	7.5	8.9	6.0

化合物编号	h- α 2A pIC ₅₀	h- α 2C pIC ₅₀	h-5HTT pIC ₅₀
1-55	7.2	8.9	6.5
1-153	6.9	8.9	6.1
1-17	8.3	8.8	6.0
1-130	8.2	8.8	6.7
1-134	7.9	8.8	6.3
1-106	7.9	8.8	6.1
2-17	7.6	8.8	5.7
2-10	7.5	8.8	6.6
1-107	7.5	8.8	5.7
1-108	7.3	8.8	5.2
1-110	7.7	8.7	6.3
1-133	7.5	8.7	5.6
1-102	7.5	8.7	5.5
2-52	7.3	8.7	7.5
1-26	7.2	8.7	5.8
2-30	7.1	8.7	6.1
1-90	6.9	8.7	6.2

化合物编号	h- α 2A pIC ₅₀	h- α 2C pIC ₅₀	h-5HTT pIC ₅₀
1-151	6.9	8.7	5.9
1-53	8.4	8.6	6.7
2-6	8.4	8.6	6.5
1-109	8.2	8.6	6.5
1-104	7.9	8.6	6.7
1-6	7.9	8.6	6.4
1-47	7.6	8.6	6.3
1-27	7.5	8.6	6.3
1-52	7.2	8.6	6.2
1-96	7.1	8.6	6.0
1-146	7.0	8.6	6.3
2-42	8.1	8.5	6.1
1-43	7.9	8.5	7.3
6-10	7.9	8.5	6.3
1-7	7.8	8.5	6.1
1-131	7.6	8.5	6.8
1-103	7.6	8.5	6.7

化合物编号	h- α 2A pIC ₅₀	h- α 2C pIC ₅₀	h-5HTT pIC ₅₀
15-2	7.5	8.5	6.0
1-112	7.4	8.5	6.7
1-40	7.3	8.5	6.0
1-147	7.3	8.5	5.5
1-8	7.3	8.5	5.4
2-4	7.2	8.5	5.6
2-20	7.2	8.5	5.6
1-143	7.1	8.5	5.7
1-41	7.0	8.5	6.4
1-50	7.0	8.5	6.2
1-67	7.0	8.5	6.0
2-24	7.0	8.5	5.3
1-62	6.9	8.5	6.0
1-72	6.9	8.5	5.8
1-142	6.8	8.5	6.0
2-53	6.7	8.5	7.2
1-139	6.7	8.5	5.6

化合物编号	h- α 2A pIC ₅₀	h- α 2C pIC ₅₀	h-5HTT pIC ₅₀
2-15	6.9	8.4	5.4
1-113	6.9	8.4	5.1
1-94	6.8	8.4	5.6
6-9	7.6	8.3	5.3
5-1	7.5	8.3	5.9
1-4	7.5	8.3	5.5
1-105	7.4	8.3	6.2
2-16	7.3	8.3	6.3
2-19	7.3	8.3	6.2
2-7	7.3	8.3	5.9
2-2	7.2	8.3	6.4
1-99	7.1	8.3	6.0
1-28	7.1	8.3	5.6
2-13	7.0	8.3	6.6
1-71	7.0	8.3	6.4
2-34	7.0	8.3	6.2
1-44	7.0	8.3	6.1

化合物编号	h- α 2A pIC ₅₀	h- α 2C pIC ₅₀	h-5HTT pIC ₅₀
1-49	7.6	8.4	6.6
1-149	7.6	8.4	5.5
2-46	7.5	8.4	6.1
1-9	7.5	8.4	5.8
1-140	7.4	8.4	6.7
15-6	7.3	8.4	6.9
1-54	7.3	8.4	6.7
1-15	7.3	8.4	5.1
2-12	7.2	8.4	5.7
1-14	7.2	8.4	5.2
1-20	7.1	8.4	6.0
1-37	7.1	8.4	5.9
2-51	7.0	8.4	6.8
1-42	7.0	8.4	6.3
1-65	7.0	8.4	6.1
1-150	7.0	8.4	6.1
1-57	6.9	8.4	5.5

化合物编号	h- α 2A pIC ₅₀	h- α 2C pIC ₅₀	h-5HTT pIC ₅₀
1-48	6.9	8.3	5.7
1-119	6.8	8.3	6.8
1-78	6.7	8.3	7.1
1-117	6.7	8.3	6.3
1-83	6.7	8.3	6.0
4-2	7.9	8.2	6.8
1-58	7.6	8.2	6.4
2-48	7.5	8.2	6.8
2-31	7.5	8.2	6.4
6-4	7.4	8.2	6.0
1-2	7.4	8.2	5.7
5-6	7.4	8.2	5.7
2-44	7.3	8.2	5.7
2-11	7.2	8.2	6.3
1-1	7.2	8.2	5.7
2-3	7.2	8.2	5.5
1-158	7.0	8.2	6.8

化合物编号	h- α 2A pIC ₅₀	h- α 2C pIC ₅₀	h-5HTT pIC ₅₀
1-61	7.0	8.2	5.9
1-92	7.0	8.2	5.9
1-141	7.0	8.2	5.8
1-5	7.0	8.2	5.7
2-54	6.9	8.2	7.3
1-101	6.9	8.2	5.8
2-5	6.9	8.2	5.3
1-121	6.8	8.2	6.1
1-144	6.8	8.2	5.5
1-23	6.7	8.2	5.6
3-9	8.3	8.1	7.3
5-30	7.6	8.1	6.4
6-5	7.3	8.1	6.5
6-12	7.3	8.1	5.8
1-39	7.1	8.1	6.7
1-13	7.1	8.1	6.4
7-9	7.1	8.1	5.3

