[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[12] 发明专利说明书

专利号 ZL 03819462.7

[51] Int. Cl.
C07D 498/12 (2006.01)
A61K 31/42 (2006.01)
A61P 25/18 (2006.01)
A61P 25/22 (2006.01)
A61P 25/24 (2006.01)
A61P 25/16 (2006.01)

[45] 授权公告日 2009 年 8 月 5 日

[11] 授权公告号 CN 100522972C

[22] 申请日 2003.8.13 [21] 申请号 03819462.7

[30] 优先权

[32] 2002. 8.15 [33] EP [31] 02078373.4

[86] 国际申请 PCT/EP2003/050377 2003.8.13

[87] 国际公布 WO2004/018483 英 2004.3.4

[85] 进入国家阶段日期 2005.2.16

[73] 专利权人 詹森药业有限公司

地址 比利时比尔斯

[72] 发明人 J·I·安德雷斯 - 吉尔

M·J·阿尔卡扎 - 瓦卡

J·M·巴托洛梅 - 涅夫雷达

F·J·费尔南德斯 - 格德亚

M·H·M·巴克

A·A·H·P·梅根斯

[56] 参考文献

EP0885883A 1998.12.23

WO9725317A 1997.7.17

WO9967237A 1999.12.29

WO9507893A 1995.3.23

EP0361577A 1990.4.4

审查员 徐 赤

[74] 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司

代理人 关立新 李连涛

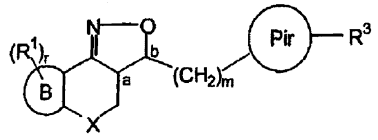
权利要求书 3 页 说明书 46 页

[54] 发明名称

稠合杂环异噁唑啉衍生物和它们作为抗抑郁剂的用途

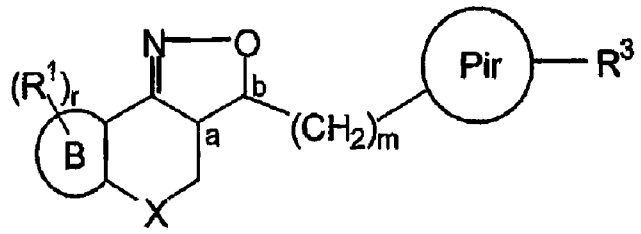
[57] 摘要

本发明涉及式(I)的稠合杂环异噁唑啉衍生物、其药学可接受的酸或碱的加成盐、其立体化学异构体和其 N - 氧化物，更特别是，经双环部分的 6 - 元环稠合到杂环体系上的四氢吡喃并异噁唑、六氢异噁唑并吡啶、四氢噻喃并异噁唑和六氢苯并异噁唑衍生物；还涉及它们的制备方法、含有它们的药物组合物和它们作为药物的用途，特别是用于治疗忧郁症、焦虑症、运动障碍、精神病、帕金森氏症和包括神经性厌食症和贪食症的体重紊乱，其中可变基团如权利要求 1 所定义。 所述化合物令人惊奇地表现出选择性的 5 - 羟基色胺(5 - HT)再摄取抑制剂活性以及 α2 - 肾上腺素能受体拮抗剂活性，根据本发明的化合物还适用于治疗和/或预防疾病，使用任一种单独的所述活性或两种活性结合可用于治疗所述的疾病。



(I)

1. 通式(I)化合物，



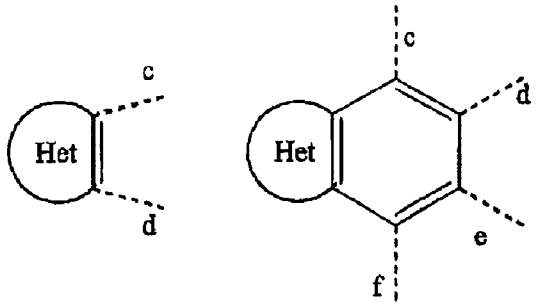
(I)

其药学可接受的酸或碱加成盐或其立体化学的异构体，

其中：

X 是O；

B 是一个基团，任选被r个R^1基团取代，其由式(B-a)或(B-b)中的任意一个表示，并且通过(c，d)、(d，e)或(e，f)键对中的任意一个与异噁唑啉部分稠合



(B-a) (B-b)

其中

Het 是任选被取代的5-或6-元杂环，所述杂环选自吡啶基、嘧吩基和吡咯基；

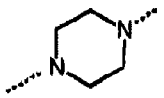
各R^1 彼此独立地选自氢和烷基，并且只有当R^1连接到N-原子上时，进一步是选自下列的基团：烷氧基烷氧基烷基、烷氧基羰基烷基、烷基羰基、烷氧基羰基和烷氧基烷基羰基；

r 是整数0或1；

a和b 是不对称中心；

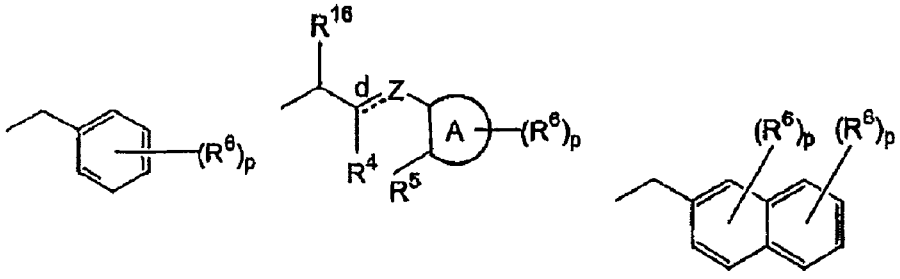
$(CH_2)_m$ 是m个碳原子的直链烃链，m是整数1；

Pir 是式(IIa)所表示的基团;



(II-a)

R^3 是根据式(III-a)、(III-b)或(III-c)任意一个的基团



(III-a) (III-b) (III-c)

其中:

d 是双键,同时Z是式=CH-或=C(烷基)-的三价基团;

A 是苯基;

p 是0-1的整数;

R^4和R^5 彼此独立地选自氢和烷基;

各R^6 彼此独立地选自卤;

R^{16} 是氢;和

烷基 表示具有1-6个碳原子的直链或支化饱和烃基或具有3-6个碳原子的环状饱和烃基,任选被一个或多个羟基取代。

2. 根据权利要求1的化合物在药物生产中的用途,所述药物用于治疗忧郁症、焦虑症、运动障碍、精神病、帕金森氏症和体重紊乱。

3. 药物组合物,包括药学可接受的载体和作为活性成分的治疗有效量的根据权利要求1的化合物。

4. 一种生产根据权利要求3的药物组合物的方法,包括混合根据权利要求1的化合物和药学可接受的载体。

5. 根据权利要求3的药物组合物用于药物生产的用途，所述药物在治疗忧郁症、焦虑症、运动障碍、精神病、帕金森氏症和体重紊乱中改进了效果和/或作用的开始。

稠合杂环异噁唑啉衍生物和它们作为抗抑郁剂的用途

本发明涉及稠合杂环异噁唑啉衍生物，特别是四氢吡喃并异噁唑、六氢异噁唑并吡啶、四氢噻喃并异噁唑和六氢苯并异噁唑经双环部分的六元环稠合到杂环系的衍生物，并涉及它们的制备方法、含有它们的药物组合物和它们作为药物的用途，特别是用于治疗忧郁症、焦虑、运动障碍、精神病、帕金森氏症和体重紊乱（包括神经性厌食症和食欲过盛）。

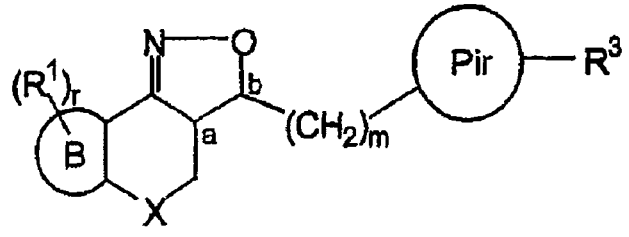
本发明还涉及所述稠合杂环异噁唑啉衍生物与抗抑郁药、抗焦虑的、抗精神病和抗帕金森氏症药物的新组合。

从EP-361 577 B1已知表现出抗抑郁活性的四氢萘和二氢化茚衍生物。这些化合物除具有α2-肾上腺素能受体拮抗剂活性外，还是典型的是典型的单胺再摄取阻断剂，而且它们表现出抗抑郁活性而没有镇静作用。

根据现有技术，与这些化合物相关的问题是，这些化合物会导致可观的副作用，诸如恶心、兴奋、心率增加和性功能降低。此外，需要很长时间（特别是3-4周）才开始起作用。

本发明的目的在于提供一种新的化合物，其用于治疗忧郁症、焦虑、运动障碍、精神病、精神分裂症和体重病症，特别那些没有显示出上述缺点的化合物。

本发明涉及新的通式（I）所示的异噁唑啉衍生物



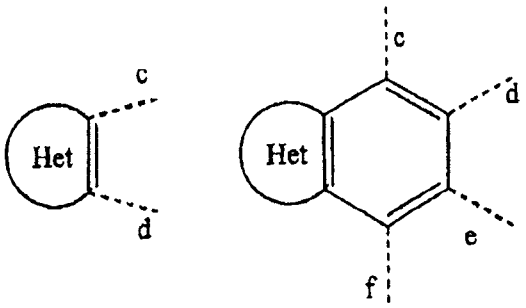
(I)

其药学可接受的酸或碱加成盐、其立体化学的异构体和其N-氧化物，其中：

X 是CH_2、N-R^7、S或O；

R^7 选自氢、烷基、Ar、Ar-烷基、烷基羰基、烷氧基羰基和一和二烷基氨基羰基;

B 是一个基团，任选被r个R^1基团取代，其由式(B-a)或(B-b)中的任意一个表示，并且通过(c，d)、(d，e)或(e，f)键对中的任意一个与异噁唑啉部分稠合



(B-a) (B-b)

其中

Het 是任选被取代的5-或6-元杂环，所述杂环选自吡啶基、吡嗪基、嘧啶基、哒嗪基、呋喃基、噻吩基、吡咯基、噁唑基、噻唑基、咪唑基、吡唑基、异噻唑基、异噁唑基、噁二唑基和三唑基;

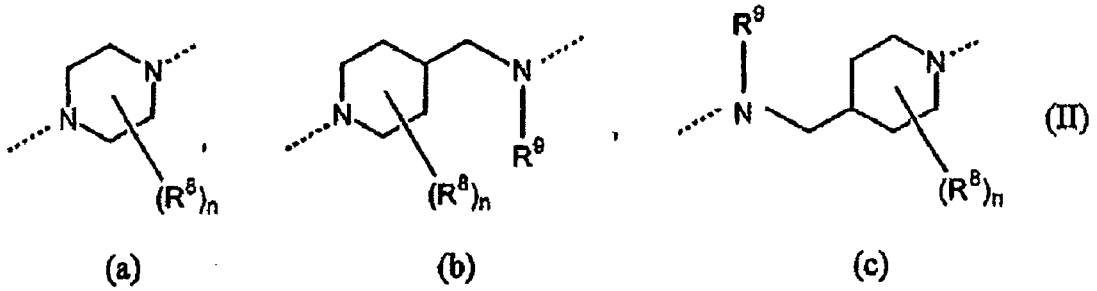
各R^1 彼此独立地选自氢、羟基、氨基、硝基、氰基、卤和烷基，并且只有当R^1连接到N-原子上时，进一步是选自下列的基团：烷氧基烷基、烷氧基烷氧基烷基、烷氧基羰基烷基、甲酰基、烷基羰基、烷氧基羰基、烷氧基烷基羰基和一-和二-烷基氨基羰基;

r 是0-6的整数;

a和b 是不对称中心;

$(CH_2)_m$ 是m个碳原子的直链烃链，m是1-4的整数;

Pir 是式(IIa)、(IIb)或(IIc)任何一个所表示的基团，



(a) (b) (c)

