

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl⁷

C07D253/06

A61K 31/53 C07D405/12

C07D403/02



[12] 发明专利说明书

[21] ZL 专利号 98811038.5

[45] 授权公告日 2003 年 11 月 12 日

[11] 授权公告号 CN 1127490C

[22] 申请日 1998.10.14 [21] 申请号 98811038.5

[30] 优先权

[32] 1997.10.16 [33] FR [31] 97/12954

[86] 国际申请 PCT/FR98/02207 1998.10.14

[87] 国际公布 WO99/20613 法 1999.4.29

[85] 进入国家阶段日期 2000.5.10

[71] 专利权人 皮埃尔法博赫药品公司

地址 法国布洛涅 - 比扬古

[72] 发明人 J - F · 帕托瑟奥

E · 杜邦 - 帕斯莱格 W · 科克

审查员 吴顺华

[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

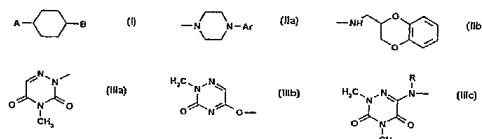
代理人 王 杰

权利要求书 4 页 说明书 28 页

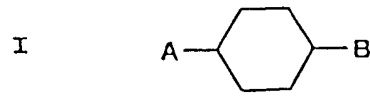
[54] 发明名称 作为 5-HT_{1A} 受体配体的 1,4-双官能化环己烷衍生物

[57] 摘要

本发明涉及通式 (I) 新型 1,4-双官能化环己烷衍生物, 其中 A 表示基团 (IIa), 在 (IIa) 中 Ar 自身表示芳香结构, 如视具体情况而定被一个或几个诸如 C₁-C₃ 烷基、C₁-C₃ 烷氧基、三氟甲基或卤素之类基团取代的苯基或嘧啶基; B 表示杂环基团, 如在其 2-位取代的 3,5-二氧代-(2H,4H)-1,2,4-三嗪 (IIIa)、在其 5-位取代的 3-氧代-(2H)-1,2,4-三嗪 (IIIb)、其中 R 表示 C₁-C₃ 烷基的 3,5-二氧代-6-氨基-(2H,4H)-1,2,4-三嗪 (IIIc)。本发明还涉及通式 (I) 化合物与药学上可接受的酸形成的盐, 涉及各种“顺式”和“反式”异构体和具有不对称碳的各种对映异构体。

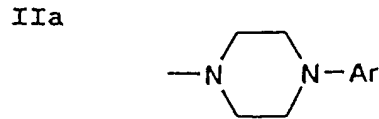


1. 通式 I 所示双官能化环己烷衍生物:

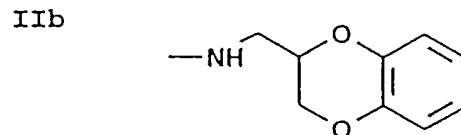


其中:

- A 表示基团

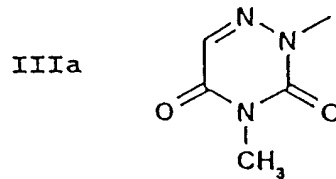


其中 Ar 表示任选被一个或几个 $C_1 - C_3$ 烷基、 $C_1 - C_3$ 烷氧基、三氟甲基或卤素基团取代的苯基或嘧啶基,

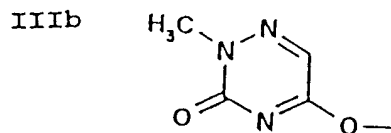


- B 表示杂环基团

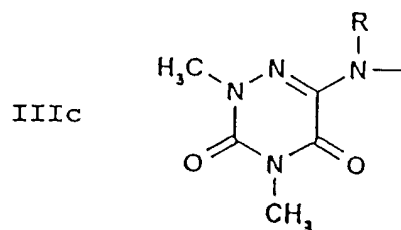
· 2-位取代的 3,5-二氧代-(2H, 4H)-1,2,4-三嗪 (IIIa)



· 5-位取代的 3-氧代-(2H)-1,2,4-三嗪 (IIIb)



· 或 3,5-二氧代-6-氨基-(2H, 4H)-1,2,4-三嗪 (IIIc)



其中 R 表示 $C_1 - C_3$ 烷基;

和通式 I 化合物与药学上可接受的酸形成的盐, 式 I 化合物可以是各

种“顺式”和“反式”异构体形式和具有不对称碳的化合物的各种对映体形式。

2. 权利要求1的化合物，其特征在于选自以下化合物：

* 顺式-2-[4-[4-(3-氯苯基)哌嗪-1-基]-环己基]-4-甲基-2H-[1, 2, 4]三嗪-3, 5-二酮 富马酸盐；

* 反式-2-[4-[(2, 3-二氢苯并[1, 4]二噁英-2-基甲基)氨基]环己基]-4-甲基-2H-[1, 2, 4]三嗪-3, 5-二酮 半富马酸盐；

* 顺式-4-甲基-2-[4-(4-咪啉-2-基-哌嗪-1-基)环己基]-2H-[1, 2, 4]三嗪-3, 5-二酮；

* 反式-4-甲基-2-[4-(4-咪啉-2-基-哌嗪-1-基)环己基]-2H-[1, 2, 4]三嗪-3, 5-二酮

* 反式-4-甲基-2-[4-[4-(4, 6-二甲基-咪啉-2-基)-哌嗪-1-基]环己基]-2H-[1, 2, 4]三嗪-3, 5-二酮；

* 反式-4-甲基-2-[4-[4-(4-甲基-咪啉-2-基)-哌嗪-1-基]环己基]-2H-[1, 2, 4]三嗪-3, 5-二酮；

* 反式-2-[4-[4-(4-氯-咪啉-2-基)-哌嗪-1-基]环己基]-4-甲基-2H-[1, 2, 4]三嗪-3, 5-二酮；

* 反式-2-[4-[4-(5-氯-咪啉-2-基)-哌嗪-1-基]环己基]-4-甲基-2H-[1, 2, 4]三嗪-3, 5-二酮；

* 反式-2-甲基-5-[4-(4-咪啉-2-基-哌嗪-1-基)-环己氧基]-2H-[1, 2, 4]三嗪-3-酮

* 反式-2-甲基-5-[4-[4-(4-甲基-咪啉-2-基)-哌嗪-1-基]-环己氧基]-2H-[1, 2, 4]三嗪-3-酮；

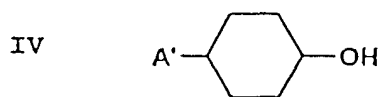
* 反式-2-甲基-5-[4-[4-(4, 6-二甲基-咪啉-2-基)-哌嗪-1-基]-环己氧基]-2H-[1, 2, 4]三嗪-3-酮；

* 反式-2-甲基-5-[4-[4-(4-氯咪啉-2-基)-哌嗪-1-基]-环己氧基]-2H-[1, 2, 4]三嗪-3-酮；

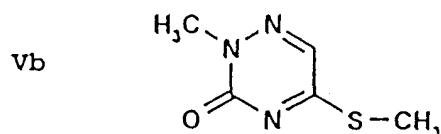
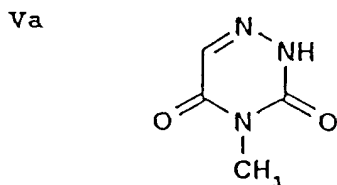
* 反式-2-甲基-5-[4-[4-(4-甲氧基-咪啉-2-基)-哌嗪-1-基]-环己氧基]-2H-[1, 2, 4]三嗪-3-酮；

- * 反式-2-甲基-5-[4-[4-(4-三氟甲基-嘧啶-2-基)-哌嗪-1-基]-环己氧基]-2H-[1,2,4]三嗪-3-酮；
- * 反式-2-甲基-5-[4-[4-(5-氟嘧啶-2-基)-哌嗪-1-基]-环己氧基]-2H-[1,2,4]三嗪-3-酮；
- * 反式-5-[4-[(2,3-二氢苯并[1,4]二噁英-2-基甲基)氨基]-环己氧基]-2-甲基-2H-[1,2,4]三嗪-3-酮；
- * 反式-6-({4-[4-(3-氟苯基)哌嗪-1-基]-环己基}甲氨基)-2,4-二甲基-2H-[1,2,4]三嗪-3,5-二酮；
- * 顺式-6-({4-[4-(3-氟苯基)哌嗪-1-基]-环己基}甲氨基)-2,4-二甲基-2H-[1,2,4]三嗪-3,5-二酮。

3. 权利要求 1 或 2 的化合物的制备方法，其特征在于将通式 IV 的衍生物



其中 A' 表示上述基团 IIa 或 IIb，与中间体 Va 或 Vb 进行反应，



衍生物 IV 与 Va 之间的缩合可以按照 Mitsunobu 反应条件进行，衍生物 IV 与 Vb 之间的缩合可以在氢氧化钠或叔丁醇钾存在下于二噁烷或 THF 中进行。

