

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl.

C07D 413/14 (2006.01)

A61K 31/50 (2006.01)



[12] 发明专利说明书

专利号 ZL 02816373.7

[45] 授权公告日 2006年3月29日

[11] 授权公告号 CN 1247571C

[22] 申请日 2002.7.24 [21] 申请号 02816373.7

[30] 优先权

[32] 2001.7.26 [33] HU [31] P0103063

[86] 国际申请 PCT/HU2002/000072 2002.7.24

[87] 国际公布 WO2003/010166 英 2003.2.6

[85] 进入国家阶段日期 2004.2.20

[71] 专利权人 埃吉斯药物工厂

地址 匈牙利布达佩斯

[72] 发明人 J·巴克齐 P·科特纳吉

G·斯米格 G·勒维 I·加斯利

A·埃杰德 J·拉齐内鲍伊诺格尔

K·帕拉吉 E·施密特

G·塞纳希 A·米克洛什内科瓦奇

J·韦尔曼

审查员 何小平

[74] 专利代理机构 中国国际贸易促进委员会专利

商标事务所

代理人 张敏

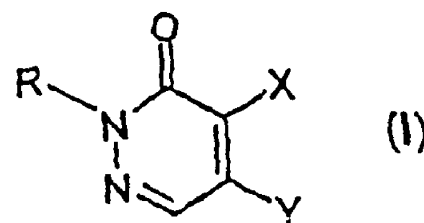
权利要求书5页 说明书22页

[54] 发明名称

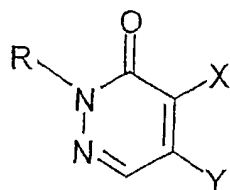
新颖的 2H - 哒嗪 - 3 - 酮衍生物、含有它们的药物组合物和活性成分的制备方法

[57] 摘要

本发明涉及新颖的式 I 2H - 哒嗪 - 3 - 酮衍生物、含有它们的药物组合物和该活性成分的制备方法。这些新颖的化合物具有神经抑制效果，主要能够用于治疗精神分裂症。式 I 中，R 代表氢原子或 C₁₋₄ 烷基，X 和 Y 独立地代表氢原子、卤原子或式 II 基团，其条件是 X 和 Y 之一总是表示式 II 基团，则另一个代表氢原子或卤原子，其中在式 II 中，n 具有 1 或 2 的数值。



1、下式 2H-咪嗪-3-酮衍生物

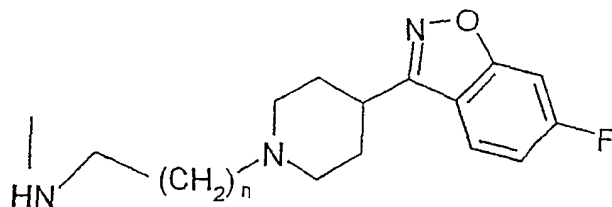


(I)

其中

R 代表氢原子或 C₁₋₄ 烷基，

X 和 Y 独立地代表氢原子、卤原子或下式基团



(II)

其条件是 X 和 Y 之一总是表示式 II 基团，则另一个代表氢原子或卤原子，其中在式 II 中，

n 具有 1 或 2 的数值，

及其药学上适合的酸加成盐。

2、根据权利要求 1 的通式 I 2H-咪嗪-3-酮衍生物，其中

R 代表氢或 C₁₋₄ 烷基，

X 代表氢或卤素，

Y 代表通式 II 基团，和

n 是 1 或 2，

及其药学上适合的酸加成盐。

3、根据权利要求 2 的化合物，其中

R 代表甲基,

X 代表氯,

Y 代表通式 II 基团, 和

n 是 1 或 2,

及其药学上适合的酸加成盐。

4、根据权利要求 3 的下列化合物:

4-氯-5-[2-[4-(6-氟-1,2-苯并异噁唑-3-基)哌啶-1-基]乙氨基]-2-甲基-2H-咪嗪-3-酮,

及其药学上适合的酸加成盐。

5、根据权利要求 3 的下列化合物:

4-氯-5-[3-[4-(6-氟-1,2-苯并异噁唑-3-基)哌啶-1-基]丙氨基]-2-甲基-2H-咪嗪-3-酮,

及其药学上适合的酸加成盐。

6、根据权利要求 1 的通式 I 2H-咪嗪-3-酮衍生物, 其中

R 代表氢或 C₁₋₄ 烷基,

X 代表通式 II 基团,

Y 代表氢或氯, 和

n 是 1 或 2,

及其药学上适合的酸加成盐。

7、根据权利要求 6 的通式 I 2H-咪嗪-3-酮衍生物, 其中

R 代表氢或甲基,

X 代表通式 II 基团,

Y 代表氯, 和

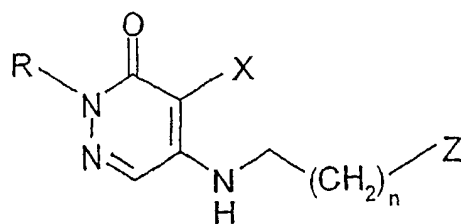
n 是 1 或 2,

及其药学上适合的酸加成盐。

8、式 I 2H-咪嗪-3-酮衍生物或其药学上适合的酸加成盐的制备方法, 其中 R、X 和 Y 是如权利要求 1 所定义的, 其特征在于

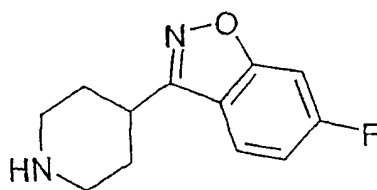
a) 关于式 I 2H-咪嗪-3-酮衍生物的制备, 其中 Y 代表式 II 基团, X、R 和 n 是如式 I 所定义的,

使下式烷基氨基哒嗪-3-酮衍生物



(III)

其中 Z 代表离去基团，R、Y 和 n 是如上所述的，
与下式 6-氟-3-哌啶-4-基-1,2-苯并异噁唑反应，

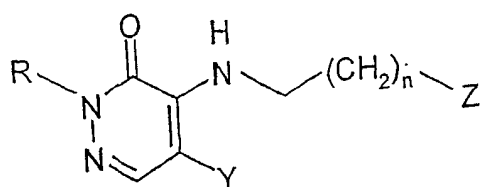


(IV)

或者

b) 关于式 I 2H-哒嗪-3-酮衍生物的制备，其中 X 代表式 II 基团，
Y、R 和 n 是如式 I 所定义的，

使下式烷基氨基哒嗪-3-酮衍生物



(V)

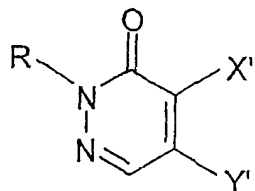
其中 Z 代表离去基团，R、Y 和 n 是如上所述的，
与式 IV 6-氟-3-哌啶-4-基-1,2-苯并异噁唑反应；