化合物编号	h- α 2A pIC ₅₀	h- α 2C pIC ₅₀	h-5HTT pIC ₅₀
5-24	7.2	8.0	6.4
1-60	7.1	8.0	6.1
1-59	7.1	8.0	5.9
2-21	7.0	8.0	6.3
1-84	7.0	8.0	5.9
2-36	7.0	8.0	5.8
3-7	7.0	8.0	5.1
1-19	6.9	8.0	5.8
1-10	6.9	8.0	5.7
1-97	6.9	8.0	5.6
1-168	6.8	8.0	6.7
2-55	6.8	8.0	6.6
1-85	6.8	8.0	5.9
1-169	6.7	8.0	6.5
1-74	6.6	8.0	5.5
7-4	7.6	7.9	6.2
7-11	7.5	7.9	5.7

化合物编号	h- α 2A pIC ₅₀	h- α 2C pIC ₅₀	h-5HTT pIC ₅₀
1-122	7.0	8.1	6.7
1-80	7.0	8.1	6.5
1-29	7.0	8.1	6.0
2-25	6.9	8.1	6.3
2-26	6.9	8.1	6.1
1-24	6.9	8.1	5.5
2-14	6.9	8.1	5.3
1-148	6.6	8.1	5.9
5-29	7.8	8.0	6.1
15-1	7.6	8.0	6.3
5-7	7.6	8.0	6.2
5-2	7.5	8.0	6.4
2-8	7.4	8.0	6.3
2-45	7.3	8.0	6.1
5-3	7.3	8.0	6.0
7-10	7.3	8.0	5.9
1-127	7.3	8.0	5.5

化合物编号	h- α 2A pIC ₅₀	h- α 2C pIC ₅₀	h-5HTT pIC ₅₀
1-123	6.8	7.9	6.2
1-68	6.8	7.9	6.1
1-170	6.7	7.9	6.6
1-33	6.7	7.9	6.1
1-89	6.7	7.9	6.1
2-32	6.7	7.9	5.9
1-87	6.7	7.9	5.8
1-32	6.7	7.9	5.6
1-114	6.7	7.9	5.4
1-64	6.6	7.9	5.8
1-132	6.5	7.9	5.6
1-38	6.5	7.9	5.1
16-8	6.3	7.9	6.7
3-12	7.5	7.8	6.3
6-16	7.2	7.8	6.5
7-3	7.2	7.8	5.4
6-17	7.1	7.8	6.5

化合物编号	h- α 2A pIC ₅₀	h- α 2C pIC ₅₀	h-5HTT pIC ₅₀
5-4	7.4	7.9	6.4
1-18	7.4	7.9	6.0
8-1	7.4	7.9	6.0
5-14	7.3	7.9	6.7
7-7	7.3	7.9	5.0
1-166	7.2	7.9	6.5
5-24	7.2	7.9	6.5
1-66	7.1	7.9	6.1
5-5	7.1	7.9	6.0
3-2	7.1	7.9	5.3
1-22	7.0	7.9	6.2
1-63	7.0	7.9	6.2
1-128	7.0	7.9	5.9
1-88	6.9	7.9	6.2
2-41	6.9	7.9	5.4
7-8	6.9	7.9	<5
1-160	6.8	7.9	6.3

化合物编号	h- α 2A pIC ₅₀	h- α 2C pIC ₅₀	h-5HTT pIC ₅₀
3-8	7.1	7.8	6.1
5-27	7.0	7.8	6.4
2-28	7.0	7.8	6.1
3-20	7.0	7.8	5.4
1-16	7.0	7.8	<5
2-33	6.9	7.8	6.7
1-77	6.9	7.8	6.6
3-17	6.9	7.8	6.1
3-16	6.9	7.8	<5
1-56	6.8	7.8	6.6
4-3	6.8	7.8	6.4
1-86	6.8	7.8	6.0
2-49	6.8	7.8	6.0
3-3	6.8	7.8	5.2
6-15	7.8	7.7	6.0
3-13	7.6	7.7	6.3
1-70	7.5	7.7	6.8

化合物编号	h- α 2A pIC ₅₀	h- α 2C pIC ₅₀	h-5HTT pIC ₅₀
2-27	7.5	7.7	6.7
4-1	7.4	7.7	5.5
3-19	7.2	7.7	6.7
5-17	7.2	7.7	6.6
1-34	7.2	7.7	6.2
5-31	7.0	7.7	6.7
1-162	7.0	7.7	6.5
5-19	7.0	7.7	6.4
15-3	7.0	7.7	5.3
6-1	6.9	7.7	6.0
6-6	6.9	7.7	5.5
2-43	6.9	7.7	5.4
1-164	6.8	7.7	6.3
1-171	6.8	7.7	6.1
1-155	6.7	7.7	5.9
1-91	6.5	7.7	6.1
1-21	6.5	7.7	5.6

化合物编号	h- α 2A pIC ₅₀	h- α 2C pIC ₅₀	h-5HTT pIC ₅₀
2-39	6.5	7.7	5.1
1-129	7.2	7.6	6.3
1-159	7.2	7.6	6.1
1-82	7.1	7.6	6.6
5-10	7.1	7.6	6.4
5-15	7.1	7.6	6.4
5-34	7.0	7.6	6.4
1-161	7.0	7.6	6.3
5-12	7.0	7.6	6.3
1-100	6.9	7.6	6.0
5-26	6.9	7.6	5.9
6-2	6.9	7.6	5.9
2-22	6.9	7.6	<5
7-2	6.9	7.6	<5
5-21	6.8	7.6	6.4
1-165	6.8	7.6	6.0
6-8	6.8	7.6	5.4