4. 权利要求 1 或 2 的化合物在用于治疗需要使用 5-HT_{1A} 受体激动剂的疾病的药物制备中的用途。

5. 权利要求 1 或 2 的化合物在用于治疗焦虑、抑郁、疼痛、神经退化、精神分裂症、阿尔茨海默氏病和睡眠障碍，调整食物摄入量、

调整胃分泌，治疗血管、心血管和脑血管疾病的药物制备中的用途。

6. 药物组合物，其特征在于包括权利要求 1 或 2 的化合物作为活性成分。

7. 权利要求 6 的药物组合物，其特征在于包括与适当赋型剂结合的权利要求 1 或 2 的化合物。

作为 5-HT_{1A} 受体配体的 1,4-双官能化环己烷衍生物

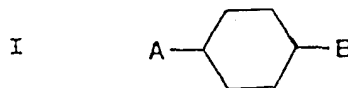
本发明的主题是新型 1,4-双官能化环己烷衍生物、其制备方法及其人体治疗应用。

由于其在各种病变如高血压、性功能障碍、厌食症和记忆中的作用，5-HT_{1A} 受体已得到专利保护。但是，所提出的涉及 5-HT_{1A} 受体的主要目标是针对中枢神经系统功能障碍，如焦虑和抑郁症。在动物模型试验和临床研究的支持下，提出这样的假说：使用高亲和性能、选择性好、高效 5-HT_{1A} 激动剂化合物，这些病变可望实现更有效的治疗。

3,5-二氧代-(2H, 4H)-1,2,4-三嗪和 3,5-二氧代-6-氨基-(2H, 4H)-1,2,4-三嗪的衍生物已由本申请人(公司)在先提出专利保护(申请日为 06/07/93 的 FR 2, 707, 294 和申请日为 02/12/94 的 FR 2, 727, 682)。

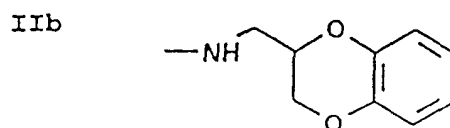
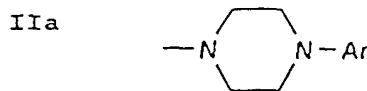
本发明化合物的特征在于它们对 5-HT_{1A} 受体具有强亲和力，并且尤其是对 D₂ 和 α₁ 受体具有高选择性，以及高内在活性。

本发明化合物与通式 I 相对应：



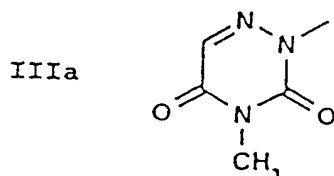
其中：

- A 表示如 (IIa)、(IIb) 的基团，在 (IIa) 中 Ar 自身表示芳香结构，如视具体情况而定被一个或几个诸如 C₁-C₃ 烷基、C₁-C₃ 烷氧基、三氟甲基或卤素之类基团取代的苯基或嘧啶基，

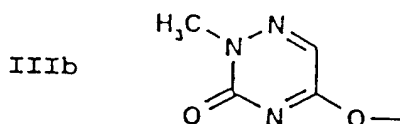


- B 表示杂环基团:

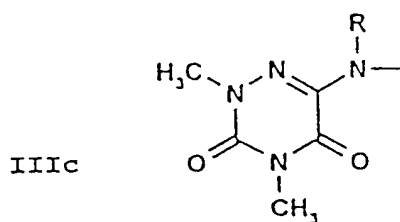
· 2-位取代的 3,5-二氧代-(2H, 4H)-1,2,4-三嗪, IIIa



· 5-位取代的 3-氧代-(2H)-1,2,4-三嗪, IIIb



· 3,5-二氧代-6-氨基-(2H, 4H)-1,2,4-三嗪, IIIc



其中 R 表示 C₁-C₃ 烷基。

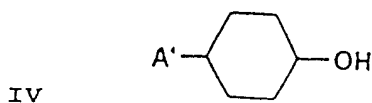
本发明还包括通式 I 化合物与药学上可接受的酸形成的盐, 另外, 还包括各种“顺式”和“反式”异构体和具有不对称碳的化合物的各种对映体。

合成

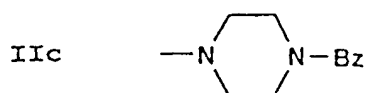
本发明化合物可以采用下述合成路线或本领域技术人员已知的合成方法进行合成。

方法 1

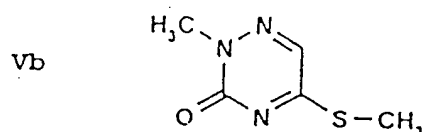
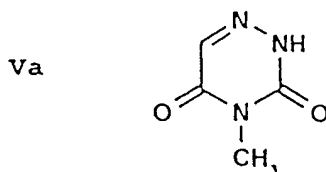
通式 I 化合物的合成方法的特征在于, 将通式 IV 的衍生物



其中 A' 表示上述 IIa 或 IIb 基团或者 IIc



与中间体 Va 或 Vb 进行缩合,



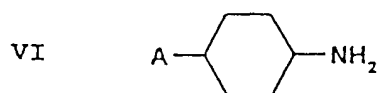
为了获得其中 A 是 IIa 并且 IIa 中 Ar 表示视具体情况而定被取代的嘧啶基的化合物 I, 适宜采用其中 A' = IIC 的中间体 IV 与 Va 型衍生物偶合; 将由其中 A' = IIC 的中间体 IV 与 Va 缩合得到的化合物通过例如采用处在甲醇中的氯甲酸 α -氯乙基酯处理然后在碱如三乙胺存在下于甲苯中与视具体情况而定取代的 2-氯嘧啶缩合进行去苄基化。

衍生物 IV 与 Va 之间的缩合可以按照 Mitsunobu 反应条件进行。

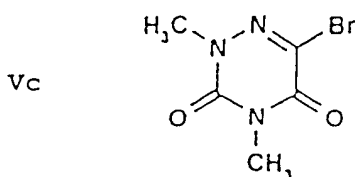
衍生物 IV 与 Vb 之间的缩合可以在碱如氢化钠或叔丁醇钾存在下于二噁烷或 THF 中进行。

方法 2

按照方法 2 合成通式 I 化合物, 其特征在于将通式 VI 的衍生物



其中 A 含义同上, 与通式 Vc 的中间体作用

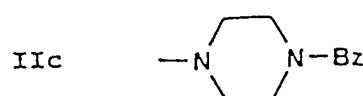
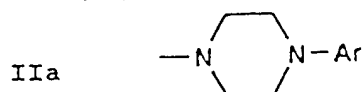


该缩合反应在碱如三乙胺存在下于丁醇中进行。

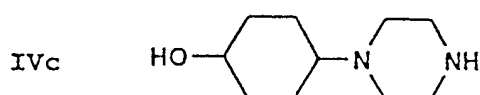
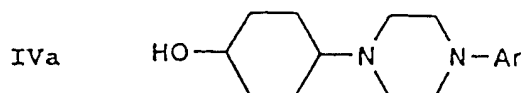
按照方法 1 或方法 2 获得的具有不对称碳的化合物，其对映体的视具体情况而进行的分离过程，一般是通过液相色谱在手性柱上对终产物进行。

合成醇化合物 IV

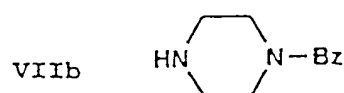
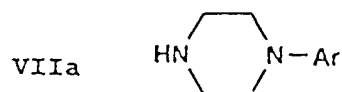
a) 当 A' 表示 IIa 或 IIc 基团时，



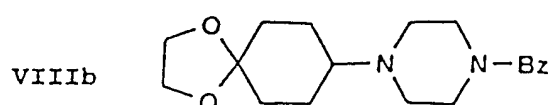
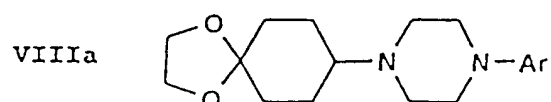
相应于 IVa 或 IVc 的醇



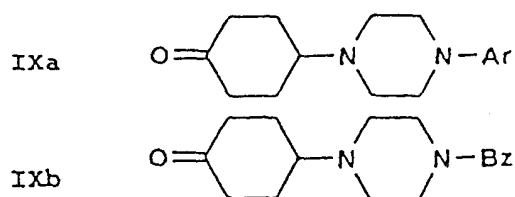
可以通过如下方式获取：将哌嗪 VIIa 或 VIIb



与环己二酮一缩乙二醇在还原剂如处于二氯甲烷中的 $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ 或处于乙醇中的 NaBH_3CN 存在下进行缩合，得到中间体 VIIIa 或 VIIIb