其任选被R^8基团取代，其中：

各R^8彼此独立地选自羟基、氨基、硝基、氰基、卤素和烷基；

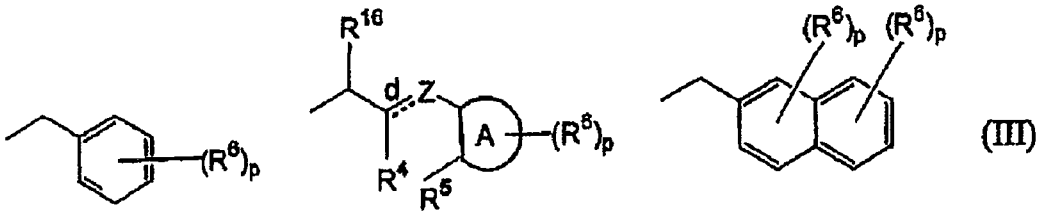
n是0-5的整数；

R^9选自氢、烷基和甲酰基；

R^3 表示任选取代的芳族碳环或杂环系，带有任选取代的和部分或完全氢化的1-6个碳原子的烃链，所述环系连接到Pir基团上并且可含有一个或多个选自O、N和S的杂原子；和

Ar 是苯基或萘基，任选被一个或多个卤、氰基、氧代、羟基、烷基、甲酰基、烷氧基或氨基基团取代。

更特别是，本发明涉及根据式(I)的化合物、其药学可接受的酸或碱加成盐、其立体化学异构体和其N-氧化物，其中R^3是根据式(IIIa)、(IIIb)或(IIIc)任意一个的基团



(a) (b) (c)

其中：

d 是单键，同时Z是选自下列的二价基：$-CH_2-$、-C(=O)-、-CH(OH)-、-C(=N-OH)-、-CH(烷基)-、-O-、-S-、-S(=O)-、-NH-和-SH-；

或d是双键，同时Z是式=CH-或=C(烷基)-的三价基团；

A 是5-或6-元芳族碳环的或杂环，选自苯基、吡喃基、吡啶基、吡嗪基、嘧啶基、哒嗪基、噻吩基、异噻唑基、吡咯基、咪唑基、吡唑基、呋喃基、噁二唑基和异噁唑基；

p 是0-6的整数；

R^4和R^5 彼此独立地选自氢、烷基、Ar、联苯基、卤素和氰基；或

R^4和R^5 一起形成二价基团$-R^4-R^5-$，其选自$-CH_2-$、=CH-、$-CH_2-CH_2-$、-CH=CH-、-O-、-NH-、=N-、-S、$-CH_2N$(-烷基)-、-N(-烷基)CH_2-、$-CH_2NH-$、$-NHCH_2-$、-CH=N-、-N=CH、$-CH_2O-$和$-OCH_2-$；

各R^6 彼此独立地选自羟基、氨基、硝基、氰基、卤、羧基、烷基、Ar、烷氧基、Ar-氧基、烷基羰氧基、烷氧基羰基、烷硫基、一-和二-(烷基)氨基、烷基羰基氨基、一和二-(烷基)氨羰基、一-和二-(烷基)氨基羰基氧基、一-和二-(烷基)氨基烷氧基；或

两个相邻的R^6基团可结合在一起形成二价基团$-R^6-R^6-$，其选自$-CH_2-CH_2-O-$、$-O-CH_2-CH_2-$、$-O-CH_2-C(=O)-$、$-C(=O)-CH_2O-$、$-O-CH_2O-$、$-CH_2-O-CH_2-$、$-O-CH_2-CH_2-O-$、-CH=CH-CH=CH-、-CH=CH-CH=N-、-CH=CH-N=CH-、-CH=N-CH=CH-、-N=CH-CH=CH-、$-CH_2-CH_2-CH_2-$、$-CH_2-CH_2-C(=O)-$、$-C(=O)-CH_2-CH_2-$、$-CH_2-C(=O)-CH_2-$和$-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-$，和

R^{16} 选自氢、烷基、Ar和Ar-烷基。

优选本发明涉及那些根据式(I)的化合物、其药学可接受的酸或碱加成盐、其立体化学异构体和其N-氧化物，其中X=O；m=1；B是式式(B-a)或(B-b)基团，Pir是根据式(IIa)的基团，其中n=0；R^3是根据式(IIIa)、(IIIb)或(IIIc)任何一个的基团，其中d是双键，同时Z是式=CH-或=C(烷基)-的三价基团；A是苯环；R^4是氢或烷基；R^5和R^{16}各自是氢；R^6是氢或卤素和p=1。

优选本发明涉及那些根据式(I)的化合物、其药学可接受的酸或碱加成盐、其立体化学异构体和其N-氧化物，其中Het选自吡啶基、噻吩基和吡咯基，各个基团任选在N原子上被选自下述的基团取代：氢、烷基、烷氧基烷氧基烷基、烷氧基羰基烷基、烷基羰基、烷氧基羰基和烷氧基烷基羰基。

在本申请的范围内，烷基定义为具有1-6个碳原子的直链或支化饱和烃基，例如甲基、乙基、丙基、丁基、1-甲丙基、1，1-二甲乙基、戊基、己基；或烷基定义为具有3-6个碳原子的环状饱和烃基，例如环丙基、甲基环丙基、环丁基、环戊基和环己基。烷基的定义还包括被下述一个或多个取代基取代的烷基：卤素、氰基、氧代、羟基、甲酰基或氨基基团，例如羟烷基，特别是羟甲基和羟乙基，以及多卤代烷基，特别是二氟甲基和三氟甲基。

在本申请的范围内，Ar是苯基或萘基，任选被一个或多个卤素、氰基、氧代、羟基、烷基、甲酰基、烷氧基或氨基取代，例如3-氟-苯基或3-氟-萘基。

在本申请的范围内，卤素一般是氟、氯、溴和碘。

药学可接受的盐的定义包括根据式(I)的化合物能够形成的、治疗活性的、无毒的酸加成盐。所述的盐可通过用适合的酸处理根据式(I)的碱形式的化合物得到，所述的酸例如是无机酸，如氢卤酸，特别是盐酸、氢溴酸，硫酸，硝酸和磷酸；有机酸，例如乙酸、乙醇酸、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、环拉酸、水杨酸、对氨基水杨酸和扑酸。

通过用适当的有机和无机碱处理，含有酸性质子的根据式(I)的化合物还可转化为它们的治疗活性的、无毒的金属或胺加成盐形式。适当的碱盐包括例如铵盐、碱金属盐和碱土金属盐，特别是锂、钠、钾、镁和钙盐；与有机碱形成的盐，例如苯乍生、N-甲基-右旋葡糖胺、hybramine盐；和与氨基酸形成的盐，所述的氨基酸例如是精氨酸和赖氨酸。

相反，通过用适当的碱或酸处理，所述盐形式可转化为游离形式。

用于本申请中的术语“加成盐”还包括根据式（I）的化合物及其盐可形成的溶剂化物。这类溶剂化物是例如水合物和醇化物。

根据式(I)化合物的N-氧化物形式包括其中一个或几个氮原子被氧化成所谓的N-氧化物的那些式(I)化合物，特别是其中哌嗪基的一个或多个氮被N-氧化的那些N-氧化物。

上文所用的术语“立体化学异构体”指式(I)化合物可具有的所有可能的异构形式。除非另作说明或指出，化合物的化学表达式均指

所有可能的立体化学异构体的混合物，所述混合物含有基本分子结构的所有非对映体和对映异构体。更特别是，立体性中心可具有R-或S-构型；二价环状（部分地）饱和基团上的取代基可具有顺式构型或反式构型。包含双键的化合物可在所述双键上具有E-Z-立体化学构型。式（I）化合物的立体化学异构体显然包含在本发明的范围内。

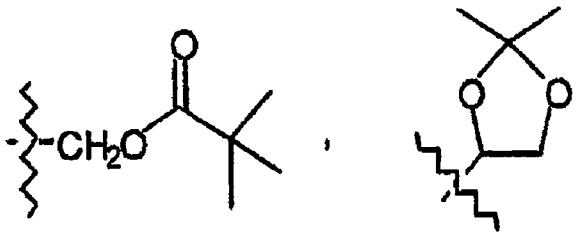
根据CAS命名法，当分子中存在两个公知的绝对构型的立体性中心时，用R和S符号标识（基于Cahn-Ingold-Prelog顺序规则）最小编号的手性中心（参考中心）。第二个立体性中心的构型用相对的描述符[R*，R*]或[R*，S*]表示，其中R*始终确定为参考中心，而[R*，S*]指手性不同的中心。例如，如果分子中最低编号的手性中心具有S构型且第二中心为R构型，立体描述符号用S-[R*，S*]表示。如果采用“α”和“β”：在具有最低环数的环体系中的不对称碳原子上最高优先级取代基的位置始终处于由该环体系确定的平均平面的“α”位置。该环体系中的其它不对称碳原子上的最高优先级取代基的位置（式（I）化合物中的氢原子）相对于参照原子上的最高优先级取代基的位置而言，如果它在由该环体系取定的平均平面的相同一侧就称为“β”，如果在由该环体系确定的平均平面的另一侧就称为“β”。

通式（I）化合物和某些中间体的结构中具有至少两个立体中心，在通式（I）中分别表示为a和b。由于该合成路径后接着进行三环体系的合成，那两种不对称中心a和b的构型就预先确定，使得中心a的相对构型为S*，而中心b的相对构型为R*。

本发明还包括本发明的药物活性化合物的衍生化合物（通常称为“前药”），它们在体内将接产生本发明化合物。前药在靶受体上的活性通常（但不总是）低于它们降解成的化合物。当所需化合物具有使其给药困难或无效的化学或物理性能时，前药就特别有用。例如，所需化合物可能很难溶解，也可能很难通过粘膜上皮，或可能具有不理想的短血浆半衰期。有关前药的进一步讨论可参见Stella，V. J.等人的“Prodrugs”，Drug Delivery Systems，1985，pp.112-176，和Drugs，1985，29，pp.455-473。

根据本发明的药物活性化合物的前药形式通常为根据式（I）化合物、其药物可接受酸或碱的加成盐、其立体化学异构体以及其带有酯化的或酰胺化的酸基的N-氧化物形式。这种酯化的酸基包括式-

$COOR^x$，其中R^x是C1-6烷基、苯基、苄基或下述基团之一：



酰胺化的基团包括式$-CONR^yR^z$，其中Ry是H、C_{1-6}烷基、苯基或苄基，R^z是-OH、H、C_{1-6}烷基、苯基或苄基。

根据本发明的具有氨基的化合物可以用酮或诸如甲醛的醛衍生，形成曼尼希碱。这些碱在水溶液中以第一级动力学水解。

用下文所述方法制备的式(I)化合物可合成对映异构体的外消旋混合物形式，可根据现有技术公知的拆分方法互相分离。式(I)的外消旋化合物可通过与合适的手性酸反应转化为性赢得非对映盐形式。所述的非对映盐形式随后例如通过选择性结晶或分级结晶分离，用碱处理释放出对映异构体。一种分离式(I)化合物对映异构体的可替换方法涉及采用手性固定相的液相色谱法。所述纯立体化学异构体还可衍生自适合原材料的相应的纯立体异构化学异构体，条件是该反应立体选择性地发生。如果需要特定的立体异构体，优选所述化合物通过立体有择的制备方法合成。这些方法有利地采用对映异构纯的原料。

根据本发明的化合物，特别是式(1)化合物、其药学可接受的酸或碱加成盐、其立体化学异构体和N-氧化物形式，已令人惊奇地显示出具有选择性5-羟基色胺(5-HT)再摄取抑制剂活性并结合了另外的α2-肾上腺素能受体拮抗剂活性结合，表现出强抗抑郁活性和/或抗焦虑活性和/或治疗精神病活性和/或体重控制活性，同时没有镇静作用。此外，鉴于根据本发明的化合物选择性的5-羟基色胺(5-HT)再摄取抑制剂以及α2-肾上腺素能受体拮抗剂活性，它们还适用于治疗和/或预防这样的疾病，其中所述活性的任意单独一种或结合起来被用于所述疾病的治疗。特别是，根据本发明的化合物可适用于治疗和/或预防如下的疾病：