化合物编号	h- α 2A pIC ₅₀	h- α 2C pIC ₅₀	h-5HTT pIC ₅₀
1-120	6.7	7.6	6.9
1-81	6.7	7.6	6.7
6-11	6.6	7.6	5.4
2-40	6.5	7.6	5.1
1-76	7.7	7.5	6.9
3-11	7.7	7.5	6.3
6-3	7.2	7.5	5.7
3-10	7.1	7.5	6.1
7-5	7.0	7.5	6.6
7-1	7.0	7.5	5.0
3-18	6.9	7.5	6.8
1-152	6.9	7.5	6.3
5-25	6.9	7.5	6.2
2-29	6.8	7.5	7.0
1-73	6.8	7.5	6.5
5-11	6.8	7.5	6.3
1-30	6.8	7.5	5.9

化合物编号	h- α 2A pIC ₅₀	h- α 2C pIC ₅₀	h-5HTT pIC ₅₀
1-156	6.8	7.5	5.9
2-35	6.8	7.5	5.6
2-47	6.7	7.5	5.4
6-13	6.7	7.5	5.4
1-3	6.7	7.5	<5
2-37	6.4	7.5	5.2
2-1	7.5	7.4	5.9
5-35	7.2	7.4	6.4
15-4	7.2	7.4	5.6
15-7	7.1	7.4	5.5
13-2	7.1	7.4	5.4
1-154	6.9	7.4	6.4
5-18	6.9	7.4	6.2
1-45	6.9	7.4	5.7
15-5	6.9	7.4	5.7
1-36	6.8	7.4	6.4
1-69	6.8	7.4	6.1

化合物编号	h- α 2A pIC ₅₀	h- α 2C pIC ₅₀	h-5HTT pIC ₅₀
1-163	6.8	7.4	6.1
6-14	6.8	7.4	5.6
14-1	6.8	7.4	5.4
2-38	6.8	7.4	5.1
1-167	6.7	7.4	6.2
1-126	6.6	7.4	6.3
6-7	6.6	7.4	5.7
3-1	6.6	7.4	<5
3-21	6.5	7.4	5.4
3-5	6.5	7.4	5.0
16-4	6.4	7.4	5.9
2-23	6.1	7.4	5.1
1-79	5.7	7.4	<5
1-75	6.9	7.3	6.7
5-16	6.9	7.3	6.3
5-22	6.9	7.3	6.1
14-2	6.9	7.3	5.2

化合物编号	h- α 2A pIC ₅₀	h- α 2C pIC ₅₀	h-5HTT pIC ₅₀
5-9	6.8	7.3	6.0
1-93	6.8	7.3	5.9
1-31	6.7	7.3	6.1
5-8	6.7	7.3	5.8
7-6	6.7	7.3	5.8
1-157	6.6	7.3	6.0
1-35	6.6	7.3	5.9
12-5	6.5	7.3	5.4
13-1	7.3	7.2	5.2
13-4	7.2	7.2	6.4
12-1	7.2	7.2	5.5
3-14	7.1	7.2	6.1
14-5	6.9	7.2	5.1
1-125	6.8	7.2	6.3
5-28	6.8	7.2	6.3
5-13	6.8	7.2	5.9
12-2	6.7	7.2	5.9

化合物编号	h- α 2A pIC ₅₀	h- α 2C pIC ₅₀	h-5HTT pIC ₅₀
1-124	6.6	7.2	6.3
14-4	6.4	7.2	<5
16-2	6.3	7.2	5.0
3-6	6.2	7.2	5.4
16-6	6.1	7.2	<5
8-4	6.8	7.1	5.9
5-23	6.7	7.1	6.1
1-115	6.6	7.1	6.1
11-1	6.5	7.1	5.2
13-3	6.5	7.1	5.2
10-1	6.5	7.1	5.1
1-118	6.4	7.1	6.3
10-3	6.4	7.1	5.9
8-3	6.4	7.1	5.6
3-4	6.2	7.1	<5
5-33	7.1	7.0	5.9
10-2	6.6	7.0	5.9

化合物编号	h- α 2A pIC ₅₀	h- α 2C pIC ₅₀	h-5HTT pIC ₅₀
5-20	6.3	7.0	5.3
12-7	6.9	6.9	6.0
1-116	6.7	6.9	6.5
3-15	6.6	6.9	5.9
5-32	6.5	6.9	6.5
12-3	6.4	6.9	5.9
16-21	6.3	6.9	6.0
14-3	6.4	6.8	5.1
16-15	6.2	6.8	6.1
12-4	6.2	6.8	5.4
16-11	6.1	6.8	6.2
16-25	6.0	6.8	<5
8-2	5.8	6.8	<5
16-1	5.8	6.8	<5
16-16	6.3	6.7	6.0
16-14	6.1	6.7	6.1
17-1	6.0	6.7	6.5

化合物编号	h- α 2A pIC ₅₀	h- α 2C pIC ₅₀	h-5HTT pIC ₅₀
9-2	6.0	6.7	5.1
16-10	6.0	6.7	<5
16-18	6.6	6.6	6.4
12-6	6.4	6.6	5.7
16-22	6.1	6.6	5.2
9-1	5.7	6.6	5.0
16-20	5.7	6.6	<5
16-17	6.3	6.5	6.1
16-23	6.2	6.5	5.9
16-12	6.1	6.5	5.6
16-24	6.0	6.5	<5
16-19	5.8	6.5	5.3
16-3	5.6	6.5	<5
16-5	6.1	6.4	5.9
16-7	5.4	6.4	<5
16-13	6.6	6.3	5.7
17-2	6.1	6.3	5.8