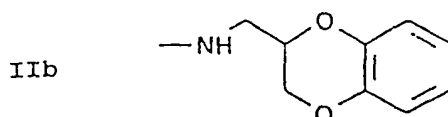
将其在水溶液介质如盐酸中水解，得到酮 IXa 或 IXb



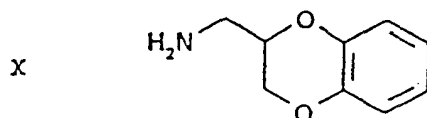
将酮 IXa 用还原剂还原为醇 IVa, 如在乙醇中用 NaBH_4 主要得到“反式”醇 IVa, 或者在 THF 中 LS-selectride 主要得到“顺式”醇 IVa。

酮 IXb 按照与上述类似方法还原, 然后进行去苄基化, 例如, 在甲醇中用氯甲酸 α -氯乙基酯处理, 得到醇 IVc, 在溶剂如甲苯中、在碱如三乙胺存在下, 将该醇与视具体情况而定取代的 2-氯嘧啶缩合, 获得其中 Ar 为嘧啶类基团的醇 IVa。

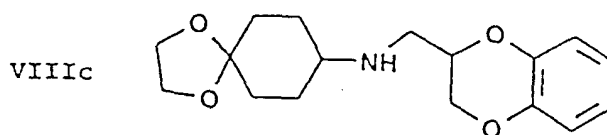
b) 当 A' 表示基团 IIb 时,



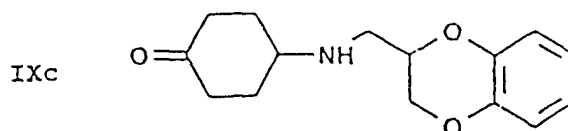
可以按照下列方式制备醇 IVb:



使胺 X 与环己二酮一缩乙二醇在还原剂如处于二氯甲烷中的 $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ 或处于乙醇中的 NaBH_3CN 存在下进行缩合, 得到中间体 VIIIc



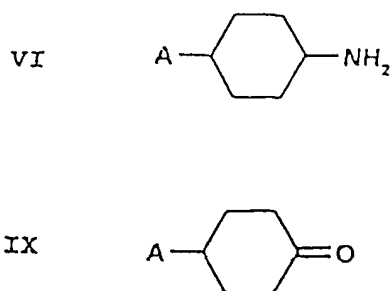
将其在盐酸水溶液中进行水解, 得到酮 IXc



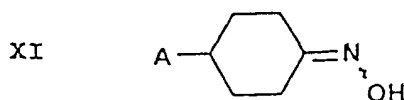
将酮 IXc 用还原剂还原为醇 IVb, 如在乙醇中用 NaBH_4 主要得到“反式”化合物 IVb, 或者在 THF 中用 LS-selectride 主要得到“顺式”醇 IVb。

合成胺 VI

胺 VI 可以由酮 IX 按照下列方式制取:



A 含义同上, 在水/醇介质中将其与羟胺作用, 得到亚胺 XI



再用氢化物如处于 THF 中的 LiAlH_4 进行还原。

合成中间体 V

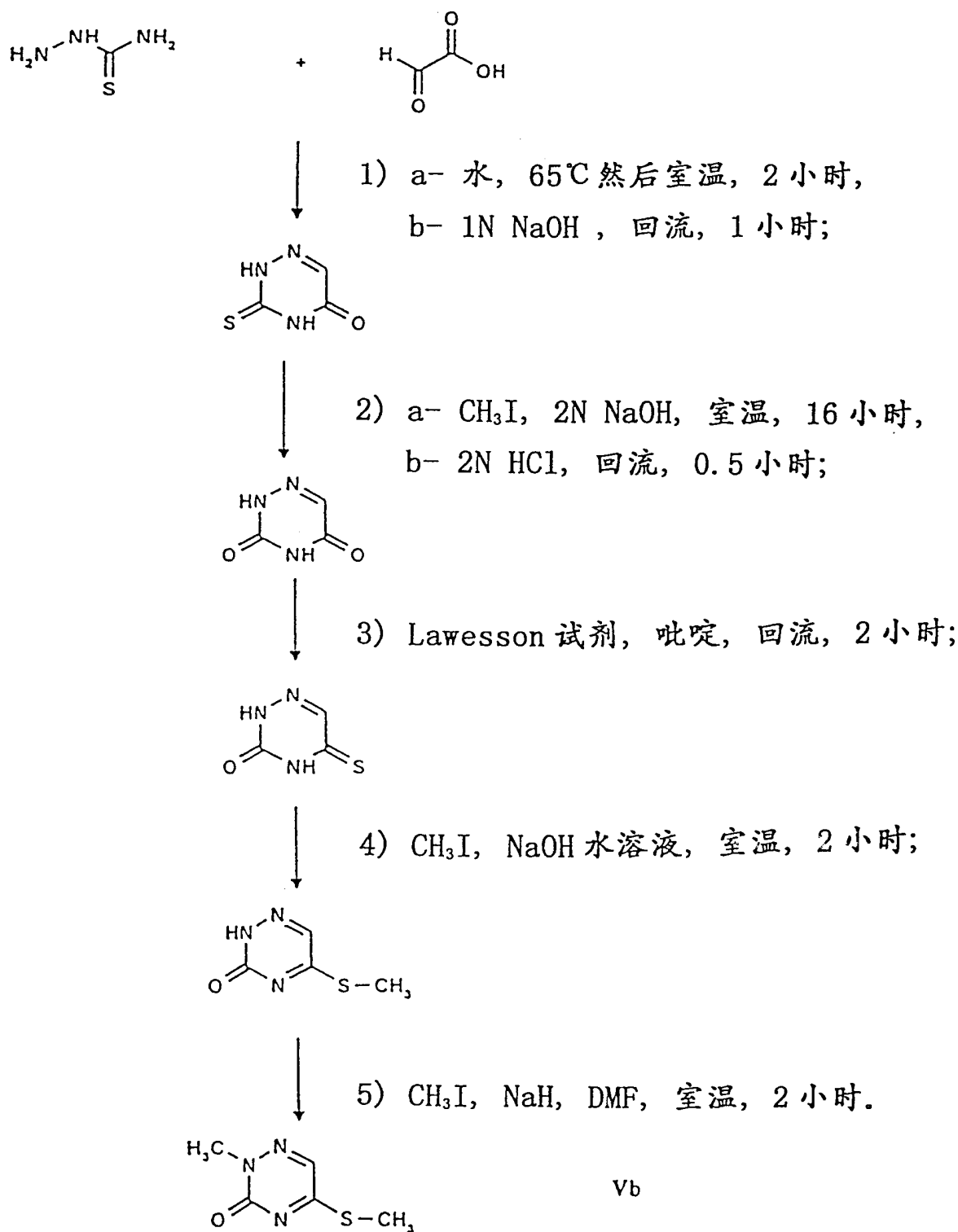
按照本申请人(公司)分别于专利 FR 2, 727, 682 (申请日为 02/12/94) 和 FR 2, 707, 294 (申请日为 06/07/93) 中在先公开的方法合成化合物 Va 和 Vc。

化合物 Vb 可以按照以下列步骤为特征的方法(反应方案 1) 进行制备:

- 1- 二羧乙酸与氨基硫脲缩合, 然后用碱如氢氧化钠处理;
- 2- 在碱性水介质中用甲基碘进行甲基化反应, 然后进行酸如盐酸处理;
- 3- 在 Lawesson 试剂存在下, 于溶剂如吡啶中在 5-位上进行硫化作用;
- 4- 在碱性水介质如氢氧化钠溶液中用甲基碘进行甲基化反应;

5- 在 NaH 存在下在 DMF 中在 2-位上进行甲基化作用。

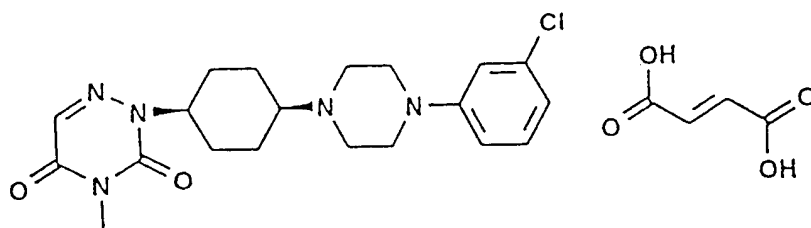
化合物 V 的合成 (反应方案 1)



以下实施例说明本发明，而不对其范围构成限定。

元素分析、IR 和 NMR 谱证实本发明所得化合物的结构。

实施例 1: 顺式-2-[4-[4-(3-氯苯基)哌嗪-1-基]-环己基]-4-甲基-2H-[1,2,4]三嗪-3,5-二酮富马酸盐 (1)



a) 2-乙酰基-2H-[1,2,4]三嗪-3,5-二酮 (1a)

将 2H-[1,2,4]三嗪-3,5-二酮 (100g, 884mmol) 置于 600ml 乙酸酐中回流 1.5 小时，随后将反应混合物浓缩至干，所得固体在甲苯中研磨，过滤并用甲苯洗涤。分离出淡棕色晶体 130.5 g。