- 中枢神经系统病症，包括：
  - 情绪异常，具体包括主要抑郁性病变、具有或不具有一下特征的抑郁症：精神病、紧张症、忧郁症、产后发作的非典型症状，以及在反复发作的情况下，具有或不具有季节性特性、精神抑郁的病症、双极化I型病症、双极化II病症、循环性精神病、周期性的短暂抑郁症、混合的情感性精神病、未具体指明特征的两极化病症、由于一般医学病症引起的情绪异常、药物诱发的情绪异常、未具体指明特征的情绪异常、季节性情感性精神病以及月经前烦躁症。
  - 焦虑症，包括恐慌症、空室恐怖症、未出现空室恐怖症的恐怖症、没有恐慌症病史的空室恐怖症、特异性恐怖症、社交恐怖症、强迫观念-强迫性为症、创伤后紧张症、急性紧张症、普遍化焦虑症、一般医学病症引起的焦虑症、药物诱发的焦虑症以及未具体指明特征的焦虑症。
  - 与抑郁和/或焦虑有关的紧张症，包括急性应激反应、调节障碍(短暂抑郁性反应、长期抑郁性反应、混合的焦虑和抑郁反应、具有显著的其它情绪障碍的调节紊乱、具有显著的行为障碍的调节紊乱、具有情绪与行为混和障碍的调节紊乱、具有其它具体的显著症状的调节紊乱）以及对于严重压力的其它反应。
  - 痴呆症、健忘症以及未具体指明特征的认知障碍，特别是由于退化性病变、损伤、创伤、感染、血管病变、毒素、缺氧、维生素缺乏或内分泌紊乱引起的痴呆症，或由于酒精或维生素B1缺乏等其它原因引起的健忘症，由于单纯疱疹性脑炎和其它边缘性脑炎引起的双侧颞叶损伤，缺氧/低血糖/严重惊厥和手术后继发的神经元损害，退化性病变，血管病变或第III脑室周边的病变。
  - 由于其它医学病症导致的认知力受损引起的认知紊乱。
  - 人格异常，包括妄想狂的人格异常、精神分裂样人格异常、分裂模式型人格异常、拒绝社交型人格异常、边缘型人格异常、演员型人格异常、自恋型人格异常、回避型人格异常、依赖型人格异常、强迫型人格异常和未另外具体指明的人格

异常。

- 各种原因引起的情感分裂症，包括躁狂型、抑郁型、混和型情感分裂症；妄想狂型、无组织型、紧张型、无差别型和残余型精神分裂症；精神分裂症、情感分裂症、妄想症、暂时性精神病、共通型精神病、药物诱发型精神病以及未另外说明的精神病。
- 运动不能症、运动不能-僵直症候群、运动障碍和药物诱发型帕金森氏症、图雷特综合征及其症状、震颤、舞蹈病、肌阵挛、抽搐以及肌紧张不足。
- 注意力缺乏/多动症（ADHD）。
- 帕金森氏症、药物诱发的帕金森氏症候群、脑炎后发生的帕金森氏症候群、渐进性核上瘫痪症、多重系统萎缩症、脑皮质基底变性症、帕金森氏症候群-ALS痴呆综合症，以及基底神经节钙化症。
- 早老性痴呆症，包括早发性和晚发性，具有情绪抑郁。
- 痴呆症和心智迟钝的行为障碍和举止异常，包括不安和激动。
- 锥体外束运动异常。
- 唐氏综合征(Down's)。
- 静坐不能。
- 摄食异常，包括神经性厌食、非典型性的神经性厌食、神经性贪食症、非典型性的精神性贪食症、与其他心理障碍有关的过度摄食，以及非特异性摄食异常。
- 与AIDS有关的痴呆。

- 慢性疼痛病症，包括神经性疼痛、发炎性疼痛、癌症疼痛以及外科手术（包括牙科手术）后的疼痛。这些适应症还可包括急性疼痛、骨骼肌肉疼痛、下腰痛、上肢疼痛、纤维肌肉疼痛和颜面肌肉疼痛症候群、口腔颜面疼痛、腹部疼痛、幻想疼痛、抽搐性三叉神经疼痛和非典型性的颜面疼痛、神经根损害和蜘蛛膜炎、老年病疼痛、中枢神经痛以及发炎疼痛。
- 神经变性疾病，包括阿尔茨海默氏病、亨廷顿氏舞蹈病、克罗伊

茨费尔特-雅各布病、皮克氏病、诸如多发性硬化和ALS的髓鞘脱失症，其他神经病变与神经痛、多发性硬化、肌肉萎缩性侧索硬化、中风以及头部创伤。

- 成瘾病变，包括:
  - 具有或不具有生理依赖性的药物依赖或滥用，特别是所述药物为酒精、安非他命、安非他命类似物质、咖啡因、大麻、柯卡因、致幻物、吸入剂、尼古丁、类鸦片、苯环哌啶、苯环哌啶类似物质、镇静性安眠药、苯并二丫庚因和/或其他物质，特别适于上述药物的戒除治疗和戒除酒精精神错乱的治疗。
  - 尤其是由酒精、安非他命、咖啡因、大麻、柯卡因、致幻物、吸入剂、尼古丁、类鸦片、苯环哌啶、镇静剂、安眠药、抗焦虑药和其他物质诱发的情绪异常。
  - 特别由酒精、安非他命、咖啡因、大麻、柯卡因、致幻物、吸入剂、尼古丁、类鸦片、苯环哌啶、镇静剂、安眠药、抗焦虑药和其他物质诱发的焦虑症，以及出现焦虑的适应不良症。
- 戒烟。
- 体重控制，包括肥胖症
- 睡眠异常与障碍，包括:
  - 睡眠障碍和/或深度睡眠作为主要睡眠异常，与另一种心智异常相关的睡眠异常，由一般医学病症引起的睡眠异常，以及药物诱发的睡眠异常。
  - 昼夜节律紊乱。
  - 提高睡眠质量。
- 性功能障碍，包括性欲异常、性兴奋异常、性高潮异常、性疼痛、因一般医学病症引起的性功能障碍、药物诱发的性功能障碍，以及未另外指明的性功能障碍。

因此本发明还涉及通式（I）化合物、其药学可接受的酸或碱的加成盐、其立体化学异构体、其N-氧化物及其前药用作药物，特别是用于治疗和/或预防抑郁症、焦虑症、运动障碍、精神病帕金森氏症

和体重紊乱。

本发明还涉及治疗和/或预防疾病的方法，其中所述活性(选择性5-羟基色胺(5-HT)再摄取抑制剂和α2-肾上腺素能受体拮抗剂活性)的任何一种单独地或所述活性结合在一起可用于治疗，特别用于治疗和/或预防忧郁症、焦虑症、运动障碍、精神病、帕金森氏症和体重紊乱，该方法包括给需要这种给药的人有效量的根据本发明的化合物，特别是式(1)化合物、其药学可接受的酸或碱的加成盐、其立体化学的异构体、其N-氧化物以及其前药。

本发明还涉及一种药物组合物，其含有药学可接受的载体和作为活性成分的、治疗有效量的根据本发明的化合物，特别是定义如上的式(I)化合物、其药学可接受的酸或碱的加成盐、其立体化学的异构体和其N-氧化物或前药。

根据本发明的化合物，特别是式(I)化合物、其药学可接受的酸或碱的加成盐、其立体化学异构体和其N-氧化物以及前药、或其任何亚组，可以配入各种用于给药目的的药物剂型。作为合适的组合物，可提到的是所有通常用于全身给药的组合物。为了制备本发明的药物组合物，有效量的特定化合物（任选以加成盐的形式）作为活性成分与药学可接受的载体完结合形成紧密的混合物，所述载体可以根据所需给药的剂型进行多种选择。这些药物组合物理想的是适合于尤其是经口、经直肠、经皮肤、胃肠外注射或经吸入物给药的单位剂型。例如，在制备口服剂型组合物时，在诸如悬浮液、糖浆、酏剂、乳液和溶液的口服液体制剂的情况下，可采用诸如例如水、二元醇类、油类、醇类等任何常用的药物介质；或在制备粉剂、丸剂、胶囊和片剂的情况下，采用诸如淀粉、糖、高岭土、稀释剂、润滑剂、粘合剂、崩解剂等的固体载体。由于片剂和胶囊给药方便，因而代表了最便利的口服剂型单位，在这种情况下显然使用固体药物载体。对于胃肠外给药的组合物，其载体通常包括无菌水（至少占大部分），尽管还可包括其它成分，例如帮助溶解的成分。例如，制备注射液时，其载体包括生理盐水、葡萄糖溶液或生理盐水与葡萄糖溶液的混合物。也可以制备可注射的悬浮液，在这种情况下可使用合适的液体载体、悬浮剂等。还包括在临使用前才转化成液体剂型的固体剂型。在适于经皮肤给药的组合物中，载体任选包括渗透增强剂和/或合适的润湿剂，任选与

少量任何性质的合适添加剂结合，所述添加剂不会对皮肤产生显著的不良作用。所述添加剂可促进对皮肤的给药和/或可有助于制备所需组合物。这些组合物可以各种方式给药，例如透皮贴片、定点贴剂、软膏。

特别有益的是将上述药物组合物配制成给药方便和剂量均匀的单位剂型。这里使用的单位剂型是指适合作为单位剂量的物理上分开的单位，每个单位含有经计算与需要的药物载体结合产生要求疗效的预定量活性成分。这种单位剂型的实例是片剂（包括有刻痕片剂和有包衣的片剂）、胶囊、丸剂、粉剂包、糯米纸囊剂、栓剂、可注射的溶液或悬浮液等，以及单独的复合剂型。

本发明化合物还适于与目前已有的或正在开发的或将来可利用的抗抑郁药、抗焦虑药、抗精神病药和/或抗帕金森氏症药物结合，作为上述疾病中的附加治疗和/或预防，以提高药效和/或改善开始作用速度。这在啮齿类动物模型中进行评价，这些模型显示抗抑郁药、抗焦虑药、抗精神病药和/或抗帕金森氏症药物的活性。例如，评价化合物与抗抑郁药、抗焦虑药、抗精神病药和/或抗帕金森氏症药物结合用于减轻压力诱发的体温过高的效果。

因此本发明还涉及包含本发明化合物、特别是式（Ⅰ）化合物、其药学可接受的酸或碱的加成盐、其立体化学异构体和其N-氧化物和前体药物与一种或多种选自抗抑郁药、抗焦虑药、抗精神病药和抗帕金森氏症药物的其它化合物的药物组合物。

本发明还涉及根据本发明的药物组合物生产药物的用途，改进了所述药物在治疗和/或预防忧郁症、焦虑症、运动障碍、精神病、帕金森氏症和体重紊乱中的效果和/或开始作用速度。

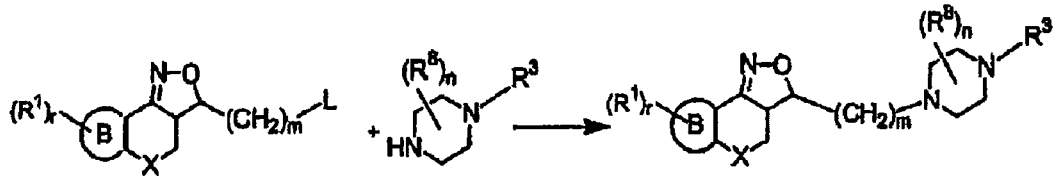
另外，本发明涉及根据本发明的化合物在生产药物中的用途，所述药物用于治疗和/或预防忧郁症、焦虑症、运动障碍、精神病、帕金森氏症和体重紊乱，所述治疗包括将本发明的化合物和一种或多种选自抗抑郁药、抗焦虑药、抗精神病药和抗帕金森症药的其它化合物同时或顺序给药。本发明还涉及一种生产药物组合物的方法，包括将根据本发明的化合物、特别式(I)化合物、其药学可接受的酸或碱的加成盐、其立体化学异构体和其N-氧化物以及其前药、或其任何亚组与选自抗抑郁药、抗焦虑药、抗精神病药和抗帕金森氏症药物的化合