或者

c) 关于式 I 2H-哒嗪-3-酮衍生物的制备，其中 X 代表卤原子，Y

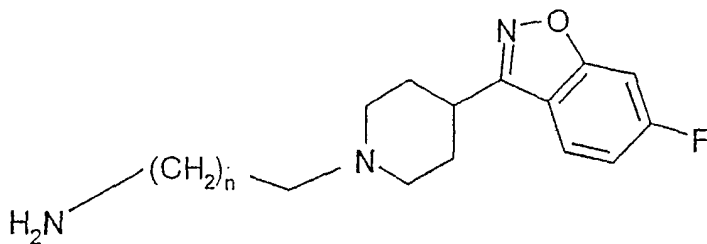
代表式 II 基团, 和/或 Y 代表卤原子, X 代表式 II 基团, R 和 n 是如式 I 所定义的,

使下式二卤代哒嗪-3-酮衍生物



(VI)

其中 X' 和 Y' 表示卤原子, R 是如上所定义的, 与下式苯并异噁唑衍生物反应,



(VII)

其中 n 是如上所定义的;

如果需要的话, 使式 I 2H-哒嗪-3-酮衍生物转化为其药学上适合的酸加成盐或者从其酸加成盐中释放出来。

9、药物组合物, 包含式 I 2H-哒嗪-3-酮衍生物或其药学上适合的酸加成盐以及常规的载体, 式 I 中 n、R、X 和 Y 是如权利要求 1 所定义的。

10、根据权利要求 9 的药物组合物, 包含式 I 2H-哒嗪-3-酮衍生物或其药学上适合的酸加成盐作为活性成分, 式 I 中 n、R、X 和 Y 是如权利要求 2 所定义的。

11、根据权利要求 10 的药物组合物, 包含式 I 2H-哒嗪-3-酮衍生物或其药学上适合的酸加成盐作为活性成分, 式 I 中 n、R、X 和 Y 是如权利要求 3 所定义的。

12、根据权利要求 9 的药物组合物，包含 4-氟-5-[2-[4-(6-氟-1,2-苯并异噁唑-3-基)哌啶-1-基]乙氨基]-2-甲基-2H-咪嗪-3-酮或其药学上适合的酸加成盐作为活性成分。

13、根据权利要求 9 的药物组合物，包含 4-氟-5-[3-[4-(6-氟-1,2-苯并异噁唑-3-基)哌啶-1-基]丙氨基]-2-甲基-2H-咪嗪-酮或其药学上适合的酸加成盐作为活性成分。

14、式 I 2H-咪嗪-3-酮衍生物或其药学上适合的酸加成盐在具有神经抑制效果的药物组合物制备中的用途，式 I 中 n、R、X 和 Y 是如权利要求 1 所定义的。

15、式 I 2H-咪嗪-3-酮衍生物或其药学上适合的酸加成盐作为药物活性成分的用途，式 I 中 n、R、X 和 Y 是如权利要求 1 所定义的。

16、根据权利要求 15 的用途，用作神经抑制药物活性成分。

新颖的 2H-吡嗪-3-酮衍生物、含有它们的 药物组合物和活性成分的制备方法

发明领域

本发明涉及新颖的 2H-吡嗪-3-酮衍生物、含有它们作为活性成分的药物组合物和该活性成分的制备方法。这些新颖的化合物具有神经抑制效果，主要能够用于治疗精神分裂症。

发明背景

包括情感性临床模式的精神病学疾病（精神分裂症、焦虑、抑郁）构成对医学科学的巨大挑战。约有 1% 的人口患有精神分裂症。不过，最近的药物疗法不完全适合于该疾病的治疗。临床上，精神分裂症是以两种综合征为特征的，它们在病因学和对药物疗法的反应上是根本不同的。它们是所谓的正性或产生性症状（幻觉、妄想）和负性或缺陷性症状（情绪变得空虚、沉默）[Crow, T. J., *Brit. Med. J.*, 280, 66(1980)]。据信产生性症状的形成是由于 mesolimbic 多巴胺能系统的机能亢进[Kahn, R. S.和 Davis, K. L., *The Fourth Renovation of Progress*, editor: Bloom, F. E.和 Kupfer, D. J., Raven Press, New York, p 1215 (1995)]，这些症状能够被所谓的经典神经抑制剂（氟哌啶醇、氯丙嗪）所控制。不过，在负性症状的情况下，mesolimbic 多巴胺能系统的机能减退是特征性的[Knable, M. B.和 Winberger, D. M., *Psychopharmacology*, 11, 123 (1997)]，因此上述药物是无效的，而且它们能够导致负性症状的恶化。迄今疗法以所谓的常规神经抑制剂（氟哌啶醇、氯丙嗪）为主，它们主要是多巴胺 D₂ 受体拮抗剂。所以，如上所述，它们具有大量不可取的副作用，不足以应付精神分裂症综合征之一（负性症状）[Ellenbroek, B. A., *Pharmacol. Ther.*, 57, 1 (1993)]。

发现 5-HT_{2A} 受体[Leysen 等人, *Biochem. Pharmacol.*, 27, 307 (1978)]之后，这些受体提升了对抗精神分裂症的治疗效果。氯氮平是

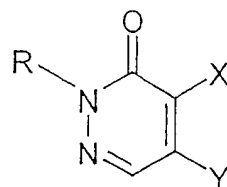
第一种与 5-HT_{2A} 受体结合比与 D₂ 受体结合更强并且不具有常规药物特有的不可取副作用。此外，氯氮平还良好地控制负性症状[Melzer, H. Y., *Schizophr. Bull.*, 17, 263 (1991)]。氯氮平之后出现了若干更新的下一代神经抑制剂，例如奥氮平、seroquel 等，不过，氯氮平可以被视为标准的非典型神经抑制剂。上述更新的非典型药物在精神分裂症特有的正性症状（幻觉、妄想）和负性症状（情绪的空虚、沉默）的情况下也是同样有效的。

文章 *J. Med. Chem.*, 28(6), 761-769 (1985) 描述了具有神经抑制活性的 3-(1-取代的-4-哌啶基)-1,2-苯并异噁唑衍生物。从美国专利 No. 5,395,934 可知具有抗心律失常效果的 3(2H)-吡嗪酮衍生物。

本发明的目的是制备新颖的具有神经抑制效果的化合物，它们可取地影响精神分裂症的两种综合征，比氯氮平更加有效，既没有锥体外束外的、也没有内分泌的副作用。

发明概述

更确切地，本发明涉及新颖的下式 2H-吡嗪-3-酮衍生物

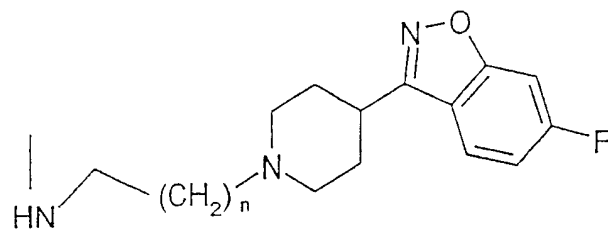


(I)

其中

R 代表氢原子或 C₁₋₄ 烷基，

X 和 Y 独立地代表氢原子、卤原子或下式基团



(II)

其条件是 X 和 Y 之一总是表示式 II 基团, 则另一个代表氢原子或卤原子, 其中在式 II 中,

n 具有 1 或 2 的数值,
及其药学上适合的酸加成盐。

优选实施方式的说明

已经发现, 被(6-氟-1,2-苯并噁唑-3-基)哌啶-1-基烷基氨基取代的 2H-吡嗪-3-酮衍生物具有非常可取的神经抑制效果, 能够用于治疗精神分裂症的两种综合征。