M. P. = 148°C

TLC, 60 F 254 Merck 硅胶

二氯甲烷/甲醇: 90/10, R_f = 0.68.

b) 4-甲基-2H-[1,2,4]三嗪-3,5-二酮 (1b)

在惰性气氛下，将 NaH (60%石蜡溶液, 7g, 175 mmol) 悬浮于 DMF 中，缓慢滴加稀释于 200ml DMF 中的化合物 1a (25g, 161mmol)，反应混合物在室温下搅拌 1 小时，然后加入甲基碘 (15ml, 241mmol)，该混合物在室温下搅拌 3 小时。

将反应混合物浓缩至干后，将所得残留物溶于 190ml 乙醇中，加入 1.5g 对甲苯磺酸，将该混合物回流 5 小时，再在真空下蒸发溶剂。

将所得油状物溶于水中并用二氯甲烷萃取，有机层用硫酸镁干燥，然后浓缩，滤出所形成的沉淀物，并用乙醚洗涤，分离出 10.5g 黄色结晶。

M. P. = 180°C

TLC , 60 F 254 Merck 硅胶

二氯甲烷/乙酸乙酯: 70/30 , Rf = 0.46.

c) 1-(3-氯苯基)-4-(1,4-二氧杂螺[4.5]癸-8-基)-哌嗪 (1c)

在 3-氯苯基哌嗪 (23g , 117mmol) 存在下, 将环己二酮一缩乙二醇 (18.3g , 117.2mmol) 置于 45ml 四异丙氧基钛 ($\text{Ti}(\text{OiPr})_4$) 中, 该混合物在室温下搅拌 2 小时, 然后加入 110 ml 无水乙醇, 再加入 6 g NaBH_3CN , 反应混合物于室温下搅拌 20 小时。

经 24ml 水中和后, 滤除钛盐, 滤液浓缩至干, 所得油状物用二氧化硅闪式色谱纯化 (洗脱液: 二氯甲烷/乙酸乙酯: 70/30), 收集到油状物 (1c) 29.6g.

TLC , 60 F 254 Merck 硅胶

二氯甲烷/乙酸乙酯: 70/30 , Rf = 0.18.

d) 4-[4-(3-氯苯基)哌嗪-1-基] 环己酮 (1d)

在 125ml 6N 盐酸溶液存在下, 将化合物 1c (29.6g , 88mmol) 置于 195ml 二噁烷中, 混合物在室温下搅拌 22 小时。

反应混合物用氢氧化钠中和, 然后用乙酸乙酯萃取, 有机层以硫酸镁干燥, 浓缩至干, 所得油状物 (23.5g) 不经进一步提纯而用于下一步。

TLC , 60 F 254 Merck 硅胶

二氯甲烷/甲醇: 95/5 , Rf = 0.36.

e) 反式-4-[4-(3-氯苯基)哌嗪-1-基] 环己醇 (1e)

在惰性气氛下, 将氢化铝锂 (3.4g , 89.8mmol) 悬浮于 90ml THF 中, 滴加化合物 1d 于 41ml THF 中的稀释液, 然后使混合物回流 2 小时。

以 13ml 水中和后, 反应混合物用硫酸镁干燥, 滤除无机物, 滤液浓缩至干, 所得残留物用二氧化硅闪式色谱纯化 (二氯甲烷/甲醇: 90/10), 收集到油状物 5.7g.

TLC , 60 F 254 Merck 硅胶

二氯甲烷/甲醇：90/10， $R_f = 0.28$ 。

f) 顺式-2-[4-[4-(3-氯苯基)哌嗪-1-基]-环己基]-4-甲基-2H-[1,2,4]三嗪-3,5-二酮 富马酸盐 (1)

在惰性气氛下将醇 1e (0.96 g, 3.25mmol)、三苯基膦 (0.86g, 3.27mmol) 和化合物 1b (0.46g, 3.62mmol) 一起置于 12ml THF 中，并在冰床上冷却至 0℃，滴加 DEAD (0.15ml, 3.23mmol)，然后将反应混合物的温度恢复至室温，该混合物在此温度下搅拌 24 小时，然后浓缩至干，所得残留物用二氧化硅闪式色谱纯化 (洗脱剂：二氯甲烷/乙酸乙酯：70/30)。

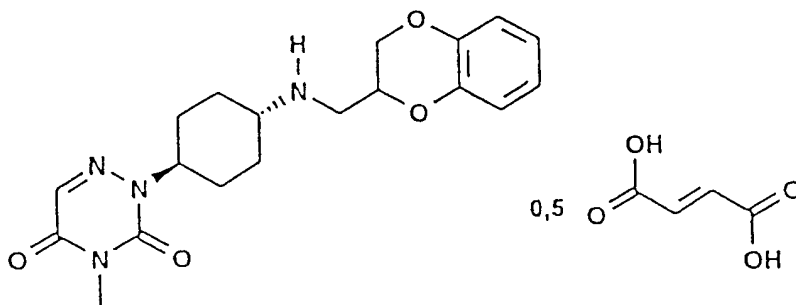
与富马酸在乙醇中成盐后，分离出白色固体 0.16g。

M. P. = 210℃

TLC, 60 F 254 Merck 硅胶

二氯甲烷/甲醇：90/10， $R_f = 0.68$ 。

实施例 2: 反式-2-[4-[(2,3-二氢苯并[1,4]二噁英-2-基甲基)氨基]环己基]-4-甲基-2H-[1,2,4]三嗪-3,5-二酮 半富马酸盐 (2)



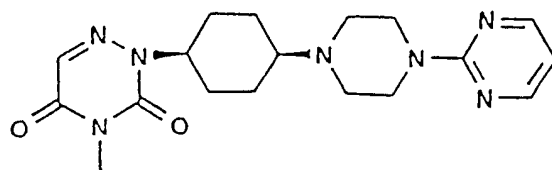
该化合物按照实施例 1 所述方法制备，在步骤 f，使用 4-[(2,3-二氢苯并[1,4]二噁英-2-基甲基)氨基]环己醇的顺式和反式 (30/70) 混合物 (按照实施例 1 所述方法制备，在步骤 e 使用处于乙醇中的硼氢化钠)，然后与富马酸在甲醇中成盐。

M. P. = 238℃

TLC, 60 F 254 Merck 硅胶

二氯甲烷/甲醇：90/10， $R_f = 0.63$ 。

实施例 3: 顺式-4-甲基-2-[4-(4-噻啉-2-基-哌嗪-1-基)环己基]-

2H-[1,2,4]三嗪-3,5-二酮 (3)

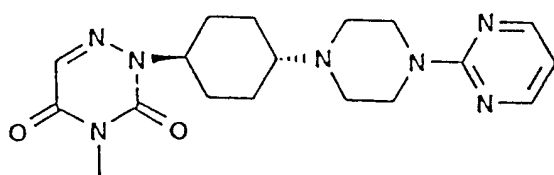
该化合物按照实施例 2 所述方法制备，使用 4-(4-嘧啶-2-基-哌嗪-1-基)环己醇的顺式和反式 (30/70) 混合物 (按照实施例 1 所述方法制备，在步骤 e 使用处于乙醇中的硼氢化钠)。

M. P. = 166 °C

TLC , 60 F 254 Merck 硅胶

二氯甲烷/甲醇: 90/10 , R_f = 0.46.

实施例 4: 反式-4-甲基-2-[4-(4-嘧啶-2-基-哌嗪-1-基)环己基]-2H-[1,2,4]三嗪-3,5-二酮 (4)



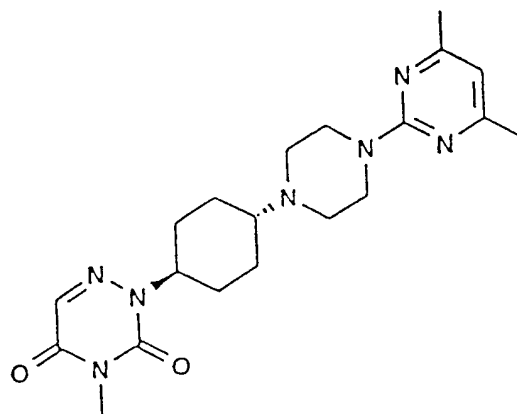
该化合物按照实施例 3 所述的方法制备。

M. P. = 222 °C

TLC , 60 F 254 Merck 硅胶

二氯甲烷/甲醇: 90/10 , R_f = 0.31.

实施例 5: 反式-4-甲基-2-[4-[4-(4,6-二甲基-嘧啶-2-基)-哌嗪-1-基]环己基]-2H-[1,2,4]三嗪-3,5-二酮 (5)



a) 顺式-4-[4-(4,6-二甲基-嘧啶-2-基)-哌嗪-1-基]环己醇(5a)

在惰性气氛下于 -78°C 移取 LS-selectride(1M THF 溶液, 22.6 ml, 2.6mmol); 将 4-[4-(4,6-二甲基-嘧啶-2-基)-哌嗪-1-基]环己酮(按照实施例 1 由 (4,6-二甲基-2-哌嗪-1-基)-嘧啶制备) (5.9g, 20.4mmol) 在 0°C 于 25ml THF 中的稀释液滴加至其中, 该混合物在 -78°C 搅拌 2 小时, 然后将温度升至室温。

反应混合物加水进行水解, 以二氯甲烷萃取, 有机层用硫酸镁干燥, 浓缩至干, 所得残留物用二氧化硅闪式色谱提纯(洗脱剂: 二氯甲烷/甲醇/ NH_4OH : 90/9/1), 分离出醇 5a 3.8g.