物以及药学可接受的载体混合。

体外受体与神经递质传送物的结合和信号传递研究可用于评价本发明化合物的α2-肾上腺素能受体拮抗剂活性和5-羟色胺（5-HT）再摄取抑制剂活性。可分别用体外α2-肾上腺素能受体和5-羟色胺传送物占有度作为中枢渗透和抑制α2-肾上腺素能受体和5-羟色胺传送物的效力的指标。作为体内α2-肾上腺素能受体拮抗剂的指标，可采用在老鼠静脉注射medetomidine前，皮下注射或口服本发明化合物，然后观察老鼠的恢复反射的逆转（medetomidine试验）。作为5-羟色胺（5-HT）再摄取抑制剂活性的指标，可采用在老鼠皮下注射对氯安非他命前，皮下注射或口服本发明化合物后，观察老鼠的头部抽搐和兴奋的抑制作用（pCA试验）。

本发明化合物通常可由每一步都是本领域普通技术人员公知的连续步骤制备。

具体而言，根据式（IIa）、（IIb）或（IIc）的带有Pir-基的(I)化合物可通过式(V)取代的哌嗪在式(IV)中间体化合物上的亲核取代反应制备。这些反应可以在反应惰性的溶剂中（例如1，4-二噁烷、甲基异丁基酮(MIBK)、乙腈或N，N′-二甲基甲酰胺）在适合的碱（例如$NaHCO_3$、Na_2CO_3、哌啶或三乙胺）存在下进行，或甚至在没有碱的情况下进行，在后一种情况下，式(V)试剂过量。方便的反应温度在100摄氏度-150摄氏度之间。

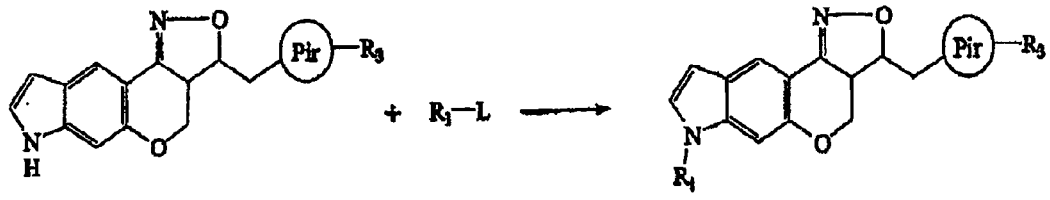


(IV) (V) (I^{IIa})

在化合物(IV)中，L表示任何适宜的反应性离去基团，特别是卤素，例如氯、溴或碘，或是磺酰氧基，例如4-甲基磺酰氧基或4-甲基苯磺酰氧基。

根据本发明的化合物可容易地彼此转化。在B基团是含N杂环基的

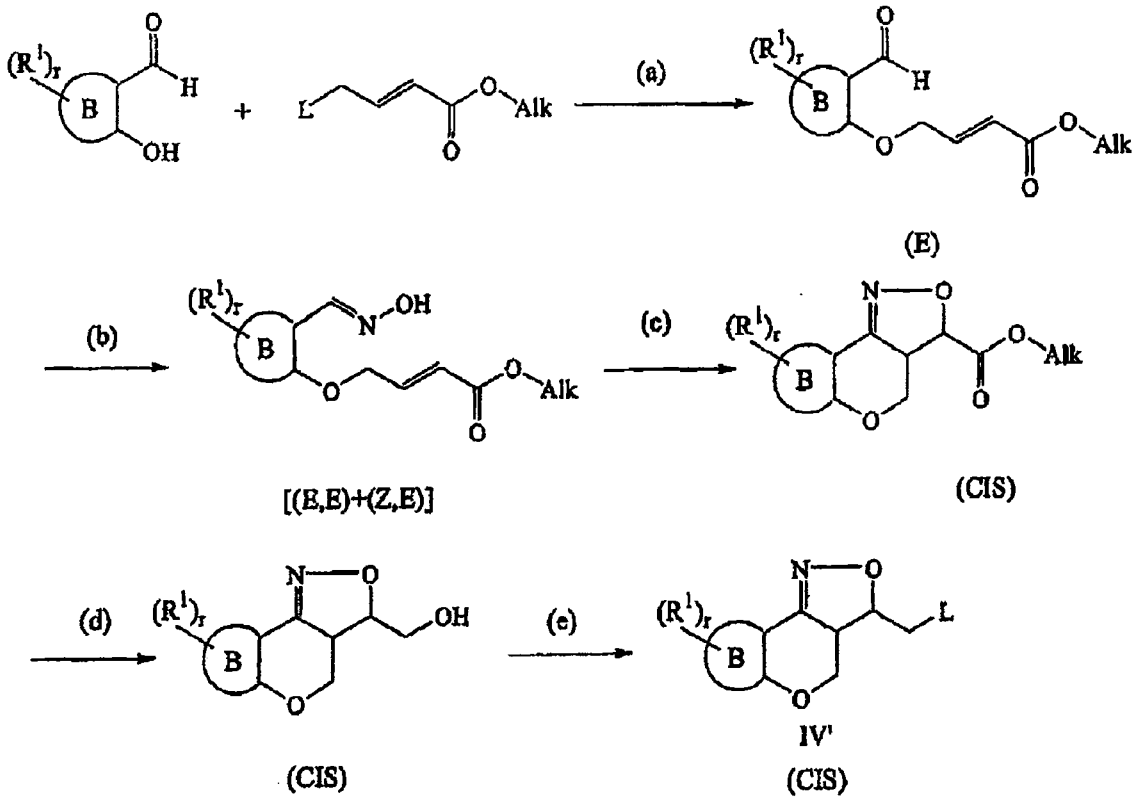
情况下，例如吲哚，式（I′）的最终化合物的氮原子可根据本领域已知的方法烷基化或酰化，得到式（I″）的最终化合物。烷基化反应可在相应的烷基化剂（例如任何卤代烷基化合物）存在下、在碱（例如NaOH、KOH、Na_2CO_3、K_2CO_3或其混合物）和一种惰性溶剂（例如乙腈、四氢呋喃或其混合物）存在下进行。酰化反应可在下述试剂存在下进行：酰化剂，例如酰卤、异氰酸酯或酸酐；强碱，诸如NaOH、KOH或BEMP（2-叔丁基亚氨基-2-二乙基氨基-1，3-甲基全氢化-1，3，2-二氮杂-膦(phosphorine)），其负载或不负载在惰性聚合物（例如聚苯乙烯）上；和惰性溶剂，例如二氯甲烷或四氢呋喃。L是离去基团，特别是卤素，例如氯、溴、碘；或磺酰氧基或4-甲基磺酰氧基；和R^1是任何烷基或酰基。



(I′) (V) (I″)

原料和一些中间体化合物是市售的，或可以根据本领域通常已知的常规反应方法制备。例如，其中X＝O的式（IV′）中间体化合物可根据下述反应流程1制备。

反应流程1

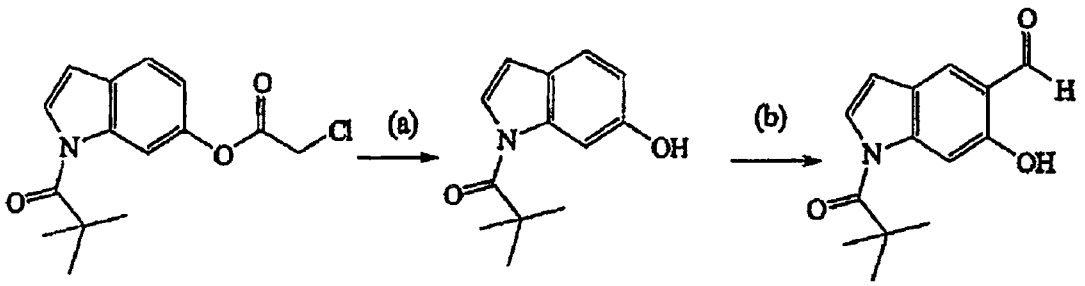


式(IV′)中间体化合物可从羟基醛通过和市售的丁烯酸酯在碱(例如K_2CO_3、Na_2CO_3或NaH)存在下在惰性溶剂(例如丙酮或二甲基甲酰胺)中反应制备(步骤a)。得到的中间体化合物用本领域已知的技术在-10摄氏度-0摄氏度的温度范围转化为肟,例如使用盐酸羟胺,在适宜的碱(例如AcONa、$NaHCO_3$或吡啶)存在下,在反应惰性溶剂中(例如乙醇)进行(步骤b)。得到的肟中间体化合物进一步氧化为其腈氧化物,随后就地分子内环加成,得到异噁唑啉化合物(步骤c)。氧化可用次氯酸钠溶液在三乙胺存在下在惰性溶剂(如二氯甲烷)中在室温进行。氧化还可以用氯胺T水合物(N-氯-4-甲苯-磺胺,钠盐)在溶剂(例如回流的乙醇)中搅拌和加热进行。在这个步骤,形成两种立体异构体。在适合的还原剂(例如硼氢化钠)存在下,在适合的溶剂(例如水、乙醇、四氢呋喃或其混合物)中还原羰基基团,反应通常在室温进行,得到羟基-中间体化合物(步骤d),其进一步用标准技术转化为中间体化合物(IV′)(步骤e)。例如,和甲烷磺酰氯或4-甲基苯磺酰氯在碱(例

如三乙胺）存在下在反应惰性溶剂（例如二氯甲烷）在0摄氏度至室温的反应温度范围反应，得到相应的磺酰氧基衍生物中间体化合物(IV′)。相应的卤代衍生物还可以通过例如下述方法制备：用三苯基膦在四氯甲烷存在下在反应惰性溶剂（例如四氢呋喃）中处理所述羟基中间体化合物，并且搅拌和回流混合物。在一些情况下，在步骤（d）可除去保护基(例如叔丁氧基羰基)。

具体而言，吲哚-稠合的异噁唑啉衍生物还可如下述反应流程2制备，

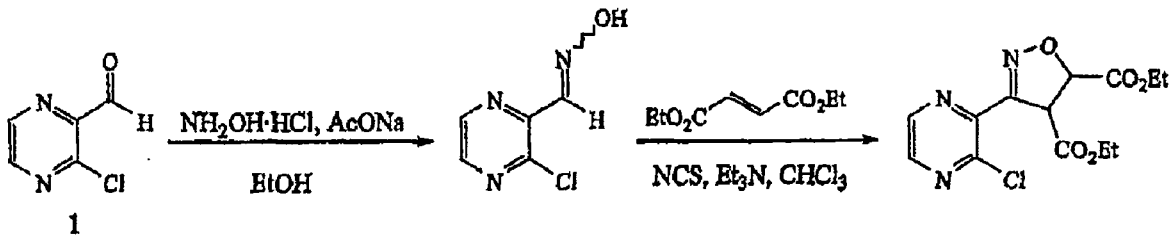
反应流程2



其中，如Katsunori Teranishi等人在Synthesis，1994，(10)，1018-1020所述，通过在强碱（例如LiOH或NaOH）、水和惰性溶剂（例如1，4-二噁烷或四氢呋喃）存在下水解所述酯制备羟基醛中间体化合物。得到的羟基中间体化合物用本领域已知的方法甲酰化，得到羟基醛中间体化合物，例如与低聚甲醛在合适的盐（如$MgCl_2$）、碱（例如三乙胺或二异丙基乙胺）存在下、在惰性溶剂（如乙腈或四氢呋喃）中反应。