化合物编号	h- α 2A pIC ₅₀	h- α 2C pIC ₅₀	h-5HTT pIC ₅₀
16-9	5.5	6.2	<5

D.组合物实施例

贯穿这些实施例中使用的“有效成分”(a.i.)涉及式(I)化合物、其药学上可接受的酸或碱加成盐、其立体化学异构形式、其N-氧化物形式、其季铵盐及其前药。

实施例D.1: 口服滴剂

于60-80℃将500克a.i.溶于0.5升羟基丙酸和1.5升聚乙二醇中。在冷却至30-40℃之后,加入35升聚乙二醇并充分搅拌混合物。随后加入1750克糖精钠的2.5升纯净水溶液,并在搅拌下加入2.5升可可香料,用聚乙二醇定容至50升,得到包含10 mg/ml a.i.的口服滴剂溶液。将所得溶液装入合适的容器中。

实施例D.2: 口服溶液

将9克4-羟基苯甲酸甲酯和1g 4-羟基苯甲酸丙酯溶于4升沸腾的纯净水中。在3l该溶液中首先溶解10克2,3-二羟基琥珀酸,然后溶解20克a.i.。将后者溶液和前者溶液的剩余部分混合,在其中加入12升1,2,3-丙三醇和3升70%山梨醇溶液。将40克糖精钠溶于0.5升水中,并加入2ml树莓和2ml醋栗香精。将后者溶液同前者混合,加入水定容至20升,得到包含5mg活性成分/茶匙容量(5ml)的口服溶液。将所得溶液装入合适容器中。

实施例D.3: 薄膜包衣片

片芯的制备

将100克a.i.、570克乳糖和200克淀粉的混合物充分混合,并其后用5克十二烷基硫酸钠和10克聚乙烯吡咯烷酮的水(约200ml)溶液湿润。将湿粉末混合物过筛,干燥并再次过筛。随后加入100克微晶纤维素和15克氢化植物油。将整体混合均匀并压制成片剂,得到10,000片,每片含10mg活性成分。

包衣

向10克甲基纤维素的75ml变性乙醇溶液中加入5克乙基纤维素的150ml二氯甲烷溶液。随后加入75ml二氯甲烷和2.5ml 1,2,3-丙三醇。熔融10克聚乙二醇并将其溶于75ml二氯甲烷中。将后者溶液加入到前者中,随后加入2.5克硬脂酸镁、5克聚乙烯吡咯烷酮和30ml浓缩颜料悬浮液,将全体混合均匀。在包衣装置中用所得混合物对片芯进行包衣。

实施例D.4: 注射溶液

将1.8克4-羟基苯甲酸甲酯和0.2克4-羟基苯甲酸丙酯溶于约0.5升沸腾的注射用水

中。冷却至约50℃后，搅拌下加入4克乳酸、0.05克丙二醇和4克a.i.。将该溶液冷却至室温并补充注射用水定容至1L，得到包含4 mg/ml a.i.的溶液。将该溶液过滤除菌，并装入无菌容器中。

E: 理化数据

一般性程序A

HPLC梯度由购自Agilent Technologies 的HP 1100提供, HP 1100包括带有脱气器的四元泵、自动采样器、柱加热炉（设定为40℃）、二极管阵列检测器（DAD）和在以下各自的方法中规定的柱子。来自柱子的液流分流到MS检测器。MS检测器配置有电喷射离子化源。氮气用作喷雾器气体。该电离源温度保持在140℃。用Mass-Lynx-Openlynx软件获得数据。

一般性程序B

LC梯度由Acquity UPLC (Waters) 系统提供, 该系统包括二元泵、样品管理器、柱加热器（设定为55℃）、二极管阵列检测器（DAD）和在以下各自的方法中规定的柱子。来自柱子的液流分流到MS检测器。MS检测器配置有电喷射离子化源。通过使用0.02秒的停留时间在0.18秒内扫描100到1000获得质谱。毛细管针电压(The capillary needle voltage)为3.5kV并且电离源温度保持在140℃。氮气用作喷雾器气体。用Waters-Micromass MassLyn-xOpenlynx数据系统获得数据。

E.1 LCMS-程序1

除一般性程序A之外：在购自Agilent的XDB-C18 柱(3.5 μm, 4.6 × 30 mm)上进行反相HPLC，流速为1ml/min。所使用的梯度条件为：80 % A（0.5g/升乙酸铵溶液）、10 % B（乙睛）、10 % C（甲醇）到50 % B及50 % C（在6.0分钟），到100 % B（在6.5分钟），保持到7.0分钟，并于7.6分钟直到9.0分钟平衡至初始条件。进样量为5 μl。使用1.0秒的停留时间通过在1.0秒内扫描100到750获得高分辨质谱（飞行时间，TOF）。用于正电离模式的毛细管针电压为2.5kV，用于负电离模式的为2.9kV。用于正和负电离模式的锥电压均为20V。亮氨酸-脑啡肽为用于锁定质量校准的标准物质。