TLC, 60 F 254 Merck 硅胶

二氯甲烷/甲醇/ NH_4OH : 90/9/1, $R_f = 0.50$.

b) 反式-4-甲基-2-[4-[4-(4,6-二甲基-嘧啶-2-基)-哌嗪-1-基]环己基]-2H-[1,2,4]三嗪-3,5-二酮(5)

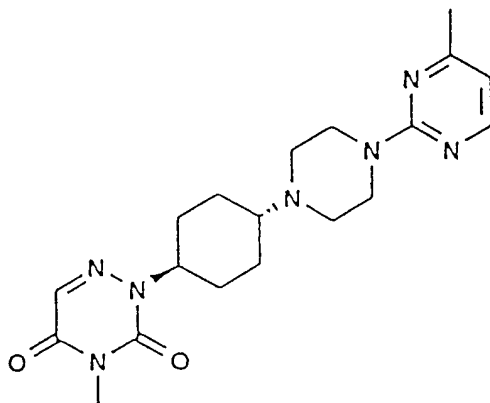
该化合物按照实施例 1 所述方法制备, 在步骤 f, 使用醇 5a.

M.P. = 255°C

TLC, 60 F 254 Merck 硅胶

二氯甲烷/甲醇/ NH_4OH : 90/9/1, $R_f = 0.60$.

实施例 6: 反式-4-甲基-2-[4-[4-(4-甲基-嘧啶-2-基)-哌嗪-1-基]环己基]-2H-[1,2,4]三嗪-3,5-二酮(6)



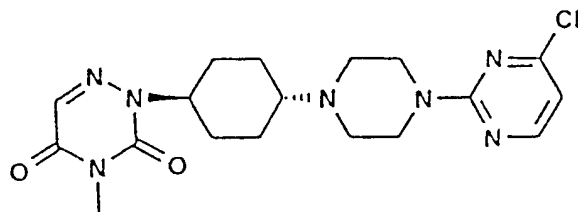
该化合物按照实施例 1 所述的方法制备, 在步骤 f, 使用顺式-[4-[4-(4-甲基-嘧啶-2-基)-哌嗪-1-基]环己醇(按照实施例 5 步骤 a 所述的方法制备)。

M. P. = 210°C

TLC , 60 F 254 Merck 硅胶

二氯甲烷/甲醇: 90/10 , Rf = 0.41.

实施例 7: 反式-2-[4-[4-(4-氯-嘧啶-2-基)-哌嗪-1-基]环己基] -4-甲基-2H-[1,2,4]三嗪-3,5-二酮 (7)



a) 顺式-4-哌嗪-1-基-环己醇 (7a)

在 0°C, 将顺式-4-(4-苄基-哌嗪-1-基)环己醇 (按照实施例 5 所述方法, 在步骤 a 中采用 4-(4-苄基-哌嗪-1-基)环己酮制备) (11.6g, 30.3mmol) 置于 80 ml 二氯甲烷中, 滴加氯甲酸 α -氯乙基酯 (9.9ml, 90.9mmol), 该混合物在 0°C 搅拌 0.5 小时。

将反应混合物浓缩至干, 然后溶于 80ml 甲醇中, 该混合物回流 45 分钟后, 将溶液浓缩至干, 所得残留物溶于水 (pH=11) 中, 以二氯甲烷萃取, 有机相用硫酸镁干燥, 随后将其浓缩至干。经二氧化硅闪式色谱提纯 (洗脱剂: 二氯甲烷/甲醇/ NH_4OH : 80/18/2) 后, 用乙醚重结晶, 分离出棕色固体 1.7g。

TLC , 60 F 254 Merck 硅胶

二氯甲烷/甲醇/ NH_4OH : 80/18/2, Rf = 0.30.

b) 反式-2-[4-[4-(4-氯-嘧啶-2-基)-哌嗪-1-基]环己基] -4-甲基-2H-[1,2,4]三嗪-3,5-二酮 (7)

在 2,4-二氯嘧啶 (0.84g, 5.6mmol) 和三乙胺 (0.78ml, 5.6mmol) 存在下, 将化合物 7a (1.5g, 5.1mmol) 置于 40ml 甲苯中。

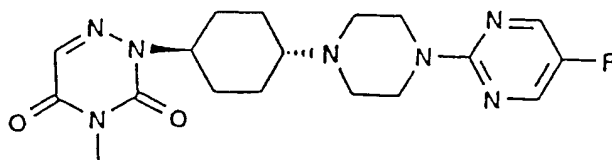
将该混合物加热回流 1.5 小时, 真空蒸去溶剂, 残留物溶于水中并以二氯甲烷萃取, 干燥有机相 (硫酸镁) 并浓缩至干, 所得到的浅色油状物经二氧化硅闪式色谱提纯 (洗脱剂: 二氯甲烷/甲醇: 95/5), 分离得到白色固体 0.4g。

M. P. = 201°C

TLC , 60 F 254 Merck 硅胶

二氯甲烷/甲醇: 95/5, Rf = 0.22.

实施例 8: 反式-2-[4-[4-(5-氟-嘧啶-2-基)-哌嗪-1-基]环己基]-4-甲基-2H-[1,2,4]三嗪-3,5-二酮 (8)



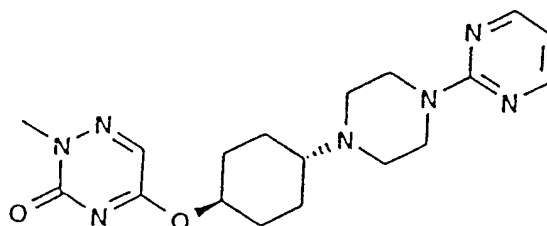
该混合物按照实施例 7 制备, 在步骤 b, 使用 2-氯-5-氟嘧啶。

M. P. = 220°C

TLC , 60 F 254 Merck 硅胶

二氯甲烷/甲醇: 90/10, Rf = 0.35.

实施例 9: 反式-2-甲基-5-[4-(4-嘧啶-2-基-哌嗪-1-基)-环己氧基]-2H-[1,2,4]三嗪-3-酮 (9)



a) 5-硫代-4,5-二氢-2H-[1,2,4]三嗪-3-酮 (9a)

将 98.3g (243mmol) Lawesson 试剂加入到 2H-[1,2,4]三嗪-3,5-二酮 (50g, 442mmol) 于 400ml 吡啶的溶液中, 使混合物回流 4 小时, 减压蒸去溶剂后, 所得残留物溶于 400ml 水中, 将生成的棕色沉淀物过滤分离, 该结晶溶于水并以乙酸乙酯萃取, 有机相进行干燥 (硫酸镁) 后, 浓缩至干, 得到黄色晶体。

将那 400ml 水用乙酸乙酯重作一次萃取处理, 可以分离出新的固体成分, 干燥后共得到 60g 黄色晶体。

M. P. = 239°C

TLC , 60 F 254 Merck 硅胶

二氯甲烷/甲醇: 90/10 , Rf = 0.4.

b) 5-甲基硫烷基-2H-[1,2,4]三嗪-3-酮 (9b)

将化合物 9a (30g, 232mmol) 和甲基碘 (15.9ml, 255mmol) 置于 300ml 水中, 加入 18.6g NaOH (465mmol), 混合物在室温下搅拌 1 小时, 在冰床冷却下, 将混合物用 27ml 乙酸中和, 并用二氯甲烷萃取, 将有机相用硫酸镁干燥, 浓缩至干, 用乙醚重结晶后, 分离出 29.9g 化合物 9b。

M. P. = 171°C

TLC, 60 F 254 Merck 硅胶

二氯甲烷/甲醇: 90/10, Rf = 0.5.

c) 2-甲基-5-甲基硫烷基-2H-[1,2,4]三嗪-3-酮 (9c)

在氮气气氛下, 将 NaH (60%石蜡油溶液, 4.4g, 110 mmol) 于 50ml DMF 的悬浮液在冰床上冷至 0°C, 将化合物 9b (15.9g, 111mmol) 于 100ml DMF 中的稀释液滴加到悬浮液中, 混合物随后在室温下搅拌 1 小时。

将反应混合物浓缩至干后, 所得残留物溶于水, 用二氯甲烷萃取, 有机层用硫酸镁干燥, 然后减压蒸发。

经乙醇/异丙醚结晶, 然后干燥, 分离出 13.9g 化合物 9c, 为米色结晶。

M. P. = 106°C

TLC, 60 F 254 Merck 硅胶

二氯甲烷/甲醇: 95/5, Rf = 0.52.