在说明书和权利要求书中, C₁₋₄ 烷基是甲基、乙基、异丙基、正丙基、正丁基、仲丁基、异丁基或叔丁基, 优选甲基。

卤原子是氟、氯、溴或碘原子, 优选氯原子。

式 I 2H-吡嗪-3-酮衍生物的药学上适合的酸加成盐表示化合物与无机酸或有机酸所生成的无毒的酸加成盐, 无机酸例如盐酸、氢溴酸、硫酸、磷酸等, 有机酸例如甲酸、乙酸、马来酸、富马酸、乳酸、酒石酸、琥珀酸、枸橼酸、苯磺酸、对甲苯磺酸、甲磺酸等。

优选的一小组本发明化合物由这样的式 I 2H-吡嗪-3-酮衍生物及其药学上适合的酸加成盐组成, 其中

X 代表式 II 基团,
Y 代表氢原子或卤原子,
R 和 n 是如式 I 所定义的。

在上述小组中, 尤其优选的式 I 2H-吡嗪-3-酮衍生物及其药学上适合的酸加成盐是这样的, 其中 Y 代表氢原子或氯原子, R 表示氢原子或甲基, X 代表式 II 基团, 其中 n 是如式 I 所定义的。

优选的另一小组本发明化合物由这样的式 I 2H-吡嗪-3-酮衍生物及其药学上适合的酸加成盐组成, 其中

Y 代表式 II 基团,
X 代表氢原子或卤原子,
R 和 n 是如式 I 所定义的。

在上述小组中，尤其优选的式 I 2H-吡嗪-3-酮衍生物及其药学上适合的酸加成盐是这样的，其中 X 代表氯原子，R 表示甲基，Y 代表式 II 基团，其中 n 是如式 I 所定义的。

出于如上所定义的尤其优选的化合物，下列化合物是适合的：

4-氯-5-{2-[4-(6-氟-1,2-苯并异噁唑-3-基)哌啶-1-基]乙氨基}-2-甲基-2H-吡嗪-3-酮，

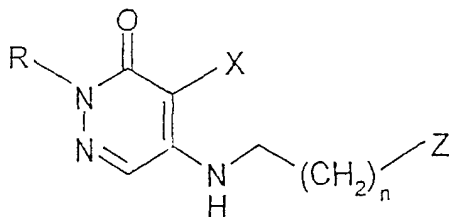
4-氯-5-{3-[4-(6-氟-1,2-苯并异噁唑-3-基)哌啶-1-基]丙氨基}-2-甲基-2H-吡嗪-3-酮，

及其药学上适合的酸加成盐。

本发明化合物是如下制备的：

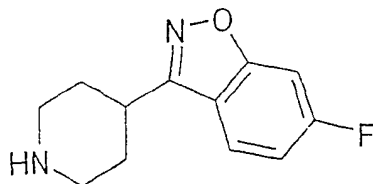
a) 关于式 I 2H-吡嗪-3-酮衍生物的制备，其中 Y 代表式 II 基团，X、R 和 n 是如式 I 所定义的，

使下式烷基氨基吡嗪-3-酮衍生物



(III)

其中 Z 代表离去基团，R、Y 和 n 是如上所述的，与下式 6-氟-3-哌啶-4-基-1,2-苯并异噁唑反应，

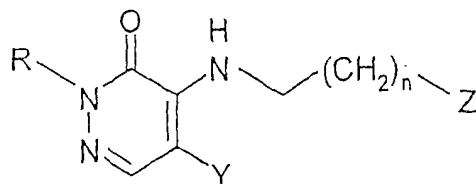


(IV)

或者

b) 关于式 I 2H-吡嗪-3-酮衍生物的制备，其中 X 代表式 II 基团，

Y、R 和 n 是如式 I 所定义的，
使下式烷基氨基哒嗪-3-酮衍生物

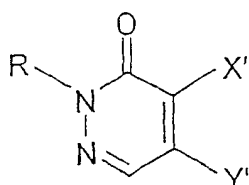


(V)

其中 Z 代表离去基团，R、Y 和 n 是如上所述的，
与式 IV 6-氟-3-吡啶-4-基-1,2-苯并异噁唑反应；
或者

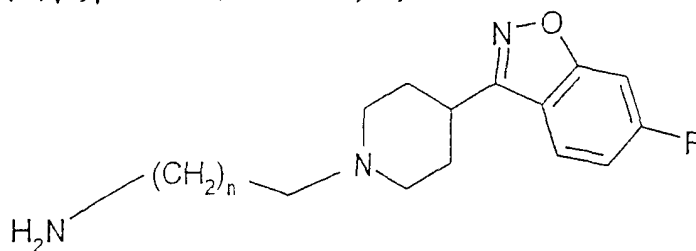
c) 关于式 I 2H-哒嗪-3-酮衍生物的制备，其中 X 代表卤原子，Y 代表式 II 基团，和/或 Y 代表卤原子，X 代表式 II 基团，R 和 n 是如式 I 所定义的，

使下式二卤代哒嗪-3-酮衍生物



(VI)

其中 X' 和 Y' 表示卤原子，R 是如上所述的，
与下式苯并异噁唑衍生物反应，



(VII)

其中 n 是如上所述的;

如果需要的话,使式 I 2H-吡嗪-3-酮衍生物转化为其药理学上适合的酸加成盐或者从其酸加成盐中释放出来。

本发明的方法 a)、b)和 c)是按照文献已知的方法进行的[例如 March, J.: *Advanced Organic Chemistry, Reactions, Mechanism and Structure*, 4th edition, JohnWiley & Sons, New York, 1992]。在本发明方法 c)的情况下,通常生成式 I 化合物的混合物,也就是这样的式 I 化合物,其中 X 代表式 II 基团, Y 代表卤原子,和这样的式 I 化合物,其中 X 代表卤原子, Y 代表式 II 基团, R 和 n 是如式 I 所定义的,这依赖于起始化合物。混合物的组分是借助常规的制备有机化学方法分离的,例如分步结晶。

式 I 2H-吡嗪-3-酮衍生物可以与无机或有机酸按本身已知的方式反应,得到其药理学上适合的酸加成盐,或者使用适合的无机或有机碱可以从其酸加成盐中释放出来。

用作起始物的式 III 和 V 烷基氨基吡嗪-3-酮衍生物可以通过国际专利申请 No. PCT/HU98/00054 所述方法加以制备。

式 IV 6-氟-3-吡啶-4-基-1,2-苯并异噁唑在文章 *J. Med. Chem.*, **28**(6), 761-769 (1985)中已有描述。

式 VI 二卤代吡嗪-3-酮衍生物也是已知的[*J. Chem. Soc.*, **1948**, 2192, 2194]。

式 VII 苯并异噁唑衍生物可以从式 IV 6-氟-3-吡啶-4-基-1,2-苯并异噁唑通过氨基烷基化作用加以制备,其方式是文献已知的[*Arch. Pharm.*, **329**(1), 3-10(1996); *J. Med. Chem.*, **28**(12), 1934-1943 (1985)]。