E.2 LCMS-程序2

除一般性程序A之外：在购自Agilent的XDB-C18 柱(3.5 μm, 4.6 × 30 mm)上进行反相HPLC，流速为1ml/min。所使用的梯度条件为：80 % A（0.5g/升乙酸铵溶液）、10 % B（乙睛）、10 % C（甲醇）到50 % B及50 % C（在6.0分钟），到100 % B（在6.5分钟），保持到7.0分钟，并于7.6分钟直到9.0分钟平衡至初始条件。进样量为5 μl。使用0.3秒的停留时间通过在0.5秒内扫描100到750获得高分辨质谱（飞行时间，TOF）。用

于正电离模式的毛细管针电压为2.5kV,用于负电离模式的为2.9kV。用于正和负电离模式的锥电压均为20V。亮氨酸-脑啡肽为用于锁定质量校准的标准物质。

E.3 LCMS-程序3

除一般性程序A之外:在购自Agilent的XDB-C18 柱(3.5 μ m, 4.6 $\times$ 30 mm)上进行反相HPLC,流速为1ml/min。所使用的梯度条件为:80 % A (0.5g/升乙酸铵溶液)、10 % B (乙睛)、10 % C (甲醇)到50 % B及50 % C (在6.0分钟),到100 % B (在6.5分钟),保持到7.0分钟,并于7.6分钟直到9.0分钟平衡至初始条件。进样量为5 μ l。仅在正电离模式中,使用0.1秒的停留时间通过在0.5秒内扫描100到750获得高分辨质谱(飞行时间, TOF)。毛细管针电压为2.5kV,且锥电压为20V。亮氨酸-脑啡肽为用于锁定质量校准的标准物质。

E.4 LCMS-程序4

除一般性程序A之外:在购自Agilent的BONUS-RP柱(3.5 μ m, 4.6 $\times$ 75 mm)上进行反相HPLC,流速为1ml/min。所使用的梯度条件为:80 % A (0.5g/升乙酸铵溶液)、10 % B (乙睛)、10 % C (甲醇)到50 % B及50 % C (在8.0分钟),到100 % B (在9.0分钟),保持到7.0分钟,并于11.0分钟直到13.0分钟平衡至初始条件。进样量为5 μ l。使用1.0秒的停留时间通过在1.0秒内扫描100到750获得高分辨质谱(飞行时间, TOF)。用于正电离模式的毛细管针电压为2.5kV,用于负电离模式的为2.9kV。用于正和负电离模式的锥电压均为20V。亮氨酸-脑啡肽为用于锁定质量校准的标准物质。

E.5 LCMS-程序5

除一般性程序A之外:在购自Agilent的XDB-C8 柱(3.5 μ m, 4.6 $\times$ 30 mm)上进行反相HPLC,流速为1ml/min。所使用的梯度条件为:80 % A (0.5g/升乙酸铵溶液)、10 % B (乙睛)、10 % C (甲醇)到50 % B及50 % C (在6.0分钟),到100 % B (在6.5分钟),保持到7.0分钟,并于7.6分钟直到9.0分钟平衡至初始条件。进样量为5 μ l。使用0.3秒的停留时间通过在0.5秒内扫描100到750获得高分辨质谱(飞行时间, TOF)。用于正电离模式的毛细管针电压为2.5kV,用于负电离模式的为2.9kV。用于正和负电离模式的锥电压均为20V。亮氨酸-脑啡肽为用于锁定质量校准的标准物质。

E.6 LCMS-程序6

除一般性程序A之外:在购自Agilent的XDB-C18 柱(3.5 μ m, 4.6 $\times$ 30 mm)上进行反相HPLC,流速为1ml/min。所使用的梯度条件为:80 % A (0.5g/升乙酸铵溶液)、10 % B (乙睛)、10 % C (甲醇)到50 % B及50 % C (在6.0分钟),到100 % B (在6.5分钟),保持到7.0分钟,并于7.6分钟直到9.0分钟平衡至初始条件。进样量为5 μ l。仅在

正电离模式中,使用1.0秒的停留时间通过在1.0秒内扫描100到900获得高分辨质谱(飞行时间, TOF)。毛细管针电压为2.5kV, 且锥电压为20V。亮氨酸-脑啡肽为用于锁定质量校准的标准物质。

E.7 LCMS-程序7

除一般性程序A之外: 在购自Agilent的XDB-C18 柱(3.5 μ m, 4.6 $\times$ 30 mm)上进行反相HPLC, 流速为1ml/min。所使用的梯度条件为: 80 % A (0.5g/升乙酸铵溶液)、10 % B (乙睛)、10 % C (甲醇)到50 % B及50 % C (在6.0分钟), 到100 % B (在6.5分钟), 保持到7.0分钟, 并于7.6分钟直到9.0分钟平衡至初始条件。进样量为5 μ l。使用0.3秒的停留时间通过在1.0秒内扫描100到1000获得低分辨质谱(ZQ检测器, 四极)。毛细管针电压为3kV。用于正电离模式的锥电压为20V以及50V, 用于负电离模式的锥电压为20V。

E.8 LCMS-程序8

除一般性程序A之外: 与程序3相同, 但是使用10 μ l的进样量。

E.9 LCMS-程序9

除一般性程序A之外: 在购自Agilent的XDB-C18 柱(3.5 μ m, 4.6 $\times$ 30 mm)上进行反相HPLC, 流速为1ml/min。所使用的梯度条件为: 80 % A (0.5g/升乙酸铵溶液)、10 % B (乙睛)、10 % C (甲醇)到50 % B及50 % C (在6.0分钟), 到100 % B (在6.5分钟), 保持到7.0分钟, 并于7.6分钟直到9.0分钟平衡至初始条件。进样量为5 μ l。仅在正电离模式中,使用1.0秒的停留时间通过在1.0秒内扫描100到750获得高分辨质谱(飞行时间, TOF)。毛细管针电压为2.5kV, 且锥电压为20V。亮氨酸-脑啡肽为用于锁定质量校准的标准物质。