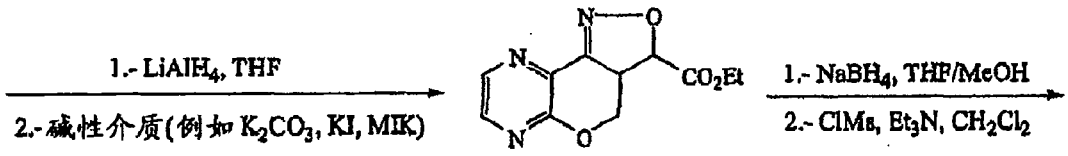
具体而言，吡嗪-稠合的异噁唑啉衍生物可以根据下述反应流程3制备。

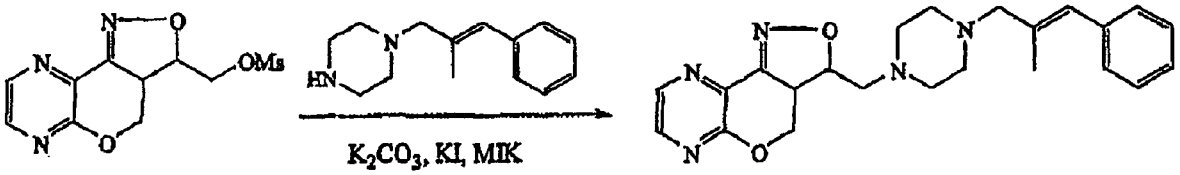
反应流程3



1

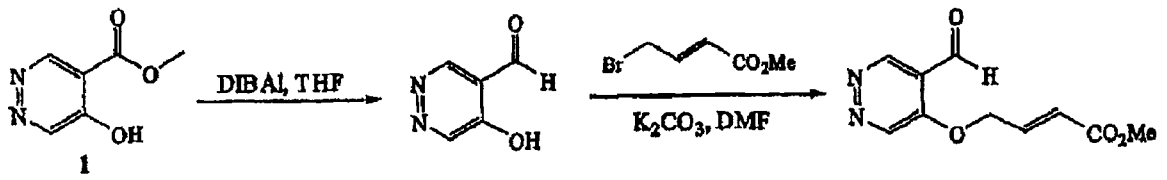
1 如 Turck, A.; Mojovic, L.; Queguiner, G. Synthesis, 11, 1988, 881-884 所述





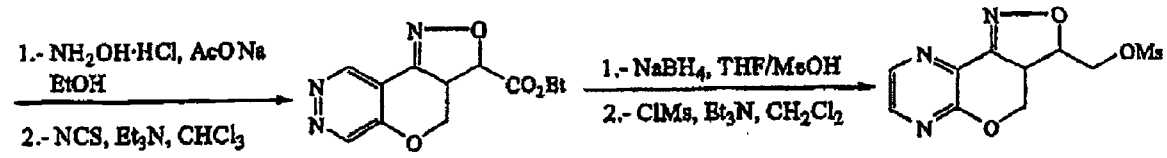
具体而言，哒嗪-稠合的异噁唑啉衍生物可根据下述反应流程4和5任何一种制备。

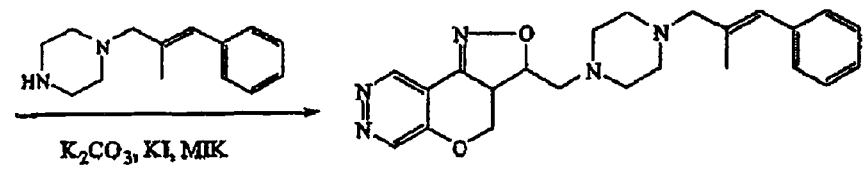
反应流程4



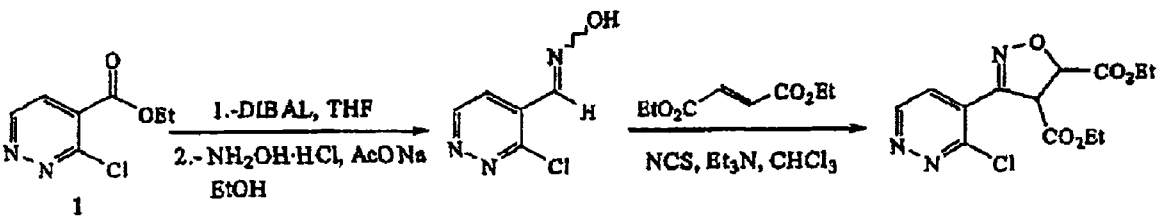
1

1 如 Kinoshita, T.; Castle, R. N. J. Heterocycl. Chem., 5, 1968, 845-848 所述



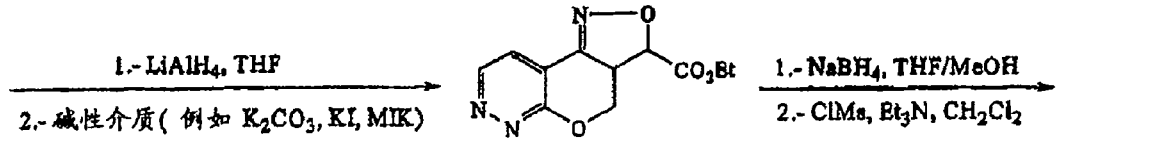


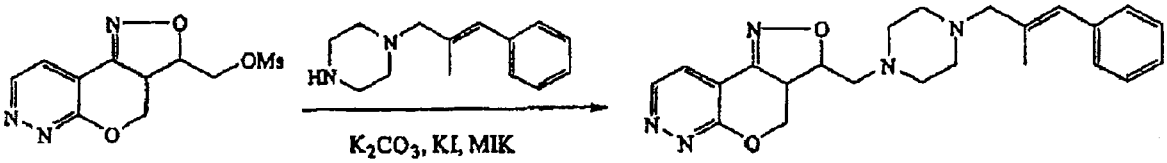
反应流程5



1

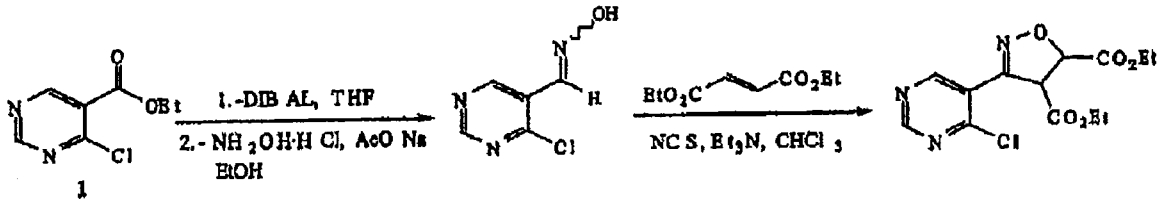
1 如下述文献所述: Czech, K.; Norbert, H. G., Monatsh. Chem., 1991, 5, 413-418.
Boamah, P. Y.; Haider, N.; Heinisch, G. Arch. Pharm., 1990, 323-324.
Giani, R. P.; Malandrino, S.; Tonon, G., EP 230402 A2





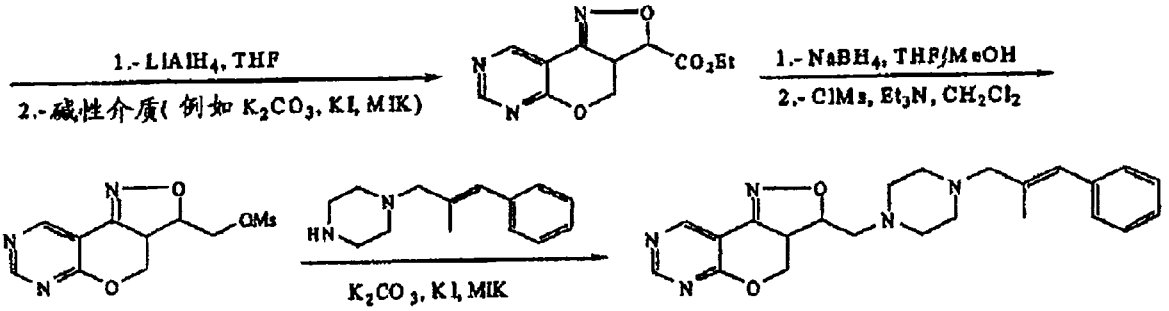
具体而言，嘧啶-稠合的异噁唑啉衍生物可根据下述反应流程6和7任意一种制备。

反应流程6

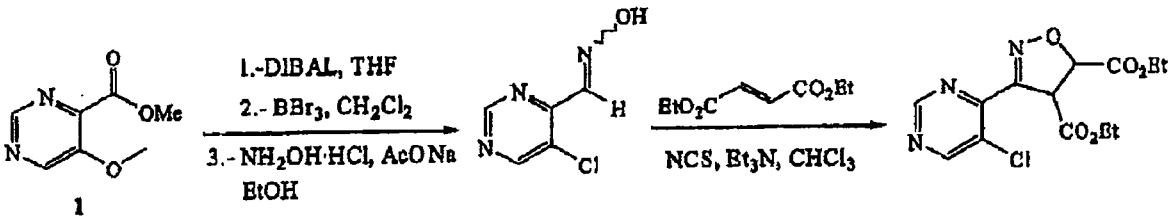


1

1 如下述文献所述 Kubo, K.; Inada, Y.; Naka, T., CA 2106135 AA
Kubo, K.; Inada, Y.; Naka, T., EP 588299 A2
Aspisi, C.; Chiodoni, U.; Demosthene, C.; Spinelli, S., FR 2468594 A1
Pesson, M.; Antoine, M.; Chabassier, S.; geiger, S.; Girard, P.; Richer, D.; De Lajudie, P.; Horvath, B.; Leriche, B.; Paite, S., Eur. J. Mowd. Chem. - Chim. Ther., 1974, 6, 585-590.

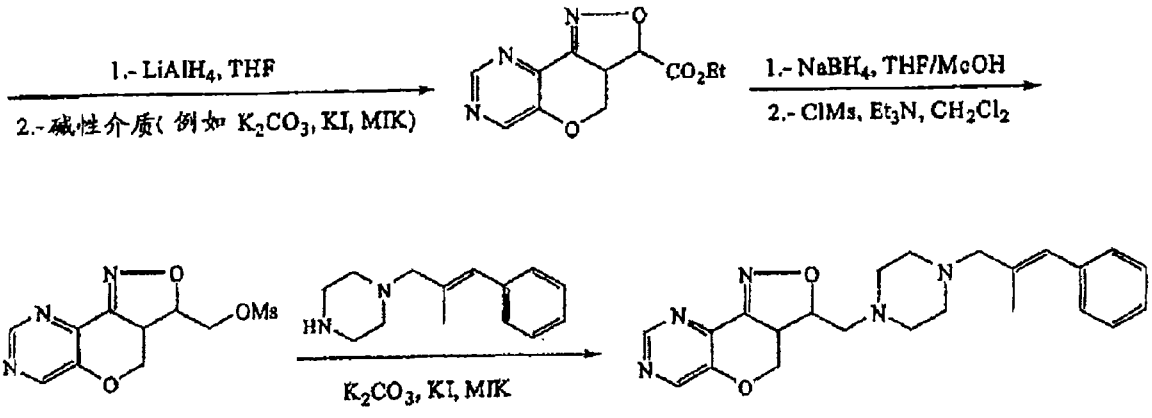


反应流程7



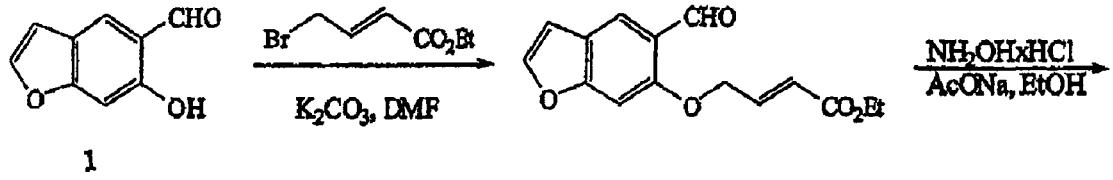
1

1 如下述文献所述 Barreau, M.; Cotrel, C.; Jeanmart, C., US 4110450.
Barreau, M.; Cotrel, C.; Jeanmart, C., GB 2705641.