下列试验研究了式 I 2H-吡嗪-3-酮衍生物的药理活性。

1、建立正性症状模型的方法

1.1 对条件避免反应(CAR)的抑制作用

通过测定对学习到的条件避免反射的抑制作用,测量抗精神病(神经抑制)效果。在教学开始时,实验采用 120 至 150g 体重的雄性 Wistar 大鼠。实验仪器是所谓的往返箱,由两个 24cm x 24cm、5cm x 23cm

大小的房间组成，彼此被分界墙隔开。两个房间由一个 6cm x 9cm 大小的门连接。在试验期间，动物的任务是在适合的警告性刺激的情况下从一个房间穿过门到另一个房间，因而避免了惩罚性（非条件）刺激。警告性（条件）刺激出现在动物所停留的房间。条件刺激(CS)是闪烁的(1Hz)白光，持续 15 秒。非条件刺激(US)是对跖部的随机电击，强度 0.6mA，出现在条件刺激的后 5 秒中。在条件刺激期间从往返箱的一个房间穿过另一个被视为避免性反应，而在非条件刺激期间的穿行被视为逃避性反应。这两种反应都终止了实际的刺激，试验结束。试验间间隔(ITI)为 15 秒。一天进行 80 次试验。测量学习成绩，为成功的避免性反应次数与总试验次数的百分比。测定神经抑制剂对动物的效果，显示在条件反射稳定后成绩为至少 75%。将供试化合物对大鼠给药每周一次，实验系列前 1 小时。在评价每组中神经抑制剂的效果时，利用动物在前一天的成绩作为对照。从所得数据测定 50%抑制剂量(ID₅₀)。表 I 给出这些数值。使用氯丙嗪（2-氯-10-(3-二甲氨基丙基)吩噻嗪）和氯氮平（8-氯-11-(4-甲基-1-哌嗪基)-5H-二苯并[b,e][1,4]二氮杂萘）作为参照物。

表 I
对条件避免反应的抑制作用

化合物（实施例 No.）	条件反射, ID ₅₀ (mg/kg)
1	0.7
2	5.8
4	0.3-0.5
5	≤3.0
氯丙嗪	13.2
氯氮平	21.3

表 I 所给出的结果表明，每种所测试的本发明化合物有效地抑制条件避免反应。它们的功效胜过参照分子至少一个数量级。

1.2 对阿朴吗啡致小鼠刻板 and 攀登的抑制作用

实验采用 20 至 24g 体重的雄性 NMRI 小鼠。将动物分别用载体

和供试物处理（20ml 体积/kg 体重），习惯 30 分钟后，将它们放置在 12cm x 12cm x 12cm 大小的丝网笼内，笼子可以用有机玻璃板盖住。30 分钟后，向小鼠皮下给以 1ml/kg 盐酸阿朴吗啡，体积 10ml/kg。在用阿朴吗啡处理后立即开始测量刻板行为，持续 25 分钟。测量是借助下列五级标准进行的：

0 分：相当于对照动物的正常行为。

1 分：经常的探察活动，有时嗅闻或者向侧面转头。

2 分：密集连续转头或嗅闻，间歇的探察活动。

3 分：有时舔、啮或咬，交替有密集的嗅闻或转头，行动活动持续非常短的时间。

4 分：在同一位置连续的密集的舔和/或咬，没有任何行动或探察活动。

小鼠在用至少三条腿向上攀登垂直壁时的姿势被视为攀登。在观察期的后十分钟内基于是/否(+/-)进行评价。

刻板评价：在每只动物的情况下，分别考虑和记录在观察期间所得最高分值。从最大分值计算每组的中值，使其与对照组的中值进行相关分析，以计算效果百分比。从后者数值基于剂量-效果关系借助线性回归计算 ID_{50} 值（引起 50% 抑制的剂量）。

攀登评价：在评价抑制效果时，考虑表现攀登的动物数。计算每组的频率，然后测定效果百分比，以对照组所得结果作为 100%。按照 Litchfield 和 Wilcoxon 的方法[J. Pharmacol, Exp. Ther., 96, 99 (1949)]基于剂量-效果关系计算 ED_{50} 值（引起 50% 动物抑制的剂量）。

所得结果总结在表 II 中。在这种情况下，仍然使用氯丙嗪和氯氮平作为参照物。

表 II
对阿朴吗啡诱发的刻板和攀登的抑制作用

化合物 (实施例 No.)	刻板抑制作用 ID ₅₀ (mg/kg) po.	攀登抑制作用 ED ₅₀ (mg/kg) po.
1	0.4	0.3
2	2.0	0.6
3	1.2	0.8
4	0.2	0.06
5	2.0	0.6
氯丙嗪	6.8	6.1
氯氮平	35.4	11.8

从表 II 数据可以看到，本发明化合物拮抗由阿朴吗啡诱发的行为反应，剂量低于参照物一个或多个数量级。象非典型的氯氮平一样，所检查的新颖化合物抑制攀登反应比抑制刻板更有效。

2、建立负性症状模型的试验

2.1 对由苯环利定(PCP)诱发的运动过强的抑制作用

实验是利用 10 通道“数字运动计”进行的，每条通道一只动物。在每个测量位置（44cm x 8cm x 10cm 大小的箱子），动物的运动是由三支平行的红外光束的间断所表示的，后者是用仪器记录的。分别用供试化合物和载体经口处置(20ml/kg)后 60 分钟，向动物腹膜内给以 3mg/kg 苯环利定（1-(1-苯基环己基)哌啶），剂量为 10ml/kg。15 分钟后，将经过处置的动物放置在仪器中，45 分钟后，读取每条通道的红外光束间断次数。每个试验组使用 10 只小鼠。在评价期间，计算每个试验组的平均值，然后测定效果百分比，以对照组平均值作为 100%。从效果百分比，借助线性回归基于剂量-效果关系计算 ID₅₀ 值。结果显示在表 III 中。使用氟哌啶醇（4-(4-氯苯基)-4-羟基-1-哌啶基)-1-(4-氟苯基)-1-丁酮）和氯氮平作为参照物。

表 III
对由苯环利定诱发的运动过强的抑制作用

化合物 (实施例 No.)	ID ₅₀ (mg/kg) sc.
1	0.4
4	0.07
5	0.46
6	0.9
7	0.4
8	0.2
9	1.4
氟哌啶醇	1.2
氯氮平	2.9

从表 III 可以看到, 所检查的本发明化合物抑制由苯环利定诱发的运动原活性增加, 效率大大高于参照物。

3、僵住形成效果

按照 Morpurgo 的方法研究僵住形成效果[Morpurgo, C., Arch. Int. Pharmacodyn., 137, 84 (1962)]。使用 220 至 240g 体重的雄性 Wistar 大鼠进行检查。将大鼠的前爪放置在橡皮塞上, 一只接一只, 观察动物如何耐受不自然的姿势。正常(非僵住)的动物在 10 秒测量期间从橡皮塞上移下爪子。如果动物在测量期间保持爪子在塞子上, 那么这种伴有肌强直的僵硬状态被评价为僵住。关于每种所测试的化合物, 测定最低有效剂量(MED)。结果显示在表 IV 中。使用氟哌啶醇和利培酮(3-{2-[4-(6-氟-1,2-苯并异噁唑-3-基)哌啶基]乙基}-6,7,8,9-四氢-2-甲基-4H-吡啶并[1,2-a]嘧啶-4-酮)作为参照物。表 IV 也给出了诱发僵住的剂量与 ID₅₀ 值之比, 以描绘对条件避免反应(CAR)的抑制作用特征。