d) 反式-2-甲基-5-[4-(4-噻啉-2-基-哌嗪-1-基)-环己氧基]-2H-[1,2,4]三嗪-3-酮 (9)

在 0°C、惰性气氛下, 将 NaH (60%石蜡溶液, 0.56g, 14mmol) 悬浮于 20ml 二噁烷中。

加入反式-4-(4-噻啉-2-基-哌嗪-1-基)-环己醇 (按照实施例 1 所述的方法制备, 在步骤 e 使用处于乙醇中的硼氢化钠) (4.0g, 15.4mmol) 于 20 ml 二噁烷中的稀释液, 搅拌混合物, 温度升至室温。

将反应混合物放回到冰床上，加入化合物 9c (2.2g, 14mmol) 于 15ml 二噁烷中的稀释液，反应混合物于 0℃ 搅拌 1 小时。

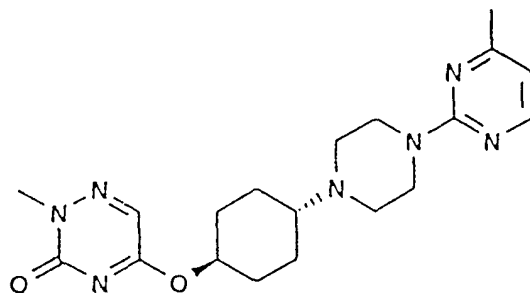
浓缩至干后，所得残留物溶于水，以二氯甲烷萃取，有机相用硫酸镁干燥并浓缩至干，分离得到的油状物经二氧化硅闪式色谱提纯（洗脱剂：二氯甲烷/甲醇/ NH₄OH: 90/9/1），用甲醇重结晶，分离出白色沉淀物 2g。

M. P. = 200℃

TLC , 60 F 254 Merck 硅胶

二氯甲烷/甲醇/ NH₄OH: 90/9/1, R_f = 0.35.

实施例 10: 反式-2-甲基-5-[4-[4-(4-甲基-嘧啶-2-基)-哌嗪-1-基]-环己氧基] -2H-[1, 2, 4]三嗪-3-酮 (10)



a) 反式-4-哌嗪-1-基-环己醇 (10a)

在 10% 钨炭 (1g) 存在和 4bar 氢气压力下，将反式-4-(4-苄基-哌嗪-1-基)-环己醇（按照实施例 1 所述的方法以苄基哌嗪为原料制备，在步骤 e 中使用处于乙醇中的硼氢化钠）(15g, 54.6mmol) 置于 150ml 乙醇中，搅拌 72 小时，以硅藻土滤去催化剂，滤液浓缩至干，分离得到 9.6g 浅色油状物。

TLC , 60 F 254 Merck 硅胶

二氯甲烷/甲醇/NH₄OH: 80/18/2 , R_f = 0.42.

b) 反式-4-[4-(4-甲基-嘧啶-2-基)-哌嗪-1-基]-环己醇 (10b)

在 2-氯-4-甲基嘧啶 (3g, 23.3mmol) 和三乙胺 (4.9ml, 35.1mmol) 存在下，将化合物 10a (4.3g, 23.3mmol) 置于 100 ml 甲苯中，将混合物加热回流 16 小时。

真空蒸去溶剂，所得残留物溶于碱性水 (pH=11) 中，以二氯甲烷

萃取，有机相用硫酸镁干燥并浓缩至干，分离得到的残留物通过二氧化硅闪式色谱提纯（洗脱剂：二氯甲烷/甲醇/ NH_4OH ：80/18/2），分离出4g化合物10b。

TLC, 60 F 254 Merck 硅胶

二氯甲烷/甲醇/ NH_4OH ：80/18/2, $R_f = 0.77$ 。

c) 反式-2-甲基-5-[4-[4-(4-甲基-嘧啶-2-基)-哌嗪-1-基]-环己氧基]-2H-[1,2,4]三嗪-3-酮 (10)

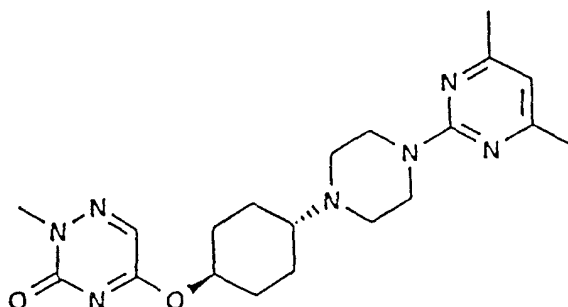
该化合物按照实施例9所述的方法制备，在步骤d使用中间体10b。

M. P. = 189 °C

TLC, 60 F 254 Merck 硅胶

二氯甲烷/甲醇：90/10, $R_f = 0.44$ 。

实施例11: 反式-2-甲基-5-[4-[4-(4,6-二甲基-嘧啶-2-基)-哌嗪-1-基]-环己氧基]-2H-[1,2,4]三嗪-3-酮 (11)



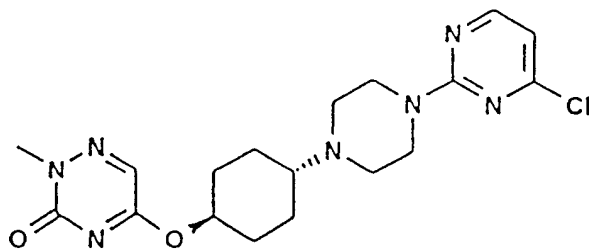
该化合物按照实施例10所述的方法制备，在步骤b使用2-氯-4,6-二甲基嘧啶。

M. P. = 211 °C

TLC, 60 F 254 Merck 硅胶

二氯甲烷/甲醇：90/10, $R_f = 0.54$ 。

实施例12: 反式-2-甲基-5-[4-[4-(4-氯嘧啶-2-基)-哌嗪-1-基]-环己氧基]-2H-[1,2,4]三嗪-3-酮 (12)



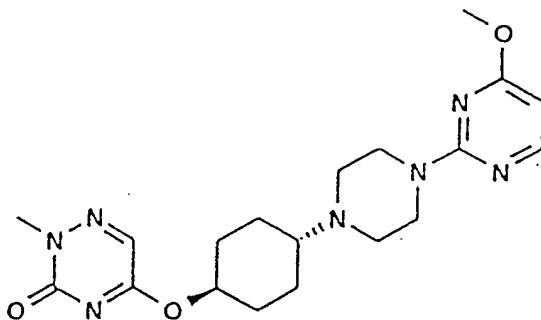
该化合物按照实施例 10 所述的方法制备，在步骤 b 使用 2,4-二氯嘧啶。

M. P. = 214°C

TLC , 60 F 254 Merck 硅胶

二氯甲烷/甲醇: 90/10, Rf = 0.57.

实施例 13: 反式-2-甲基-5-[4-[4-(4-甲氧基-嘧啶-2-基)-哌嗪-1-基]-环己氧基] -2H-[1,2,4]三嗪-3-酮 (13)



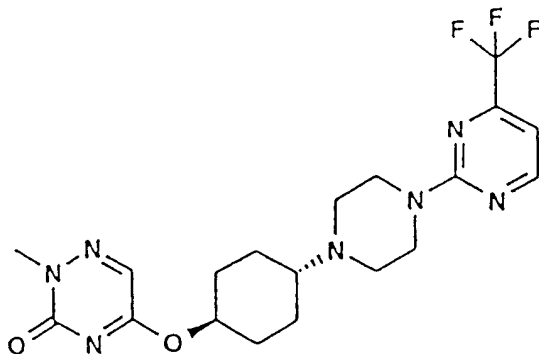
该化合物按照实施例 10 所述的方法制备，在步骤 b 使用 2-氯-4-甲氧基嘧啶。

M. P. = 196°C

TLC , 60 F 254 Merck 硅胶

二氯甲烷/甲醇: 90/10, Rf = 0.43.

实施例 14: 反式-2-甲基-5-[4-[4-(4-三氟甲基-嘧啶-2-基)-哌嗪-1-基]-环己氧基] -2H-[1,2,4]三嗪-3-酮 (14)



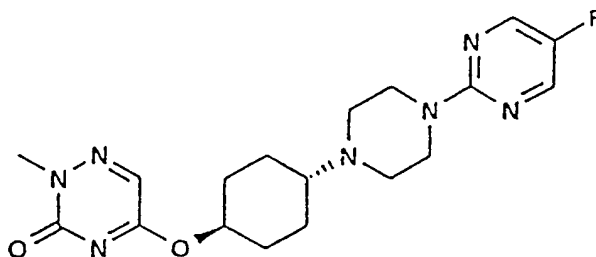
该化合物按照实施例 10 所述的方法制备, 在步骤 b 使用 2-氯-3-三氟甲基嘧啶。

M. P. = 184°C

TLC , 60 F 254 Merck 硅胶

二氯甲烷/甲醇: 90/10, Rf = 0.73.