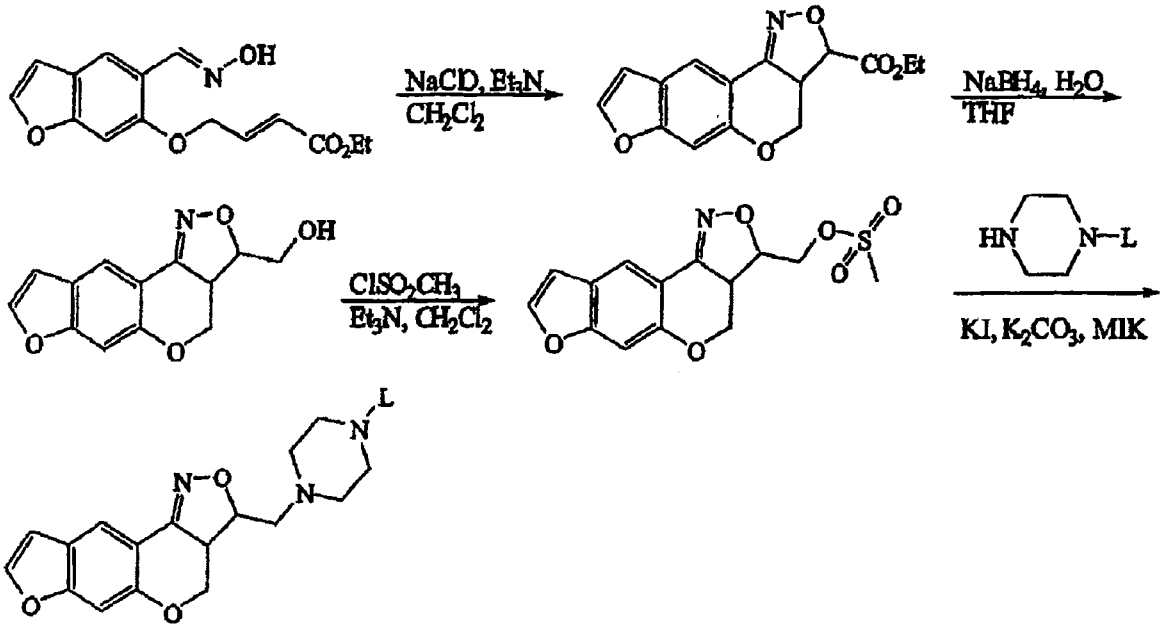
具体而言，苯并呋喃-稠合的异噁唑啉衍生物可根据以下反应流程8制备。

反应流程8



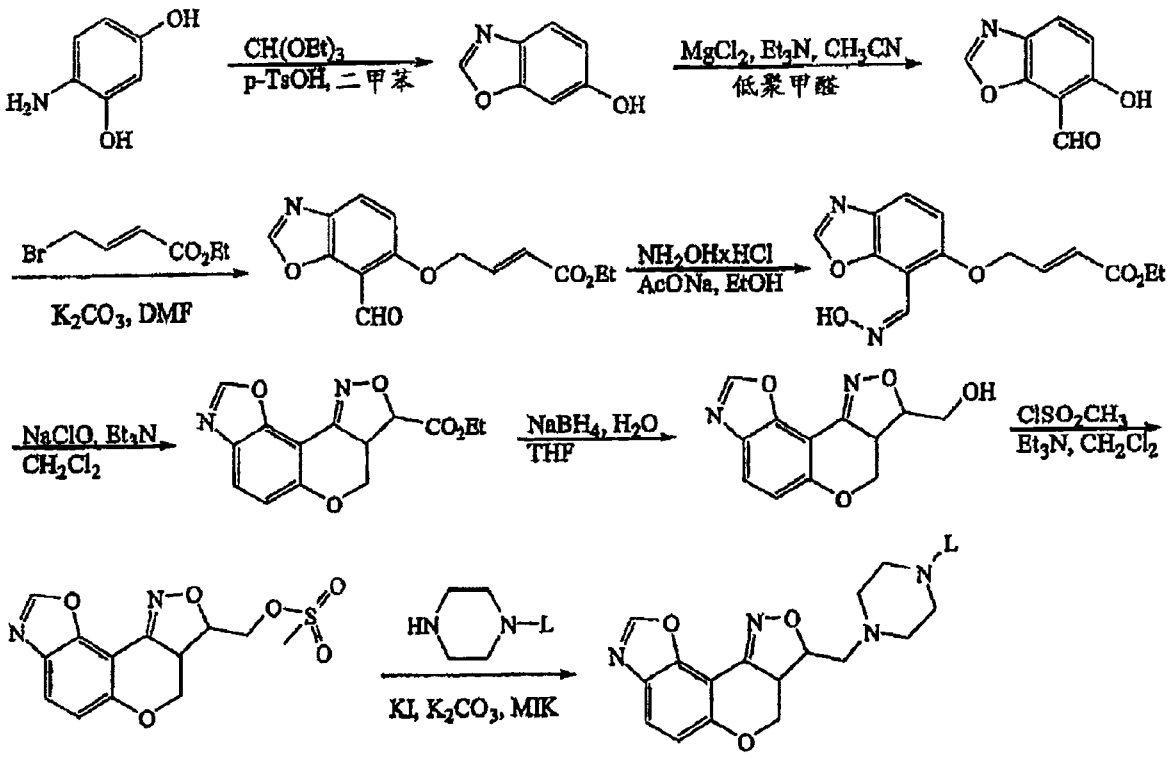
1

1 如 Worden, Leonard R.; Kaufman, Kurt Dunn; Weis, James A.; Schaaf, Thomas K. in J. Org. Chem. (1969), 34(8), 2311-13. 所述



具体而言，苯并噁唑-稠合的异噁唑啉衍生物可以根据以下反应流程9制备。

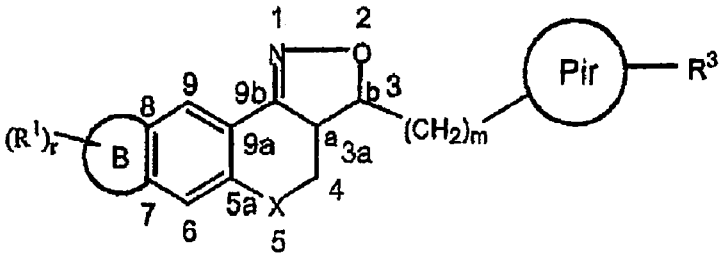
反应流程9



以下实施例用于说明而不是限制本发明。

实验方法部分

在本申请中所用的式(I-B-b)化合物的碳环编号体系如下所示:



对于一些化合物，其中的立体异构碳原子的绝对立体构型没有在实验上确定。在这些情况下，首先分离的立体异构体被指定为“A”，其次分离的被指定为“B”，而不进一步涉及实际的立体构型。但是，所述的“A”和“B”异构形式可由本领域技术人员用诸如X射线衍射的本领域已知方法明确地检定。在式(I)中的立体中心a和b分别具有

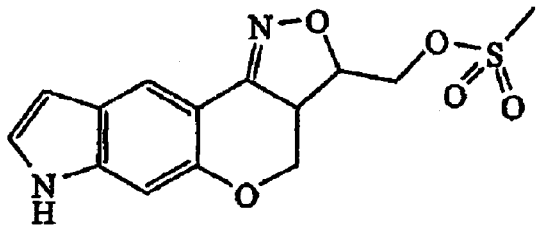
环编号3a和3。

在下文中，“DMF”定义为N，N-二甲基甲酰胺，“DIPE”定义为二异丙醚，“ACN”定义为乙腈，“DCN”定义为二氯甲烷，和“THF”定义为四氢呋喃。

A.中间体化合物的制备

实施例A.1

制备中间体化合物7



a)向57.1g(0.176mol)的氯乙酸 1-(2，2-二甲基丙酰基)-1H-吲哚-6-基酯在500ml的1，4-二噁烷中的溶液中，在室温下分批加入5.05g(0.211mol)的LiOH在100ml水中的溶液。反应在室温下搅拌1小时，然后加入DCM和在水中的2N盐酸溶液。分离有机层，干燥(硫酸钠)，过滤，蒸发溶剂。残余物用短的空心管柱色谱法用硅胶提纯(洗脱液：DCM和DCM/乙酸乙酯 95/5)。收集需要的部分，蒸发溶剂。产量：28.3g(74%)的1-(6-羟基-吲哚-1-基)-2，2-二甲基-丙-1-酮(中间体化合物1)。

b)向中间体化合物1(24.13g，0.111mol)、氯化镁(15.9g，0.167mol)和二异丙基乙胺(72.5ml，0.416mol)在600ml乙腈中的混合物总加入13.4g(0.443mol)的低聚甲醛。反应加热至回流60分钟，然后加入另外的13.3g(0.443mol)的低聚甲醛。反应加热至回流60分钟，在加入13.3g(0.443mol)低聚甲醛。反应加热至回流2小时。使反应达到室温。然后加入1N的在水中的HCl溶液和DCM。分离有机层，干燥(硫酸钠)，过滤和蒸发溶剂。残余物用短的空心管柱色谱法用硅胶提纯(洗脱液：DCM)。收集需要的部分，蒸发溶剂。产量：12.83g(47%)1-(2，2-二甲

基丙酰基)-6-羟基-1H-吲哚-5-卡巴醛（carbaldehyde）（中间体化合物2)。

c)4-溴-2-丁烯酸乙酯14.2ml(0.082 mol)分批加入到中间体化合物2(13.6g，0.055 mol)和碳酸钾(13.68g，0.099 mol)在DMF(60ml)中的混合物中。反应混合物在室温搅拌6小时，过滤，蒸干滤液。残余物用水洗涤，然后用DCM萃取。干燥分离的有机层(硫酸钠)，过滤，然后蒸发溶剂。残余物用短的空心管柱色谱法用硅胶提纯(洗脱液：DCM和DCM/乙酸乙酯 9/1)。收集需要的部分，蒸发溶剂。产量：21.05克(100%、粗产率)4-[1-(2，2-二甲基丙酰基)-5-甲酰基-1H-吲哚-6-基氧基]-丁-2-烯酸乙酯(中间体化合物3)。

d)盐酸羟胺(4.59g，0.066 mol)加入到中间体化合物3(21.05g，0.055 mol)和乙酸钠(6.8g，0.066mol)在乙醇(250毫升)中的混合物中。反应混合物在0摄氏度搅拌1小时，然后加入水，用DCM萃取。干燥分离的有机层(硫酸钠)，过滤，然后蒸发溶剂。产量：21.0克(100%，粗产率)4-[1-(2，2-二甲基丙酰基)-5-(肟基-甲基)-1H-吲哚-6-基氧基]-丁-2-烯酸乙酯(中间体化合物4)。

e)NaClO，4%(176.4ml，0.140mol)在0摄氏度分批加入到中间体化合物4(19.4g，0.052 mol)在DCM(200毫升)中的溶液中。反应在室温搅拌1小时。然后在0摄氏度滴加Et_3N(10.9ml，0.078mol)。反应混合物在室温搅拌3小时，然后分离有机层，干燥(硫酸钠)，过滤，蒸发滤液。残余物用短的空心管柱色谱法用硅胶提纯(洗脱液：DCM和DCM/乙酸乙酯 95/5)。收集需要的部分，蒸发溶剂。残余物用二异丙醚洗涤，然后收集。产量：4.25g(22%)7-(2，2-二甲基丙酰基)-3a，4-二氢-3H，7H-2，5-二氧杂-1，7-二氮杂-二环戊二烯并 [a，g]萘-3-羧酸乙酯(中间体化合物5)。

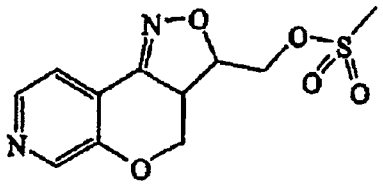
f)$NaBH_4$(1.23g，0.0325 mol)分批加入到中间体化合物5(4.25g，0.013 mol)在THF(100毫升)和H_2O(10毫升)中的溶液中，搅拌并在冰浴中冷却。得到的反应混合物在室温下搅拌4小时。反应混合物用10%氯化铵

水溶液处理，用DCM萃取。干燥分离的有机层(硫酸钠)，过滤，蒸发溶剂。产量：3.03g(3a，4-二氢-3H，7H-2，5-二氧杂-1，7-二氮杂-二环戊二烯并[a，g]萘-3-基)-甲醇(中间体化合物6)。

g)Et_3N(1.4ml，0.0101 mol)加入到中间体化合物6(1.65g，0.00675mol)在DMF(15ml)中的溶液中。混合物在冰浴中冷却。加入甲磺酰氯(0.58ml，0.0075mol)，得到的反应混合物在室温搅拌1小时。然后，加入碳酸氢钠的饱和水溶液，混合物用DCM萃取，干燥(硫酸钠)，过滤，蒸发溶剂。残余物用二异丙醚洗涤，收集固体。产量：1.99g(91%)甲磺酸3a，4-二氢-3H，7H-2，5-二氧杂-1，7-二氮杂-二环戊二烯并[a，g]萘-3-基甲基酯(中间体化合物7)。