表 IV
僵住形成效果

化合物 (实施例 No.)	MED (mg/kg) po.	Cat/CAR 之比(MED/ID ₅₀)
4	3	约 6
5	10	>3
6	>30	
7	~30	
8	~10	
9	>10	
氟哌啶醇	1	1.6
利培酮	1	2

表 IV 显示，本发明化合物诱发僵住的剂量范围显著高于参照物（差异为至少三倍）。治疗剂量范围和诱发僵住的剂量的对比表明，式 I 化合物具有比参照物更为可取的副作用特征。

4、心脏毒性作用的缺乏

心脏毒性作用是体外在兔离体右心室乳头肌中测定的。

方法

利用 Hackett 等人, 1990 的改进方法(Hacket, A. M., Mc Donald S. J., P., Schweingruber, F.和 Gartwaite, S. M.: Simple in vitro method to characterize antiarrhythmic agents J. Pharmacol. Methods 23, 107-116, 1990)。有效不应期(ERP)是在体外在兔离体右心室乳头肌中测量的。从体重 2.5 - 3.2kg 的新西兰兔得到乳头肌制备物，评价它的收缩作用。收缩（1Hz 等积步调）是借助 4 通道 Hugo Sachs 仪器记录的。供试化合物或参照物的效果是按 1 μ M 浓度测量的。

如果化合物显著($p < 0.01$ 或 $p < 0.001$)延长 ERP，那么视为有心脏毒性。

结果总结在表 V 中。

表 V

供试化合物	ERP 变化% (1 μ M)
实施例 4	11.1 \pm 1.7
实施例 5	5.3 \pm 0.4
实施例 6	6.1 \pm 1.9
实施例 8	1.5 \pm 1.5
实施例 9	0.4 \pm 1.1
利培酮	34.8 \pm 4.8***
伊潘立酮	31.9 \pm 7.8**

** $p < 0.01$; *** $p < 0.001$, 相对基线而言

惊人地, 本发明化合物在 1 μ M 浓度下没有心脏毒性, 尽管它们含有苯并异噁唑结构部分。结构上相似的参照物利培酮和伊潘立酮显示了可观的和显著的心脏毒性潜力。

总之, 可以说本发明化合物在伴有精神和情绪障碍的疾病治疗中是有效的。新颖的化合物对精神分裂症的正性与负性症状都具有显著的治疗效果。这得到下列所得结果的支持, 测量条件避免反应的试验, 由阿朴吗啡诱发的相互作用试验以及苯环利定的效果抑制。也就是说, 苯环利定能够诱发男性精神病症状, 与精神分裂症的缺陷性症状非常相似。因此, 用在这些试验中的 PCP 模型尤其适合于估计对负性症状的效果 [Steinpreis, R. E., Behav. Brain Res., 74, 1-2, 45 (1995)]. 尤为明显的是, 所检查的新颖化合物抑制由阿朴吗啡诱发的攀登反应, 剂量范围大大低于刻板行为。这项发现是很重要的, 因为按照文献的数据, 对阿朴吗啡刻板的抑制作用涉及纹状体多巴胺受体的阻滞, 而对攀登的抑制作用涉及听神经核多巴胺受体的阻滞 [Costall et al., Eur. J. Pharmacol., 50, 39 (1978)]. 所以, 可以预期本发明化合物在治疗剂量下将不会诱发锥体外副作用。

已经惊人地发现, 本发明化合物尽管有苯并异噁唑结构单元也没有心脏毒性。

基于上述试验，本发明化合物及其药学上适合的酸加成盐可以用作药物组合物中的活性成分。

此外，本发明涉及药物组合物，包含式 I 2H-哒嗪-3-酮衍生物或其药学上适合的酸加成盐核一种或多种常规载体。

本发明的药物组合物一般含有 0.1 至 95 质量百分比、优选 1 至 50 质量百分比、适宜 5 至 30 质量百分比的活性成分。

本发明的药物组合物适合于经口、肠胃外、直肠或透皮给药，或者适合于局部治疗，并且可以是固体或液体。

适合于经口给药的固体药物组合物可以是粉剂、胶囊剂、片剂、膜衣片、微囊剂等，可以包含粘合剂，例如明胶、山梨糖醇、聚(乙烯基吡咯烷酮)等；填充剂，例如乳糖、葡萄糖、淀粉、磷酸钙等；压片辅助物质，例如硬脂酸镁、滑石、聚(乙二醇)、二氧化硅等；润湿剂，例如月桂基硫酸钠等，作为载体。

适合于经口给药的液体药物组合物可以是溶液剂、混悬剂或乳剂，并且例如可以包含悬浮剂，例如明胶、羧甲基纤维素等；乳化剂，例如脱水山梨醇单油酸酯等；溶剂，例如水、油、甘油、丙二醇、乙醇等；防腐剂，例如对羟基苯甲酸甲酯等，作为载体。

适合于肠胃外给药的药物组合物一般由活性成分的无菌溶液组成。

上面列举的剂型以及其他剂型是本身已知的，例如参见 Remington's Pharmaceutical Sciences, 18th Edition, Mack Publishing Co., Easton, USA (1990)。

药物组合物一般含有剂量单元。成人患者的典型剂量为 0.1 至 1000mg 式 I 化合物或其药学上适合的酸加成盐，按 1kg 体重每天计算。每日剂量可以分一次或多次给药。实际的剂量依赖于很多因素，由医生决定。

药物组合物是这样制备的，将式 I 化合物或其药学上适合的酸加成盐与一种或多种载体混合，再按照本身已知的方式转化所得混合物为药物组合物。可用的方法是文献已知的，例如上面提到的

Remington's Pharmaceutical Sciences.

一小组本发明药物组合物含有这样的式 I 2H-哒嗪-3-酮衍生物，
其中

X 代表式 II 基团，

Y 代表氢原子或卤原子，

R 和 n 是如式 I 所定义的，

或其药学上适合的酸加成盐，作为活性成分。

在这小组中，优选的药物组合物含有这样的 2H-哒嗪-3-酮衍生物，
其中

R 表示氢原子或甲基，

Y 代表氢原子或氯原子，

X 和 n 是如上所述的，

或其药学上适合的酸加成盐，作为活性成分。

另一小组本发明药物组合物含有这样的式 I 2H-哒嗪-3-酮衍生物，
其中

X 代表氢原子或卤原子，

Y 代表式 II 基团，

R 和 n 是如式 I 所定义的，

或其药学上适合的酸加成盐，作为活性成分。

在这小组中，优选的药物组合物含有这样的 2H-哒嗪-3-酮衍生物，
其中

R 表示氢原子或甲基，

X 代表氢原子或氯原子，

Y 和 n 是如上所述的，

或其药学上适合的酸加成盐，作为活性成分。

尤其优选的药物组合物含有

4-氯-5-{2-[4-(6-氟-1,2-苯并异噁唑-3-基)哌啶-1-基]乙氨基}-2-甲基
-2H-哒嗪-3-酮，

4-氯-5-{3-[4-(6-氟-1,2-苯并异噁唑-3-基)哌啶-1-基]丙氨基}-2-甲基

-2H-吡嗪-3-酮,

或其药学上适合的酸加成盐, 作为活性成分。

本发明还涉及式 I 化合物或其药学上适合的酸加成盐在具有神经抑制效果的药物组合物制备中的用途。

此外, 本发明涉及治疗方法, 在该方法中将无毒性量的式 I 2H-吡嗪-3-酮衍生物或其药学上适合的酸加成盐对患有伴有精神与情绪障碍的疾病、尤其是精神分裂症的患者给药。