E.10 LCMS-程序10

除一般性程序A之外: 在购自Waters的XT-C18 柱(3.5 μ m, 4.6 $\times$ 30 mm)上进行反相HPLC, 流速为1ml/min。所使用的梯度条件为: 80 % A (1g/升碳酸氢铵溶液)、10 % B (乙睛)、10 % C (甲醇)到50 % B及50 % C (在6.0分钟), 到100 % B (在6.5分钟), 保持到7.0分钟, 并于7.6分钟直到9.0分钟平衡至初始条件。进样量为10 μ l。使用0.3秒的停留时间通过在1.0秒内扫描100到1000获得低分辨质谱(ZQ检测器, 四极)。毛细管针电压为3kV。用于正电离模式的锥电压为20V以及50V, 用于负电离模式的锥电压为20V。

E.11 LCMS-程序11

除一般性程序B之外: 在桥联乙基硅氧烷/二氧化硅(BEH) C18柱(1.7 μ m, 2.1 $\times$

50 mm)上进行反相UPLC，流速为0.8ml/min。两种流动相（流动相A：0.1 %甲酸在H₂O/甲醇 95/5中；流动相B：甲醇）用于运行以下梯度条件：在1.3分钟内从95 % A到5 % A、95 % B并且保持0.2分钟。使用0.5 μ l的进样量。用于正电离模式的锥电压为10V，用于负电离模式的锥电压为20V。

E.12 熔点

对于许多化合物，在Mettler FP62仪器上在空心毛细管中进行熔点测定。以3或10℃/分钟的温度梯度测量熔点。最高温度为300℃。从数字显示器读取熔点。

对于许多化合物，用DSC823e (Mettler-Toledo)测量熔点。用30℃/分钟的温度梯度测量熔点。最高温度为400℃。

表19: 分析数据

化合物编号	R _t	(MH) ⁺	步骤	理化数据
1-1	3.01	382	1	
1-2	3.01	382	1	盐酸盐 (.3HCl) Mp: 分解
1-3	3.56	396	3	
1-4	4.76	416	2	
1-5	4.64	416	2	
1-6	nd	nd	-	Mp: 286℃
1-7	0.70	444	11	Mp: 231℃ 盐酸盐 (.3HCl)
1-8	3.15	396	2	
1-9	3.57	458	1	三氟乙酸盐 (.3CF ₃ COOH)
1-10	4.25	424	1	
1-11	4.82	472	3	盐酸盐 (.2HCl)
1-12	4.77	472	3	
1-13	5.17	486	2	
1-14	3.67	410	1	Mp: 254℃
1-15	nd	nd	-	盐酸盐 (.3HCl)
1-16	4.01	410	1	Mp: 128℃
1-17	6.46	472	2	

化合物编号	R _i	(MH) ⁺	步骤	理化数据
1-18	5.74	514	1	
1-19	4.51	438	1	
1-20	5.27	478	1	
1-21	3.55	440	1	
1-22	4.73	502	2	
1-23	4.02	454	1	
1-24	4.15	454	1	
1-25	5.63	502	2	
1-26	5.55	502	2	
1-27	4.93	516	2	
1-28	4.14	434	1	
1-29	4.66	472	3	Mp: 142 °C
1-30	4.49	486	1	
1-31	5.04	514	1	
1-32	4.59	452	1	
1-33	5.44	492	1	
1-34	6.03	526	2	
1-35	5.99	526	2	
1-36	5.67	554	1	
1-37	4.19	438	2	Mp: 160 °C
1-38	4.59	452	2	
1-39	5.78	458	2	
1-40	4.84	458	1	
1-41	5.03	472	1	
1-42	4.94	476	2	
1-43	6.22	510	2	
1-44	6.20	510	2	
1-45	4.63	543	1	
1-46	4.91	472	2	

化合物编号	R _t	(MH) ⁺	步骤	理化数据
1-47				Mp: 270℃ 盐酸盐 (.3HCl)
1-48	4.67	472	1	
1-49	6.25	506	2	
1-50	6.21	506	2	
1-51	6.04	486	2	
1-52	5.04	486	1	
1-53	6.74	534	2	
1-54	6.77	534	3	
1-55	4.79	490	1	
1-56	5.61	552	2	
1-57	4.97	486	1	
1-58	6.41	520	2	
1-59	6.42	520	2	
1-60	5.28	500	1	
1-61	5.25	500	1	
1-62	5.66	514	1	
1-63	4.74	488	1	
1-64	4.76	502	1	
1-65	4.93	532	1	
1-66	5.77	528	1	
1-67	4.72	516	1	
1-68	5.70	562	1	
1-69	5.70	548	2	
1-70	6.92	582	2	
1-71	6.96	562	2	
1-72	5.02	486	1	
1-73	5.31	548	1	
1-74	4.99	500	2	