实施例A.2

制备中间体化合物15



a)在0摄氏度，在氮气气氛下，向NaH(22.5g，0.6mol)在50毫升THF中的混合物中加入3-羟基吡啶在500ml的THF中的溶液。反应在0摄氏度搅拌15分钟，分批加入甲氧基甲基氯(45ml，0.55mol)在200ml的THF中的溶液。反应在室温搅拌过夜，然后用10%氯化铵水溶液淬灭，用乙酸乙酯萃取，干燥(硫酸钠)，过滤，蒸发溶剂。残余物用短的空心管柱色谱法用硅胶提纯(洗脱液：庚烷/乙酸乙酯 3/1和2/1)。收集需要的部分，蒸发溶剂。产量：38.15g(55%)3-甲氧基甲氧基-吡啶(中间体化合物8)。

b)在-78摄氏度，在氮气气氛下，向中间体化合物8(19g，0.14mol)和四甲基乙二胺(23.2ml，0.15mol)在500ml乙醚中的溶液中滴加60ml的2.5M的丁基锂在THF中的溶液。反应在-78摄氏度搅拌2小时，然后在-78摄氏度滴加甲酸甲酯(10.9ml，0.18mol)。使混合物达到室温，在该

温度搅拌过夜。然后加入10%柠檬酸水溶液，分离有机层，干燥(硫酸钠)，过滤，蒸发溶剂。残余物用短的空心管柱色谱法用硅胶提纯(洗脱液:庚烷/乙酸乙酯2/1)。收集需要的部分，蒸发溶剂。产量:18.5g(80%)3-甲氧基甲氧基吡啶-4-醛(中间体化合物9)。

c)将盐酸羟胺(17.22g，0.248 mol)在0摄氏度加入到中间体化合物9(34.08g，0.208 mol)和乙酸钠(25.59g，0.312mol)在乙醇(250ml)中的混合物中。反应混合物在室温搅拌过夜，然后加入水，用DCM萃取。干燥分离的有机层(硫酸钠)，过滤，然后蒸发溶剂。残余物用滴加了数滴DCM的二异丙醚洗涤，收集固体。产量:26.24g(69%)3-甲氧基甲氧基-吡啶-4-卡巴醛肟(中间体化合物10)。

d)在0摄氏度向中间体化合物10(26.24g，0.143mol)在400ml的DCM中的混合物中滴加NaClO(4%)(485ml，0.286mol)。反应在0摄氏度搅拌1小时，在室温搅拌2小时。然后在0摄氏度加入富马酸二甲酯(31.0g，0.215mol)，在0摄氏度滴加三乙胺(29.6ml，0.215mol)。反应在室温搅拌过夜。分离有机层，干燥(硫酸钠)，过滤，蒸发溶剂。残余物用短的空心管柱色谱法用硅胶提纯(洗脱液:庚烷/乙酸乙酯1/1，1/3和纯的乙酸乙酯)。收集需要的部分，蒸发溶剂。产量:13.45g(29%)3-(3-甲氧基甲氧基-吡啶-4-基)-4，5-二氢-异噁唑-4，5-二羧酸二甲酯(中间体化合物11)。

e)向13.45g(0.041mol)的中间体化合物11的溶液中，在0摄氏度在氮气气氛下加入52.1ml的1M的氢化铝锂溶液。反应在0摄氏度搅拌2小时。用氯化铵饱和水溶液淬灭过量的氢化物。经硅藻土衬垫过滤出固体，滤液用乙酸乙酯萃取。分离有机层，干燥(硫酸钠)，过滤，蒸发溶剂。残余物用短的空心管柱色谱法用硅胶提纯(洗脱液:乙酸乙酯，乙酸乙酯/用氨饱和的MeOH 97.5/2.5，95/5和9/1)。收集需要的部分，蒸发溶剂。产量:3.8g(34%)[4-羟甲基-3-(3-甲氧基甲氧基-吡啶-4-基)-4，5-二氢-异噁唑-5-基]-甲醇(中间体化合物12)。

f)向中间体化合物12(3.8g，0.0142mol)在100ml的DCM中的溶液中，在

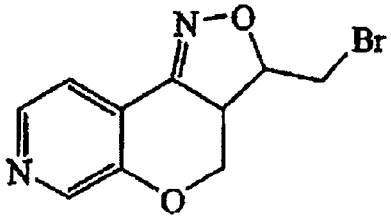
室温分批加入25毫升三氟乙酸。反应在室温搅拌过夜。蒸发溶剂，残余物与乙醇共蒸发。产量：4.79g(100，粗产物)4-(4，5-二-羟甲基-4，5-二氢-异噁唑-3-基)-吡啶-3-醇(中间体化合物13)。

g)向中间体化合物13(4.8g，0.0142mol)在50ml THF中的溶液中，在室温下加入三乙胺(19.9ml，0.0142mol)。混合物在室温搅拌15分钟，然后在室温下加入结合在聚合物上的三苯膦(负载量1.6mmol/g)(17.75g，0.0284mol)，在室温下滴加二乙基氮杂二羧酸酯(27.8ml，0.0178mol)。反应加热至回流2小时。经硅藻土衬垫滤出固体，蒸发滤液。残余物溶于DCM，然后用水处理。分离有机层，干燥(硫酸钠)，过滤，蒸发溶剂。用乙腈/二异丙醚洗涤残余物，然后收集固体。产量：3.07g(100%，粗产物)(3a，4-二氢-3H-2，5-二氧杂-1，7-二氮杂-环戊二烯并[a]萘-3-基)-甲醇(中间体化合物14)。

h)中间体化合物14(1.72g，0.0083mol)在实施例A.1g所述的反应条件下处理，用DCM作为溶剂。产量：0.66g 的甲烷磺酸3a，4-二氢-3H-2，5-二氧杂-1，7-二氮杂-环戊二烯并[a]萘-3-基甲基酯(中间体化合物15)。

实施例A.3

制备中间体化合物16

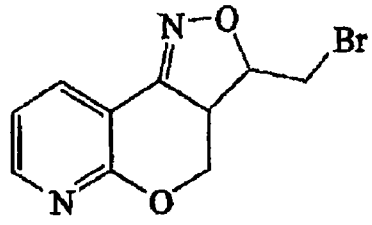


向中间体化合物14(1g，0.0048mol)和CBr4(2.41g，0.0073mol)在100ml的DCM中的溶液中加入结合在聚合物上的三苯膦(负载量：1.6mmol/g)(4.56g，0.0073mol)。反应在室温搅拌过夜，然后经硅藻土衬垫滤出固体，蒸发滤液。残余物用短的空心管柱色谱法用硅胶提纯(洗脱液：DCM/乙酸乙酯1/1)。收集需要的部分，蒸发溶剂。产量：

0.62g(48%)3-溴甲基-3a，4-二氢-3H-2，5-二氧杂-1，7-二氮杂-环戊二烯并[a]萘(中间体化合物16)。

实施例 A.4

制备中间体化合物29



a)2-溴吡啶-3-醛(9.6g，0.052mol)在实施例A.2c所述的反应条件下处理。产量：5.91g(56%)2-溴-吡啶-3-卡巴醛肟(中间体化合物17)。

b)向中间体化合物17(5.91g，0.0294mol)和吡啶(催化量)在100ml的CHC13中的溶液中，在室温下分批加入N-氯代琥珀酰亚胺(4.32g，0.032mol)。反应加热至回流温度30分钟。冷却到0摄氏度后，加入富马酸二甲酯(4.24g，0.0294mol)和三乙胺(4.91ml，0.035mol)。反应在室温下搅拌48小时。然后加入饱和的碳酸钠水溶液，分离有机层，干燥(硫酸钠)，过滤，蒸发溶剂。残余物用短的空心管柱色谱法用硅胶提纯(洗脱液：DCM/乙酸乙酯95/5)。收集需要的部分，蒸发溶剂。产量：9.14g(90%)3-(2-溴-吡啶-3-基)-4，5-二氢-异噁唑-4，5-二羧酸二甲酯(中间体化合物18)。

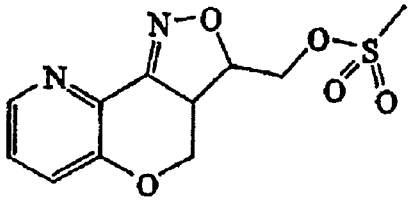
c)向中间体化合物18(9.14g，0.027mol)在130ml的四氢呋喃和16ml的乙醇中的溶液中，在0摄氏度分批加入硼氢化钠(2.51g，0.066mol)。反应在该温度搅拌90分钟。然后加入饱和氯化铵溶液。混合物用乙酸乙酯和正丁醇萃取。干燥合并的有机溶液(硫酸钠)，过滤，蒸发溶剂。残余物用短的空心管柱色谱法用硅胶提纯(洗脱液：乙酸乙酯，乙酸乙酯/用氨饱和的MeOH 85/15)。收集需要的部分，蒸发溶剂。产量：6.8g，(88%)[3-(2-溴-吡啶-3-基)-5-羟基甲基-4，5-二氢-异噁唑-4-基]-甲醇(中间体化合物19)。

d)中间体化合物19(6.8g，0.0236mol)、K_2CO_3(7.2g，0.052mol)和18-冠-6(1，4，7，10，13，16-六氧杂-环十八烷)(催化量)在异丁基甲酮中的混合物加热至回流过夜。然后加入水，分离有机层，干燥(硫酸钠)，过滤，蒸发溶剂。残余物用短的空心管柱色谱法用硅胶提纯(洗脱液：乙酸乙酯，乙酸乙酯/用氨饱和的MeOH 97.5/2.5，95/5和9/1)。收集需要的部分，蒸发溶剂。产量：0.48g(10%)(3a，4-二氢-3H-2，5-二氧杂-1，6-二氮杂-环戊二烯并[a]萘-3-基)-甲醇(中间体化合物20)。

e)中间体化合物20(0.46g，0.00223mol)在实施例A.3所述的反应条件下处理。产量：0.120g(37%)3-溴甲基-3a，4-二氢-3H-2，5-二氧杂-1，6-二氮杂-环戊二烯并[a]萘(中间体化合物21)。