本发明借助下列实施例得以进一步阐明。

实施例 1

4-{2-[4-(6-氟-1,2-苯并异噁唑-3-基)哌啶-1-基]乙氧基}-5-氯-2-甲基-2H-吡嗪-3-酮的制备

使 1.5g (5.7mmol) 2-[4-(6-氟-1,2-苯并异噁唑-3-基)哌啶-1-基]乙胺、50cm³ 二噁烷、0.93g (5.2mmol) 4,5-二氯-2-甲基-2H-吡嗪-3-酮与 1.38g 碳酸钾的混合物在搅拌下回流 24 小时。然后, 将反应混合物过滤, 蒸发, 粗产物经过硅胶色谱纯化, 用己烷与丙酮的 3:1 混合物作为洗脱剂。合并含有产物的部分, 蒸发, 将残余物悬浮在二乙醚中, 过滤, 干燥。

因而, 得到 0.74g (35.4%) 标题化合物。M. p.: 108-109°C.

元素分析: C₁₉H₂₁ClFN₅O₂ (405.86)

计算值:	C 56.23 %,	H 5.22 %,	N 17.26 %,	Cl 8.74 %;
实测值:	C 55.80 %,	H 5.17 %,	N 16.99 %,	Cl 8.52 %.

IR (KBr): 3290, 1630, 1607, 1554.

¹H-NMR (CDCl₃, i400): 7.76 (m, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.24 (dd, J₁=1.7 Hz, J₂=8.5 Hz, 1H), 7.07 (~dt, J_d=1.8 Hz, J_t=8.8 Hz, 1H), 6.47 (b, 1H), 3.91 (m, 2H), 3.73 (s, 3H), 3.08 (m, 3H), 2.72 (m, 2H), 2.31 (m, 2H), 2.03 (m, 4H).

¹³C-NMR (CDCl₃, i400): 164.07 (d, J=251.0 Hz), 163.81, 160.83, 156.37, 139.79, 139.07, 122.81, 117.15, 112.37 (d, J=25.6 Hz), 97.38 (d, J=26.7 Hz), 57.44, 53.06, 40.53, 39.93, 34.34, 30.31.

实施例 2

4-{3-[4-(6-氟-1,2-苯并异噻唑-3-基)哌啶-1-基]丙氨基}-5-氯-2-甲基-2H-吡嗪-3-酮的制备

使 1.12g (4mmol) 4-(3-溴丙氨基)-5-氯-2-甲基-2H-吡嗪-3-酮、20cm³ 乙腈、1.05g (4.8mmol) 6-氟-3-哌啶-4-基-1,2-苯并异噻唑与 0.87cm³ 三乙胺的混合物在搅拌下回流 2 小时。然后, 将反应混合物蒸发, 向粗产物加入 30cm³ 水。含水层用乙酸乙酯萃取三次, 每次 30cm³。合并有机相, 用水洗涤两次, 每次 30cm³, 经无水硫酸镁干燥。过滤后, 蒸发有机相, 使所得粗产物从 2-丙醇中重结晶。

因而, 得到 1.1g (65.8%) 标题产物。M. p.: 117-119°C.

元素分析: C₂₀H₂₃ClFN₅O₂ (419.89)

计算值: C 57.21 %, H 5.52 %, N 16.68 %, Cl 8.44 %;

实测值: C 56.94 %, H 5.50 %, N 16.57 %, Cl 8.43 %.

IR (KBr): 3200, 1611, 1493.

¹H-NMR (CDCl₃, i400): 8.16 (bdd, J₁=5.3 Hz, J₂=8.3 Hz, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.23 (m, 2H), 7.04 (~td, J_d=2.1 Hz, J_t=8.9 Hz, 1H), 3.92 (~q, J=6.1 Hz, 2H), 3.75 (s, 3H), 3.14 (m, 3H), 2.58 (m, 2H), 2.34 (m, 2H), 2.18 (m, 2H), 2.00 (m, 2H), 1.85 (m, 2H).

¹³C-NMR (CDCl₃, i400): 164.11 (d, J=250.6 Hz), 164.02 (d, J=13.4 Hz), 161.23, 156.48, 139.92, 139.45, 123.70 (d, J=10.7 Hz), 117.15, 112.15 (d, J=24.8 Hz), 105.82, 97.21 (d, J=26.7 Hz), 57.28, 53.73, 44.06, 39.88, 34.73, 30.01, 26.49.

实施例 3

4-{3-[4-(6-氟-1,2-苯并异噻唑-3-基)哌啶-1-基]丙氨基}-5-氯-2H-吡嗪-3-酮的制备

使 4.32g (16mmol) 4-(3-溴丙氨基)-5-氯-2H-吡嗪-3-酮、80cm³ 丙酮、4.11g (168mmol) 6-氟-3-哌啶-4-基-1,2-苯并异噻唑、4.48g (32mmol) 碳酸钾与 0.27g (1.6mmol) 碘化钾的混合物在搅拌下回流 24 小时。然

后，将反应混合物蒸发，粗产物经过硅胶色谱纯化，用己烷、乙酸乙酯与甲醇的 1:1:0.2 混合物作为洗脱剂。合并含有产物的部分，蒸发，将残余物悬浮在乙醚中，过滤，干燥。

因而，得到 1.94g (30.0%) 标题化合物。M. p.: 198-200°C.

元素分析: $C_{19}H_{21}ClFN_5O_2$:

计算值: C 56.23 %, H 5.22 %, N 17.26 %, Cl 8.74 %;

实测值: C 55.80 %, H 5.17 %, N 16.99 %, Cl 8.52 %.

IR (KBr): 3348, 1615, 1494.

1H -NMR ($CDCl_3$, $i400$): 12.82 (s, 1H), 8.22 (bdd, $J_1=5.6$ Hz, $J_2=8.2$ Hz, 1H), 7.73 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.32 (m, 3H), 3.81 (m, 2H), 3.4-3.0 (m, 5H), 2.4-2.0 (m, 6H), 1.84 (m, 2H).

^{13}C -NMR ($CDCl_3$, $i400$): 166.05 (d, $J=250.3$ Hz), 163.15 (d, $J=14.5$ Hz), 161.22, 156.94, 140.03, 139.53, 124.05 (d, $J=11.1$ Hz), 117.19, 112.55 (d, $J=25.3$ Hz), 105.43, 97.20 (d, $J=27.5$ Hz), 56.06, 52.95, 42.74, 33.51, 29.53, 26.73.