化合物编号	R _t	(MH) ⁺	步骤	理化数据
1-75	5.22	573	1	
1-76	5.79	538	2	
1-77	5.78	538	2	
1-78	5.55	552	2	
1-79	4.95	518	2	
1-80	5.07	492	1	
1-81	5.63	534	2	
1-82	5.38	562	1	
1-83	4.65	452	1	
1-84	5.28	514	2	
1-85	5.92	542	2	
1-86	6.44	582	2	
1-87	5.94	576	2	
1-88	6.21	576	2	
1-89	6.10	590	2	
1-90	6.64	590	2	
1-91	nd	nd	-	
1-92	5.84	496	2	
1-93	4.72	516	1	
1-94	4.02	468	1	
1-95	5.10	516	3	
1-96	5.05	516	3	
1-97	3.96	468	1	
1-98	5.62	516	2	
1-99	5.62	516	2	
1-100	4.66	544	1	
1-101	5.44	558	1	
1-102	3.30	453	1	
1-103	4.84	501	2	

化合物编号	R _t	(MH) ⁺	步骤	理化数据
1-104	4.76	501	2	
1-105	4.46	501	4	
1-106	4.53	501	4	
1-107	3.40	467	1	
1-108	3.65	467	1	
1-109	4.41	515	5	
1-110	4.57	515	3	mp: 115℃
1-111	5.44	543	2	
1-112	5.71	605	6	
1-113	5.10	561	2	
1-114	3.56	467	1	
1-115	4.90	529	1	
1-116	6.58	547	1	
1-117	5.32	529	2	
1-118	5.53	569	1	
1-119	5.05	501	2	
1-120	5.72	553	2	
1-121	5.13	515	2	
1-122	6.00	577	2	
1-123	6.01	591	2	
1-124	5.24	577	1	
1-125	5.31	591	1	
1-126	5.27	637	1	
1-127	5.58	585	2	
1-128	5.53	585	2	
1-129	5.90	617	3	
1-130	4.66	527	4	
1-131	4.55	527	4	
1-132	3.83	507	1	

化合物编号	R _t	(MH) ⁺	步骤	理化数据
1-133	4.62	555	4	
1-134	5.67	575	2	
1-135	4.76	569	1	
1-136	5.15	587	2	
1-137	4.78	601	2	
1-138	5.00	601	2	
1-139	5.14	615	2	
1-140	4.77	555	6	
1-141	3.88	473	1	
1-142	4.32	501	1	
1-143	5.06	598	2	
1-144	4.15	466	1	
1-145	5.20	514	2	
1-146	5.13	514	2	
1-147	4.41	462	1	
1-148	3.86	495	1	
1-149	4.91	543	4	
1-150	4.10	543	5	
1-151	5.32	603	2	
1-152	4.97	538	1	mp: 103℃
1-153	4.91	525	2	
1-154	4.72	549	1	
1-155	4.12	460	2	
1-156	4.66	522	1	
1-157	5.39	564	1	
1-158	5.11	522	2	
1-159	5.44	584	1	mp: 128℃
1-160	5.40	536	2	
1-161	5.33	609	1	

化合物编号	R _t	(MH) ⁺	步骤	理化数据
1-162	5.52	602	1	
1-163	5.87	652	1	
1-164	4.89	641	1	
1-165	5.35	626	1	mp: 110℃
1-166	5.63	570	2	
1-167	5.71	610	1	
1-168	5.89	598	2	
1-169	5.51	550	2	
1-170	6.14	612	2	
1-171	5.31	603	1	
2-1	5.71	512	1	
2-2	5.16	541	10	
2-3	5.51	436	1	
2-4	5.24	436	1	Mp: 294℃ 盐酸盐 (.3HCl)
2-5	4.49	450	1	Mp: 170℃
2-6	6.59	484	2	
2-7	6.54	484	2	
2-8	6.55	484	7	盐酸盐 (.HCl)
2-9	5.65	498	2	
2-10	5.83	498	2	
2-11	5.88	526	2	
2-12	4.95	518	1	
2-13	5.77	540	1	
2-14	4.78	542	1	
2-15	4.35	508	1	
2-16	5.20	570	2	
2-17	3.59	519	1	
2-18	4.85	553	2	

化合物编号	R _t	(MH) ⁺	步骤	理化数据
2-19	5.02	553	2	
2-20	3.87	465	1	
2-21	4.71	527	2	
2-22	3.59	493	1	
2-23	5.06	541	2	
2-24	4.45	491	1	
2-25	5.37	553	2	
2-26	5.18	527	1	
2-27	6.60	561	2	
2-28	6.63	561	2	
2-29	5.72	555	1	
2-30	5.24	541	1	
2-31	6.65	575	2	
2-32	6.04	603	6	
2-33	6.06	617	6	
2-34	5.36	591	2	
2-35	4.42	523	1	
2-36	6.00	571	2	
2-37	6.02	571	2	
2-38	4.00	549	1	
2-39	4.63	438	1	
2-40	nd	nd	-	Mp: 分解 盐酸盐 (.3HCl)
2-41	3.82	452	1	
2-42	5.63	486	2	
2-43	5.55	486	2	
2-44	5.50	500	8	盐酸盐 (.2HCl)
2-45	5.50	514	2	
2-46	4.70	514	2	

化合物编号	R _i	(MH) ⁺	步骤	理化数据
2-47	5.25	418	3	
2-48	5.17	484	1	Mp: 分解 三氟乙酸盐 (.2CF ₃ COOH)
2-49	4.91	498	1	
2-50	5.46	512	1	
2-51	5.49	526	1	
2-52	5.74	524	2	
2-53	nd	nd	-	
2-54	5.50	522	3	Mp: 67℃ 三氟乙酸盐 (.CF ₃ COOH)
2-55	1.10	560	11	
3-1	3.44	382	1	
3-2	4.70	431	3	
3-3	4.69	431	3	
3-4	3.14	445	2	
3-5	4.33	383	1	
3-6	4.67	397	1	
3-7	4.39	397	1	
3-8	5.00	439	1	
3-9	5.59	431	2	
3-10	5.49	445	1	
3-11	5.45	445	1	
3-12	5.64	459	2	
3-13	5.41	473	1	
3-14	5.38	473	1	
3-15	6.05	499	1	Mp: 99℃
3-16	4.6	411	1	