实施例 15: 反式-2-甲基-5-[4-[4-(5-氟嘧啶-2-基)-哌嗪-1-基]-环己氧基]-2H-[1,2,4]三嗪-3-酮 (15)



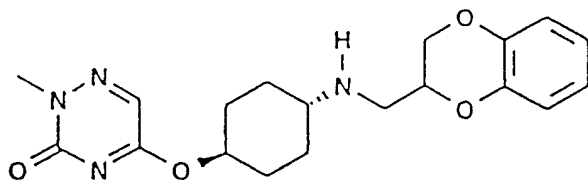
该化合物按照实施例 10 所述的方法制备, 在步骤 b 使用 2-氯-5-氟嘧啶。

M. P. = 209°C

TLC , 60 F 254 Merck 硅胶

二氯甲烷/甲醇: 90/10, Rf = 0.61.

实施例 16: 反式-5-[4-[(2,3-二氢苯并[1,4]二噁英-2-基甲基)氨基]-环己氧基]-2-甲基-2H-[1,2,4]三嗪-3-酮 (16)



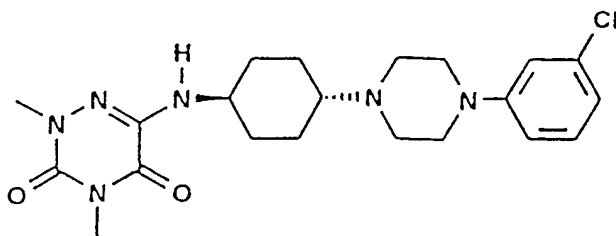
该化合物按照实施例 9 所述的方法制备, 在步骤 d 使用反式-4-[(2,3-二氢苯并[1,4]二噁英-2-基甲基)氨基]-环己醇 (按照实施例 1 所述的方法制备, 在步骤 e 使用处于乙醇中的硼氢化钠)。

M. P. = 114°C

TLC , 60 F 254 Merck 硅胶

二氯甲烷/甲醇：90/10, Rf = 0.61.

实施例 17: 反式-6-{4-[4-(3-氯苯基)哌嗪-1-基]-环己基氨基} - 2,4-二甲基-2H-[1,2,4]三嗪-3,5-二酮 (17)



a) 2,4-二甲基-2H-[1,2,4]三嗪-3,5-二酮 (17a)

在惰性气氛下，将 NaH (60%石蜡溶液，8.8g，220 mmol) 悬浮于 100ml DMF 中，滴加 2H-[1,2,4]三嗪-3,5-二酮 (25g，220mmol) 溶液，该混合物在室温下搅拌 0.5 小时，加入甲基碘 (27.4ml，440mmol)，然后继续搅拌过夜。

在真空下将溶剂浓缩至干，残留物溶于 300ml DMF 中，在惰性气氛下，往其中加入 8.8g NaH (60%石蜡溶液，220 mmol)。

搅拌 4 小时后，加入甲基碘 (27.4ml，440mmol)，混合物于室温下搅拌过夜。

在真空下将反应混合物浓缩至干，分离出的残留物溶于饱和氯化钠水溶液中，用乙酸乙酯萃取，有机相用硫酸钠干燥，然后在真空下蒸发，用水结晶和洗涤后，获得 16.4g 化合物 17a。

M. P. = 64°C

TLC, 60 F 254 Merck 硅胶

二氯甲烷/乙酸乙酯：70/30, Rf = 0.53.

b) 6-溴-2,4-二甲基-2H-[1,2,4]三嗪-3,5-二酮 (17b)

在溴 (18ml，351mmol) 存在下，将化合物 17a (13.3g，94.1mmol) 置于 100ml 水中，然后将混合物于 60°C 加热 12 小时。

浓缩至干后，将所得残留物溶于水中，用乙酸乙酯萃取，有机相以硫酸镁干燥，随后进行真空蒸发，用乙醚重结晶，获得 7.8g 化合物 17b。

M. P. = 104°C

TLC ,60 F 254 Merck 硅胶

二氯甲烷/乙酸乙酯: 70/30, $R_f = 0.73$.

c) 4-[4-(3-氯苯基)哌嗪-1-基]-环己酮肟 (17c)

在羟胺盐酸盐 (5.9g, 83.7mmol) 和氢氧化钠 (14.5g, 130.7mmol) 存在下, 将化合物 1d (15.3g, 52.3mmol) 置于 143ml 乙醇和 7ml 水的混合物中。

混合物在室温下搅拌 1 小时, 然后加入 70ml 水, 反应混合物用乙酸乙酯萃取。

有机相以硫酸镁干燥并浓缩至干, 得到 15.3g 橙色固体, 该产物不需要进一步纯化而用于下一步骤。

TLC ,60 F 254 Merck 硅胶

二氯甲烷/甲醇: 95/5, $R_f = 0.12$.

d) 顺式-和反式-4-[4-(3-氯苯基)哌嗪-1-基]-环己胺 (17d)

在惰性气氛下, 将氢化铝锂 (8.4g, 221mmol) 悬浮于 219ml THF 中, 将化合物 17c (20.8g, 67.6mmol) 于 227ml THF 中的稀释液滴加至其中, 然后将混合物回流 2 小时。

将反应混合物用 32ml 水中和, 然后以硫酸镁干燥, 用烧结玻璃过滤后, 滤液浓缩至干, 分离得到的橙色油状物经二氧化硅闪式色谱提纯 (洗脱剂: 二氯甲烷/甲醇/ NH_4OH : 80/18/2), 回收得到 3.4g 顺式化合物 17d 和 3.7g 反式化合物 17d。

TLC ,60 F 254 Merck 硅胶

二氯甲烷/甲醇/ NH_4OH : 80/18/2, $R_{f \text{ 顺式}} = 0.43$, $R_{f \text{ 反式}} = 0.31$.

e) 反式-6-{4-[4-(3-氯苯基)哌嗪-1-基]-环己基氨基} -2,4-二甲基-2H-[1,2,4]三嗪-3,5-二酮 (17)

在中间体 17b 存在下, 将反式化合物 17d (3.7g, 12.4mmol) 置于 45ml 正丁醇和三乙胺 (3.6ml, 25.8mmol) 中, 将该混合物回流 36 小时, 然后将溶剂真空浓缩至干。将得到的棕色残留物溶于水中, 并用乙酸乙酯萃取, 有机相以硫酸镁干燥, 真空蒸发, 经二氧化硅闪式色谱提纯 (洗脱剂: 二氯甲烷/甲醇: 95/5) 后, 于乙醇中用兽骨炭

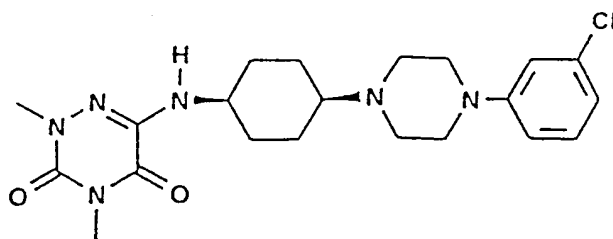
脱色，分离出白色沉淀物（0.5g）。

M. P. = 178°C

TLC , 60 F 254 Merck 硅胶

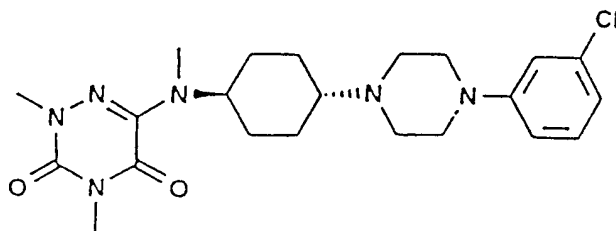
二氯甲烷/甲醇：90/10, Rf = 0.67.

实施例 18: 顺式-6-{4-[4-(3-氯苯基)哌嗪-1-基]-环己基氨基} - 2,4-二甲基-2H-[1,2,4]三嗪-3,5-二酮 (18)



该化合物按照实施例 17 所述的方法制备，在步骤 e 使用顺式中
中间体 17d.