实施例 4

4-氯-5-{2-[4-(6-氟-1,2-苯并异噁唑-3-基)哌啶-1-基]乙氨基}-2-甲基-2H-吡嗪-3-酮的制备

使 1.9g (8.6mmol) 4-氯-5-(2-氯乙氨基)-2-甲基-2H-吡嗪-3-酮、 $40cm^3$ 乙腈、2.07g (9.4mmol) 6-氟-3-哌啶-4-基-1,2-苯并异噁唑、2.36g (32mmol) 碳酸钾与 0.17g (1.6mmol) 碘化钾的混合物在搅拌下回流 24 小时。然后，将反应混合物通过含有硫酸镁的碳床过滤，蒸发有机层。将粗产物溶于乙酸乙酯，用水洗涤，有机层经无水硫酸镁干燥。过滤后，蒸发有机相，使所得粗产物从乙酸乙酯中重结晶。

因而，得到 2.8g (80.5%) 标题产物。M. p.: 145-147°C.

元素分析: $C_{19}H_{21}ClFN_5O_2$ (405.86)

计算值: C 56.23 %, H 5.22 %, N 17.26 %, Cl 8.74 %;

实测值: C 55.73 %, H 5.26 %, N 16.98 %, Cl 8.98 %.

IR (KBr): 3278, 1635, 1616.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , $i400$): 7.66 (dd, $J_1=5.1$ Hz, $J_2=8.7$ Hz, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.25 (dd, $J_1=2.1$ Hz, $J_2=8.5$ Hz, 1H), 7.07 (~td, $J_d=2.1$ Hz, $J_t=8.8$ Hz, 1H), 5.62 (bt, 1H), 3.76 (s, 3H), 3.40 (~q, $J=5.6$ Hz, 2H), 3.13 (m, 1H), 3.04 (m, 2H), 2.75 (t, $J=6.0$ Hz, 2H), 2.32 (m, 2H), 2.10 (m, 4H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , $i400$): 164.03 (d, $J=250.6$ Hz), 163.81 (d, $J=13.4$ Hz), 160.71, 157.75, 144.04, 125.62, 122.35 (d, $J=11.1$ Hz), 117.13, 112.39 (d, $J=25.6$ Hz), 107.40, 97.40 (d, $J=27.1$ Hz), 56.02, 52.92, 40.11, 39.23, 34.20, 30.48.

实施例 5

4-氯-5-{3-[4-(6-氟-1,2-苯并异噻唑-3-基)哌啶-1-基]丙氨基}-2-甲基-2H-吡嗪-3-酮的制备

使 2.4g (10mmol) 4-氯-5-(2-氯丙氨基)-2-甲基-2H-吡嗪-3-酮、 40cm^3 乙腈、2.46g (11mmol) 6-氟-3-哌啶-4-基-1,2-苯并异噻唑、2.8g 碳酸钾与 0.18g 碘化钾的混合物在搅拌下回流 24 小时。然后，将反应混合物冷却至室温，过滤。将所过滤的物质悬浮在 100cm^3 水中，同时搅拌，再次过滤。使所过滤的粗产物从乙腈中重结晶。

因而，得到 2.4g (57.3%) 标题化合物。M. p.: 200-202°C.

元素分析: $\text{C}_{20}\text{H}_{23}\text{ClFN}_5\text{O}_2$ (419.89)

计算值: C 57.21 %, H 5.52 %, N 16.68 %, Cl 8.44 %;

实测值: C 56.78 %, H 5.48 %, N 16.38 %, Cl 8.44 %.

IR (KBr): 3348, 1606.

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6 , $i400$): 8.00 (dd, $J_1=5.3$ Hz, $J_2=8.7$ Hz, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.68 (dd, $J_1=2.1$ Hz, $J_2=9.1$ Hz, 1H), 7.28 (~dtm, $J_d=2.1$ Hz, $J_t=9.0$ Hz, 1H), 6.94 (bt, $J=5.7$ Hz, 1H), 3.58 (s, 3H), 3.42 (~q, $J=6.1$ Hz, 2H), 3.16 (m, 1H), 3.00 (m, 2H), 2.43 (t, $J=6.3$ Hz, 2H), 2.07 (m, 4H), 1.89 (m, 2H), 1.74 (~qn, $J=6.4$ Hz, 2H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (DMSO-d_6 , $i400$): 163.81 (d, $J=248.0$ Hz), 163.15 (d, $J=14.1$ Hz), 161.56, 156.92, 144.84, 126.58, 123.89 (d, $J=11.1$ Hz), 117.44, 112.65 (d, $J=25.2$ Hz), 104.34, 97.27 (d, $J=27.5$

Hz), 56.07, 53.18, 41.66, 39.59, 33.52, 30.20, 26.08.

实施例 6

5-{2-[4-(6-氟-1,2-苯并异噻唑-3-基)哌啶-1-基]乙氨基}-2-甲基-2H-吡嗪-3-酮的制备

使 3.67g (16.4mmol) 5-(2-氯乙氨基)-2-甲基-2H-吡嗪-3-酮、90cm³ 乙腈、4.05g (18.4mmol) 6-氟-3-哌啶-4-基-1,2-苯并异噻唑、6.84g 碳酸钾与 0.37g 碘化钾的混合物在搅拌下回流 24 小时。然后, 将反应混合物冷却至室温, 过滤。向所过滤的物质加入 100cm³ 水, 含水相用二氯甲烷萃取五次, 每次 50cm³。合并有机相, 用水洗涤, 经硫酸镁干燥, 过滤, 在减压下蒸发。将所得残余物悬浮在乙醚中, 过滤。使所得粗产物从乙腈中重结晶。

因而, 得到 3.4g (55.9%) 标题化合物。M. p.: 200-202°C.

元素分析: C₁₉H₂₂FN₅O₂ (371.42)

计算值: C 61.44 %, H 5.97 %, N 18.86 %;

实测值: C 62.00, H 5.98 %, N 18.84 %.

IR (KBr): 3261, 1620, 1571, 1114.

¹H-NMR (CDCl₃, i400): 8.01 (dd, J₁=5.4 Hz, J₂=8.6 Hz, 1H), 7.68 (dd, J₁=2.1 Hz, J₂=9.1 Hz, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.28 (dd, J₁=2.1 Hz, J₂=8.5 Hz, 1H), 6.80 (bt, J=5.9 Hz, 1H), 5.51 (s, 1H), 3.47 (s, 3H), 3.16 (m, 1H), 3.15 (m, 2H), 3.01 (m, 2H), 2.52 (m, 2H), 2.19 (m, 2H), 2.05 (m, 2H), 1.84 (m, 2H).

¹³C-NMR (DMSO-d₆, i400): 163.80 (d, J=247.6 Hz), 163.16 (d, J=14.1 Hz), 161.52, 161.03, 149.17, 131.01, 123.95 (d, J=11.4 Hz), 117.44, 112.65 (d, J=25.2 Hz), 97.50 (d, J=27.5 Hz), 94.40, 56.11, 53.16, 39.49, 38.29, 33.54, 30.22.