化合物编号	R _t	(MH) ⁺	步骤	理化数据
3-17	5.37	453	1	
3-18	5.7	445	1	
3-19	5.94	459	1	
3-20	5.4	473	1	
3-21	4.59	427	1	
4-1	5.03	399	1	
4-2	5.93	447	2	
4-3	5.59	569	1	Mp: 112 °C
5-1	5.52	401	2	
5-2	5.58	419	2	
5-3	5.26	426	2	
5-4	6.20	429	2	
5-5	5.06	429	2	
5-6	5.15	429	2	
5-7	5.32	443	2	
5-8	5.47	415	1	
5-9	5.83	429	1	
5-10	5.81	429	1	
5-11	5.58	433	1	
5-12	5.56	433	1	
5-13	1.04	433	11	Mp: 分解
5-14	5.95	493	1	
5-15	5.95	493	1	
5-16	5.97	493	1	
5-17	5.86	449	1	
5-18	5.85	449	1	
5-19	5.14	440	1	
5-20	5.07	440	1	Mp: 分解
5-21	5.97	483	1	

化合物编号	R _t	(MH) ⁺	步骤	理化数据
5-22	5.90	483	1	
5-23	5.94	483	1	
5-24	5.36	460	1	
5-24	5.38	460	1	
5-25	5.45	460	1	Mp: 123℃
5-26	4.52	493	1	
5-27	5.81	429	1	
5-28	5.98	441	1	
5-29	5.07	443	1	
5-30	6.45	477	2	
5-31	6.32	491	1	
5-32	6.30	491	1	
5-33	5.84	519	1	
5-34	6.06	465	1	
5-35	6.13	465	1	
6-1	5.47	423	9	
6-2	5.11	405	1	
6-3	5.02	420	1	Mp: 107℃
6-4	5.43	407	3	Mp: 210℃
6-5	6.05	408	3	
6-6	4.97	436	1	
6-7	4.92	436	1	盐酸盐 (.2HCl)
6-8	4.89	436	1	
6-9	5.01	402	3	
6-10	5.10	402	3	盐酸盐 (.2HCl)
6-11	4.51	402	3	Mp: 分解
6-12	4.58	402	3	
6-13	4.49	416	1	
6-14	4.31	416	1	

化合物编号	R _t	(MH) ⁺	步骤	理化数据
6-15	4.58	514	1	
6-16	5.41	452	3	
6-17	5.52	466	1	
7-1	4.04	325	1	
7-2	nd	nd	-	Mp: 分解 盐酸盐 (.2HCl)
7-3	4.93	353	1	
7-4	5.25	367	1	
7-5	5.98	395	1	
7-6	6.2	421	1	
7-7	3.98	381	1	
7-8	5.12	423	1	
7-9	5.15	423	1	盐酸盐 (.2HCl)
7-10	6.32	501	1	
7-11	5.06	365	1	Mp: 126℃
8-1	4.29	430	1	三氟乙酸盐 (.2CF ₃ COOH)
8-2	4.36	396	1	
8-3	5.78	468	1	
8-4	6.01	530	1	
9-1	4.70	436	1	
9-2	4.98	424	1	
10-1	5.30	383	1	
10-2	6.05	431	1	
10-3	6.00	445	1	
11-1	5.53	385	1	
12-1	5.92	401	1	
12-2	6.28	429	1	
12-3	6.18	427	1	

化合物编号	R_t	$(MH)^+$	步骤	理化数据
12-4	6.34	491	1	
12-5	5.51	429	1	
12-6	6.18	505	1	
12-7	6.35	451	1	
13-1	5.59	391	1	
13-2	6.23	441	1	
13-3	5.38	422	1	
13-4	5.61	499	1	
14-1	4.42	311	1	
14-2	5.55	353	1	
14-3	6.41	407	1	
14-4	5.60	409	1	
14-5	6.93	407	1	
15-1	4.00	458	1	三氟乙酸盐 (.3CF ₃ COOH)
15-2	3.51	486	1	
15-3	5.61	450	1	
15-4	4.10	397	1	
15-5	4.80	441	1	
15-6	5.49	526	1	
15-7	5.65	437	1	
16-1	3.69	382	1	
16-2	2.90	396	1	
16-3	2.90	396	1	
16-4	4.90	468	1	
16-5	5.18	530	1	
16-6	4.33	422	1	
16-7	3.56	424	1	

化合物编号	R _t	(MH) ⁺	步骤	理化数据
16-8	4.72	498	1	三氟乙酸盐 (.CF ₃ COOH)
16-9	3.62	369	1	
16-10	3.49	383	1	
16-11	4.62	439	1	
16-12	4.17	385	1	
16-13	5.29	405	1	
16-14	5.01	415	1	
16-15	5.35	479	1	
16-16	5.33	479	1	
16-17	5.36	479	1	
16-18	5.47	451	1	
16-19	4.68	409	1	
16-20	3.52	402	1	
16-21	4.78	452	1	
16-22	4.24	353	1	
16-23	5.65	407	1	
16-24	3.22	367	1	
16-25	4.37	409	1	
17-1	nd	nd	-	
17-2	1.28	633	11	

nd=未测定