实施例 19: 反式-6-({4-[4-(3-氯苯基)哌嗪-1-基]-环己基}甲氨基) - 2,4-二甲基-2H-[1,2,4]三嗪-3,5-二酮 (19)



在惰性气氛下，在硼氢化钠（0.2g，5.3mmol）和低聚甲醛（0.3g，11.3 mmol）存在下，将化合物 17（0.5g，1.2mmol）置于 14ml THF 中，滴加三氟乙酸（7ml，90.8mmol），然后在室温下搅拌混合物 20 小时。

将反应混合物加入到含有 19 ml 25% 氢氧化钠和 19ml 饱和氯化钠水溶液的溶液中。

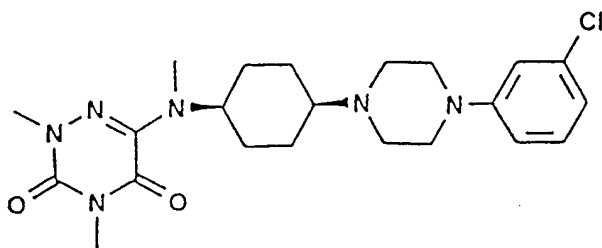
以二氯甲烷萃取后，有机相用硫酸镁干燥，再浓缩至干，所得残留物经二氧化硅闪式色谱提纯（洗脱剂：二氯甲烷/甲醇：95/5）后，从乙醇中结晶，分离出 0.4g 白色固体。

M. P. = 179°C

TLC , 60 F 254 Merck 硅胶

二氯甲烷/甲醇：95/5， $R_f = 0.38$ 。

实施例 20：顺式-6-({4-[4-(3-氯苯基)哌嗪-1-基]-环己基}甲氨基)-2,4-二甲基-2H-[1,2,4]三嗪-3,5-二酮 (20)



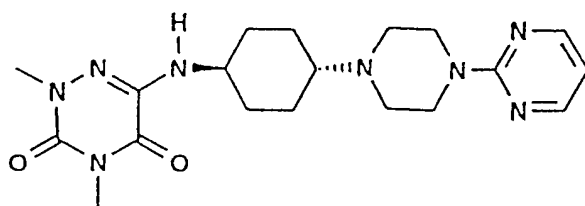
该化合物按照实施例 19 所述的方法由中间体 18 制备。

M. P. = 124°C

TLC, 60 F 254 Merck 硅胶

二氯甲烷/甲醇：95/5， $R_f = 0.58$ 。

实施例 21：反式-2,4-二甲基-6-[4-(4-咪唑基-2-基-哌嗪-1-基)-环己基氨基]-2H-[1,2,4]三嗪-3,5-二酮 (21)



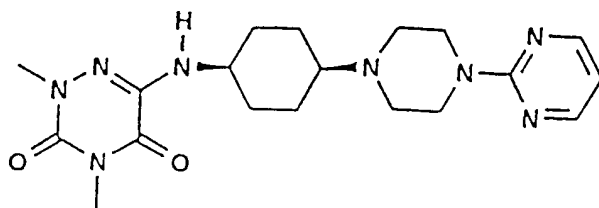
该化合物按照实施例 17 所述的方法制备，在步骤 e 使用反式-4-(4-咪唑基-2-基-哌嗪-1-基)-环己胺。

M. P. = 173°C

TLC, 60 F 254 Merck 硅胶

二氯甲烷/甲醇：90/10， $R_f = 0.46$ 。

实施例 22：顺式-2,4-二甲基-6-[4-(4-咪唑-2-基-哌嗪-1-基)-环己基氨基]-2H-[1,2,4]三嗪-3,5-二酮 (22)



该化合物按照实施例 17 所述的方法制备，在步骤 e 使用顺式-

4-(4-嘧啶基-2-基-哌嗪-1-基)-环己胺。

M. P. = 170°C

TLC , 60 F 254 Merck 硅胶

二氯甲烷/甲醇: 90/10, Rf = 0.47.

本发明化合物经药理学试验显示其作为治疗活性物质的优点。

对 5-HT_{1A}、D₂多巴胺能和 α_1 肾上腺素能受体的结合性

所有试验均采用保存在 - 70°C 下、取自 180 - 200g 雄性 Sprague-Dawley 鼠 [Ico: OFA SD (I. O. P. S. Caw); Iffa Credo, 法国] 的鼠脑。

在表 1 所述的条件下, 通过变换放射性配体测定产物对各种受体的亲和性。

在真空下, 通过借助 Whatman GF/B 滤器进行快速过滤, 终止反应。用 25°C 的 50mM Tris-HCl、pH7.4 缓冲液洗涤滤管 (2 × 5ml)。加入 4ml 液体闪烁剂 (Emulsifier Safe Packard) 后, 通过液体闪烁分析测定集于滤器上的放射性, 所有试验均进行三次。

依据变换试验结果, 用 EBDA (equilibrium binding data analysis 结合平衡数据分析) Radlig 4 型非线性回归法程序 (生物软件, 剑桥, 英国; McPherson, 1985) 测定本发明产物的抑制常数 (K_i)。

所给的 pK_i (-log K_i) 值是至少 3 次试验 (表 2) 所得的平均值 ± SEM (平均标准误差)。

表 1: 结合受体的试验条件

结合部位	[³ H]配体		组织		孵育条件		非特异性结合		缓冲液	参考文献
	K _D (nM)	浓度 (nM)	类型	浓度	时间 (mn)	温度 (°C)	产物	浓度 (μM)		
5-HT _{1A}		0.2	皮层	10 mg/ml	30	23	5-HT	10	A	Assie 和 Koek, 《欧洲药理学杂志》, 304, 15-21, 1996
D ₂		0.05	纹状体	1 mg/ml	60	23	(+)丁克吗	1	B	Assie 等, 《欧洲药理学杂志》, 237, 183-189, 1993
α ₁		0.1	皮层	5 mg/ml	30	23	酚妥拉明	50	C	Assie 和 Koek, 《欧洲药理学杂志》, 304, 15-21, 1996

缓冲液: (A) Tris-HCl 50mM pH7.4, 优降宁 10μM, 氯化钙 4mM, 0.1% 抗坏血酸; (B) Tris-HCl 50mM pH7.4, 氯化钠 120mM, 氯化钾 5mM; (C) Tris-HCl 50mM pH7.4,

表 2

化合物 编号	pKi		
	5-HT _{1A}	α_1	D ₂
4	8.43	< 5.0	< 5.0
5	9.22	5.89	< 5.0
6	9.09	6.10	< 5.0
9	9.15	< 5.0	< 5.0
10	9.60	5.95	< 5.0
11	9.60	5.72	< 5.0
12	9.54	6.21	< 5.0
13	9.28	6.65	< 5.0
16	9.78	-	-
17	9.40	7.74	6.22
19	9.71	7.86	< 5.0
丁螺旋酮	7.65	6.19	7.49
氟噁克生	8.91	6.50	7.05

5-羟色胺能症候群:

通过其对 5-HT 症候群的诱导活性评价本发明化合物的中枢活性, 该症候群的特点为:

- 前爪交替弯曲和伸直 (前爪交互踩踏: FPT)
- 下唇回缩 (LLR)
- 动物的体位或腹表面与地面相接触, 后爪伸展 (平卧体位: FBP)

5-HT 综合征评价试验按照 F. C. Colpaert 等人 (Drug . Dev. Res. , 26, 21-48, 1992) 和 M. S. Kleven 等人 (J. P. E. T. , 282, 747-759, 1997) 所述的方法, 采用雄性鼠进行。

与参照物丁螺旋酮和氟噁克生相比较, 本发明的一些衍生物的活性剂量 (ED₅₀) 例举在表 3 中。

表 3
5-HT 综合症

化合物 编号	ED ₅₀ mg/kg po		
	FBP	LLR	FPT
4	1.25	0.31	1.25
5	0.08	< 0.04	0.08
6	0.08	0.08	0.08
9	0.08	0.08	0.31
10	0.08	0.02	0.08
11	0.02	0.02	0.08
12	0.08	0.08	0.08
13	0.31	0.08	0.31
14	0.31	0.08	0.31
15	1.25	0.31	>2.5
16	0.31	0.08	> 2.5
丁螺旋酮	20	2.5	> 40
氟噻克生	1.25	1.25	5

抗抑郁活性：强迫游泳试验：

按照 R. Porsolt 等人（《欧洲药理学杂志》，47，379-391，1978）所述的方法，对本发明化合物进行测试。

每个化合物的活性剂量（ED₅₀）都是在静止状态时间内与对照组动物（ $p < 0.05$ ）相比较，按照症状显著减轻的动物百分比进行测算（表 4）。

表 4

化合物编号	ED ₅₀ mg/kg po
4	1.25
5	0.31
9	0.31
10	0.08
11	0.08
12	0.74
丁螺旋酮	> 160
氟噁克生	1.25

各种试验结果表明，通式 I 化合物在体外对 5-HT_{1A} 型血清紧张素能受体具有高度亲和性，对 α_1 和 D₂ 受体呈现良好选择性。在体内，它们对 5-HT_{1A} 受体表现出激动剂活性，在行为模型试验如强迫游泳试验中呈现高度活性。

因此本发明化合物可用于治疗焦虑、抑郁症、疼痛、神经退化、精神分裂症、阿尔茨海默氏病和睡眠障碍，用于调节食物摄入、调节胃分泌，用于治疗血管、心血管和脑血管疾病如高血压或偏头痛。

含有通式 I 化合物作为活性成分的药物组合物可以制成口服、直肠给药或非肠胃给药剂型，例如口服的胶囊剂、片剂、颗粒剂、硬明胶胶囊、溶液、糖浆或悬浮液，而且可以含有适当的赋型剂。

此外，还可以和药学上及治疗上可接受的其它活性成分相结合。