实施例 7

5-{3-[4-(6-氟-1,2-苯并异噻唑-3-基)哌啶-1-基]丙氨基}-2-甲基-2H-吡嗪-3-酮的制备

使 4.12g (17.3mmol) 5-(3-氯丙氨基)-2-甲基-2H-吡嗪-3-酮盐酸盐、100cm³ 乙腈、4.29g (19.5mmol) 6-氟-3-哌啶-4-基-1,2-苯并异噻唑、7.24g

碳酸钾与 0.39g 碘化钾的混合物在搅拌下回流 24 小时。然后，将反应混合物冷却至室温，过滤。向所过滤的物质加入 150cm³ 水，含水相用二氯甲烷萃取五次，每次 90cm³。合并有机相，用饱和氯化钠水溶液洗涤，经硫酸镁干燥，通过活性炭过滤。在减压下蒸发有机层，将所得残余物悬浮在乙醚中，然后过滤。使粗产物从乙腈中重结晶。

因而，得到 4.14g (62.2%) 标题化合物。M. p.: 163-165°C.

元素分析: C₂₀H₂₄FN₅O₂ (385.44)

计算值: C 62.32 %, H 6.28 %, N 18.17 %;

实测值: C 62.18 %, H 6.27 %, N 18.09 %.

IR (KBr): 3264, 1624, 1591, 1119.

¹H-NMR (CDCl₃, i400): 7.71 (dd, J₁=5.0 Hz, J₂=8.7 Hz, 1H), 7.32 (s, 1H), 7.26 (dd, J₁=2.1 Hz, J₂=8.4 Hz, 1H), 7.10 (dt, J_d=2.1 Hz, J_t=8.8 Hz, 1H), 6.48 (b, 1H), 5.65 (d, J=2.7 Hz, 1H), 3.66 (s, 3H), 3.22 (m, 5H), 2.72 (m, 2H), 2.42 (m, 2H), 2.42 (m, 4H), 1.93 (m, 2H).

¹³C-NMR (DMSO-d₆, i400): 164.26 (d, J=251.8 Hz), 164.00 (d, J=13.7 Hz), 162.23, 160.42, 148.81, 130.69, 122.29 (d, J=11.1 Hz), 117.22, 112.61 (d, J=25.2 Hz), 97.52 (d, J=26.7 Hz), 96.38, 57.21, 53.22, 42.31, 38.94, 33.70, 30.16, 23.92.

实施例 8

5-{2-[4-(6-氟-1,2-苯并异噁唑-3-基)哌啶-1-基]乙氨基}-4-氯-2H-吡嗪-3-酮的制备

将 5.6g (22.2mmol) 5-(3-溴乙氨基)-4-氯-2H-吡嗪-3-酮、16cm³ 绝对二甲基甲酰胺、5.62g (25.5mmol) 6-氟-3-哌啶-4-基-1,2-苯并异噁唑、8.85cm³ 三乙胺与 0.44g 碘化钾的混合物在 60°C 下搅拌 2 小时。然后，将反应混合物冷却至室温，逐滴加入 5.46g 碳酸钠的 50cm³ 水溶液。将混合物搅拌半小时，将所得悬液过滤，将过滤分离的物质用水洗涤三次，每次 20cm³。在回流条件下，将所得粗产物溶于乙腈与水的 9:1 混合物，趁热过滤，蒸发母液至原始体积的三分之一。然后，将母液用冰水冷却，搅拌 2 小时。过滤所得晶体。

因而，得到 6.75g (77.6%) 标题化合物。M. p.: 229-231°C.

元素分析: $C_{18}H_{19}ClFN_5O_2$ (391.84)

计算值: C 55.18 %, H 4.89 %, Cl 9.05 %, N 17.87 %;

实测值: C 54.79 %, H 4.94 %, Cl 8.75 %, N 17.56 %.

IR (KBr): 3305, 3141, 1641, 1607.

1H -NMR (DMSO- d_6 , 400): 12.58 (bs, 1H), 7.96 (dd, $J_1=5.3$ Hz, $J_2=8.8$ Hz, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.68 (dd, $J_1=2.1$ Hz, $J_2=9.1$ Hz, 1H), 7.30 (~td, $J_d=2.1$ Hz, $J_t=9.1$ Hz, 1H), 6.42 (bt, $J=5.9$ Hz, 1H), 3.47 (~q, $J=6.1$ Hz, 2H), 3.15 (m, 1H), 3.01 (m, 2H), 2.57 (t, $J=6.2$ Hz, 2H), 2.23 (m, 2H), 2.02 (m, 2H), 1.80 (m, 2H).

^{13}C -NMR (DMSO- d_6 , 400): 163.79 (d, $J=248.0$ Hz), 163.18 (d, $J=14.1$ Hz), 161.46, 157.98, 145.28, 128.09, 127.96, 123.90 (d, $J=11.0$ Hz), 123.80 (d, $J=8.7$ Hz), 117.37 (d, $J=0.8$ Hz), 112.72 (d, $J=24.0$ Hz), 112.66 (d, $J=24.8$ Hz), 104.40, 97.61 (d, $J=27.1$ Hz), 97.45 (d, $J=27.5$ Hz), 57.23, 57.40, 53.12, 39.70, 33.54, 33.44, 30.40.

实施例 9

5-{2-[4-(6-氟-1,2-苯并异噁唑-3-基)哌啶-1-基]乙氨基}-2H-咪嗪-3-酮的制备

将 2.72g (12.9mmol) 5-(2-氯乙氨基)-2H-咪嗪-3-酮盐酸盐、11cm³ 绝对二甲基甲酰胺、5.0g (22.7mmol) 6-氟-3-哌啶-4-基-1,2-苯并异噁唑、6.3cm³ 三乙胺与 0.21g 碘化钾的混合物在回流温度下搅拌 8 小时。然后，将反应混合物冷却至室温，过滤。向母液逐滴加入 2.6g 碳酸氢钠的 40cm³ 水溶液。将所得沉淀过滤，悬浮在 100ml 二氯甲烷中，搅拌 30 分钟，然后再次过滤。使所得粗产物从水与乙腈的 4:1 混合物中重结晶。过滤所生成的晶体。

因而，得到 2.98g (64.6%) 标题化合物。M. p.: 97-99°C.

元素分析: $C_{18}H_{20}FN_5O_2$ (357.39)

计算值: C 60.49 %, H 5.64 %, N 19.60 %;

实测值: C 59.97 %, H 5.74 %, N 19.28 %.

IR (KBr): 3261, 1616, 1272, 1176.

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 400): 11.92 (bs, 1H), 8.00 (dd, $J_1=5.0$ Hz, $J_2=8.8$ Hz, 1H), 7.68 (dd, $J_1=2.2$ Hz, $J_2=9.2$ Hz, 1H), 7.52 (d, $J=2.6$ Hz, 1H), 7.28 (td, $J_d=2.2$ Hz, $J_t=9.0$ Hz, 1H), 6.84 (bt, $J=5.2$ Hz, 1H), 5.42 (d, $J=2.4$ Hz, 1H), 3.15 (m, 1H), 3.01 (m, 2H), 3.02 (m, 2H), 2.56 (t, $J=6.5$ Hz, 2H), 2.20 (m, 2H), 2.03 (m, 2H), 1.87 (m, 2H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (DMSO- d_6 , 400): 163.80 (d, $J=248.0$ Hz), 163.16 (d, $J=14.1$ Hz), 162.34, 161.5, 149.43, 131.67, 123.93 (d, $J=11.4$ Hz), 117.42, 112.64 (d, $J=25.2$ Hz), 97.49 (d, $J=27.1$ Hz), 94.36, 56.10, 57.40, 53.16, 39.37, 33.56, 30.22.