实施例 A.5

制备中间体化合物29



a)向2-羟甲基3-羟基吡啶盐酸盐(10g，0.062mol)在100ml的DMF中的溶液中，在室温下加入咪唑(8.44g，0.124mol)。溶液在室温下搅拌30分钟。然后在室温下滴加叔丁基二苯基甲硅烷基氯(32ml，0.124mol)。反应在室温下搅拌过夜，然后蒸发溶剂，残余物吸收在DCM中，用水洗涤。分离有机层，干燥(硫酸钠)，过滤，蒸发溶剂。残余物用短的空心管柱色谱法用硅胶提纯(洗脱液：庚烷/乙酸乙酯1/1)。收集需要的部分，蒸发溶剂。产量：12.3g(54%)2-(叔丁基-二苯基-硅烷基氧基甲基)-吡啶-3-醇(中间体化合物22)。

b)向中间体化合物22(12.3g，0.034mol)和K_2CO_3(9.4g，0.068mol)在DMF

中的混合物中，在0摄氏度滴加4-溴-2-丁烯酸乙酯(9.36ml，0.068mol)，然后反应在室温下搅拌过夜。蒸发溶剂，残余物吸收在DCM中，用水洗涤。分离有机层，干燥(硫酸钠)，过滤，蒸发溶剂。残余物用短的空心管柱色谱法用硅胶提纯(洗脱液：庚烷/乙酸乙酯1/1)。收集需要的部分，蒸发溶剂。产量：8.72g(54%)4-[2-(叔丁基-二苯基-硅烷基氧基甲基)-吡啶-3-基氧基]-丁-2-烯酸乙酯(中间体化合物23)。

c)向吡啶(5ml)在6ml的四氢呋喃中的溶液中，在0摄氏度，在氮气气氛下，滴加氯化吡啶鎓(2.5ml)，然后混合物在该温度搅拌15分钟。然后，在0摄氏度加入中间体化合物23(8.72g，0.018mol)在16ml四氢呋喃中的溶液。反应在该温度搅拌2小时，然后加入饱和的碳酸氢钠水溶液中和(pH=6)。得到的混合物用DCM萃取，分离有机层，干燥(硫酸钠)，过滤，蒸发溶剂。产量：7.54g(100%，粗产物)4-(2-羟甲基吡啶-3-基氧基)-丁-2-烯酸乙酯(中间体化合物24)。

d)向中间体化合物24(7.5g，0.032mol)在150ml的DCM中的溶液中，在室温下加入MnO2(27.8g，0.32mol)。反应在室温下搅拌过夜，然后经硅藻土衬垫滤出固体。蒸发滤液溶剂，然后 残余物用短的空心管柱色谱法用硅胶提纯(洗脱液：庚烷/乙酸乙酯1/1和1/4)。收集需要的部分，蒸发溶剂。产量：1.066g(39%)4-(2-甲酰基-吡啶-3-基氧基)-丁-2-烯酸乙酯(中间体化合物25)。

e)中间体化合物25(1.066g，0.0045mol)在实施例A.1d所述的反应条件下处理。产量：0.99g(88%)4-[2-(肟基-甲基)-吡啶-3-基氧基]-丁-2-烯酸乙酯(中间体化合物26)。

f)向中间体化合物26(0.99g，0.00395mol)和吡啶(催化量)的溶液中，在室温下分批加入N-氯代琥珀酰亚胺(0.581g，0.00435mol)，反应加热至回流30分钟。然后将反应冷却到室温，加入三乙胺(0.66ml，0.00474mol)。反应在室温搅拌2小时，然后用饱和的碳酸氢钠水溶液洗涤。分离有机层，干燥(硫酸钠)，过滤，蒸发溶剂。产量：0.98g(100%，

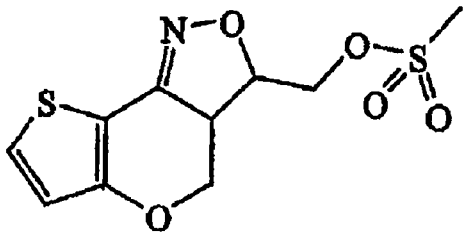
粗产物)3a，4-二氢-3H-2，5-二氧杂-1，9-二氮杂-环戊二烯并[a]萘-3-羧酸乙酯(中间体化合物27)。

g)中间体化合物27(0.98g，0.0041mol)在实施例A.1f中所述的条件下处理。产率：0.64g(76%)的(3a，4-二氢-3H-2，5-二氧杂-1，9-二氮杂-环戊二烯并[a]萘-3-基)-甲醇(中间体化合物28)。

h)中间体化合物28(0.64g，0.0031mol)在实施例A.2h所述的条件下处理。产量：0.702mg(80%)甲磺酸3a，4-二氢-3H-2，5-二氧杂-1，9-二氮杂-环戊二烯并[a]萘-3-基甲基酯(中间体化合物29)。

实施例A.6

制备中间体化合物36



a)向3-甲氧基噻吩(4.46ml，0.043mol)在60ml的THF中的溶液中，在室温下，在氮气气氛下，加入18.92ml(0.047mol)的2.5M丁基锂在四氢呋喃中的溶液。反应加热至回流2小时，然后冷却到-10摄氏度，滴加DMF(4.31ml，0.056mol)。得到的反应混合物在室温下搅拌过夜。然后加入10%氯化铵水溶液，混合物用乙醚萃取。分离有机层，干燥(硫酸钠)，过滤，蒸发溶剂。残余物用短的空心管柱色谱法用硅胶提纯(洗脱液：DCM)。收集需要的部分，蒸发溶剂。产量：4.51g(73%)3-甲氧基-噻吩-2-卡巴醛(中间体化合物30)。

b)向中间体化合物30(4.51g，0.0316mol)在215ml的DCM中的溶液中，在0摄氏度，在氮气气氛下，加入3.3ml(0.0345mol)的BBr_3。反应在室温搅拌过夜。将反应冷却到0摄氏度，加入另外的0.52ml(0.0055mol)BBr_3。反应在室温搅拌过夜，然后用几滴MeOH处理，

然后用饱和的氯化铵水溶液处理。混合物经硅藻土过滤，分离滤液有机层，干燥(硫酸钠)，过滤，蒸发溶剂。残余物用短的空心管柱色谱用硅胶提纯(洗脱液：DCM/乙酸乙酯96/4)。收集需要的部分，蒸发溶剂。产量：2.91g(71%)3-羟基-噻吩-2-卡巴醛(中间体化合物31)。

c)中间体化合物31(2.92g，0.0219mol)在实施例A.1c所述条件下处理。产量：5，74g(95%)4-(2-甲酰基-噻吩-3-基氧基)-丁-2-烯酸乙酯(中间体化合物32)。

d)中间体化合物32(4.87g，0.0197mol)在实施例A.1d所述的条件下处理。产量：5.78g(100%，粗产物)4-[2-(肼基-甲基)-噻吩-3-基氧基]-丁-2-烯酸乙酯(中间体化合物33)。

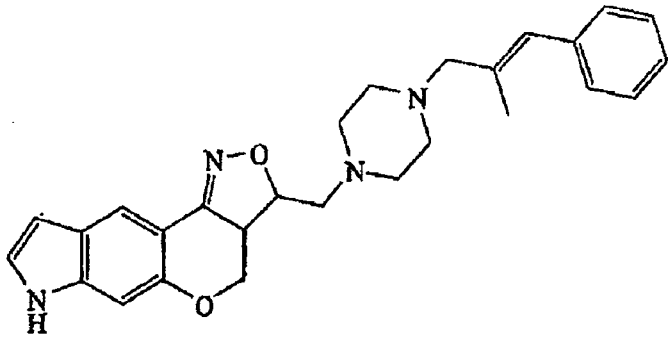
e)中间体化合物33(5.03g，0.0194mol)在实施例A.1e所述的条件下处理。产量：1.61g(27%)3a，4-二氢-3H-2，5-二氧杂-8-硫杂-1-氮杂-as-indacene-3-羧酸乙酯(中间体化合物34)。

f)中间体化合物34(1.4g，0.0055mol)在实施例A.1f所述的条件下处理。产量：1.02g(87%)(3a，4-二氢-3H-2，5-二氧杂-8-硫杂-1-氮杂-as-indacen-3-基)-甲醇(中间体化合物35)。

g)中间体化合物35(1.17g，0.0055mol)在实施例A.2h所述的条件下处理。产量：1.56g(97%)甲磺酸3a，4-二氢-3H-2，5-二氧杂-8-硫杂-1-氮杂-as-indacen-3-基甲基酯(中间体化合物36)。

B.制备最终化合物

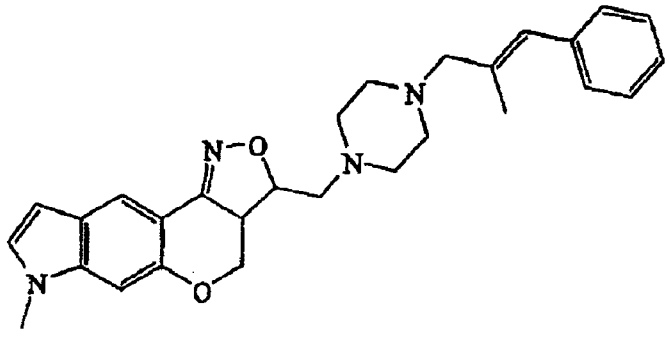
实施例B.1
制备最终化合物1



中间体化合物7(根据实施例A.1制备)(2.12g，0.0066 mol)(E)1-(2-甲基-3-苯基-2-丙烯基)哌嗪(2.16g，0.010 mol)KI(1.1g，0.0066mol)和K_2CO_3(0.91g，0.0066 mol)在甲基异丁基酮(50毫升)中的混合物搅拌并回流过夜。然后加入水，用DCM萃取混合物。分离有机溶液，干燥(硫酸镁)，过滤，蒸发溶剂。残余物用短的空心管柱色谱用硅胶提纯(洗脱液：DCM/2-丙酮 4/1和1/1)。收集需要的部分，蒸发溶剂。残余物用二异丙醚洗涤，收集固体。产量：2.3g(79%)3-[4-(2-甲基-3-苯基烯丙基)-哌嗪-1-基甲基]-3a，4-二氢-3H，7H-2，5-二氧杂-1，7-二氮杂-二环戊二烯并[a，g]萘(最终的化合物1)。

实施例B.2

制备最终化合物7

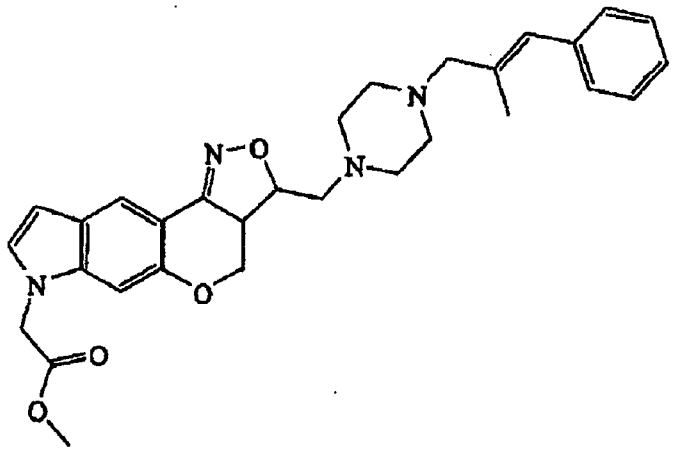


向化合物1(100mg，0.23mmol)、Na_2CO_3(30mg，0.28mmol)、KOH粉末(16mg，0.28mmol)在2ml乙腈和2mlTHF中，在0摄氏度滴加碘甲烷(17.4μl，0.28mmol)。反应在室温下搅拌过夜。然后加入10%的氯化铵水溶液，混合物用DCM萃取。分离有机溶液，干燥(硫酸镁)，过滤，蒸发溶剂。

残余物用短的空心管柱色谱用硅胶提纯(洗脱液: DCM/MeOH 98/2)。收集需要的部分，蒸发溶剂。残余物用二异丙醚洗涤，收集固体。产量: 51.2mg(49%)7-甲基-3-[4-(2-甲基-3-苯基-烯丙基)-哌嗪-1-基甲基]-3a，4-二氢-3H，7H-2，5-二氧杂-1，7-二氮杂-二环戊二烯并[a，g]萘(最终的化合物7)。

实施例B.3

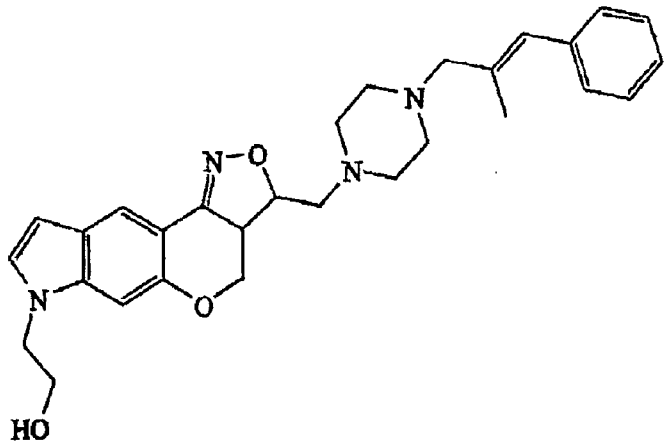
制备最终化合物10



最终化合物1(100mg，0.23mmol)用溴乙酸甲酯(26.5μl，0.28mmol)在实施例B.2所述条件下处理。产量: 39.0mg(33%){3-[4-(2-甲基-3-苯基-烯丙基)-哌嗪-1-基甲基]-3a，4-二氢-3H-2，5-二氧杂-1，7-二氮杂-二环戊二烯并[a，g]萘-7-基}-乙酸甲酯(最终化合物10)。

实施例B.4

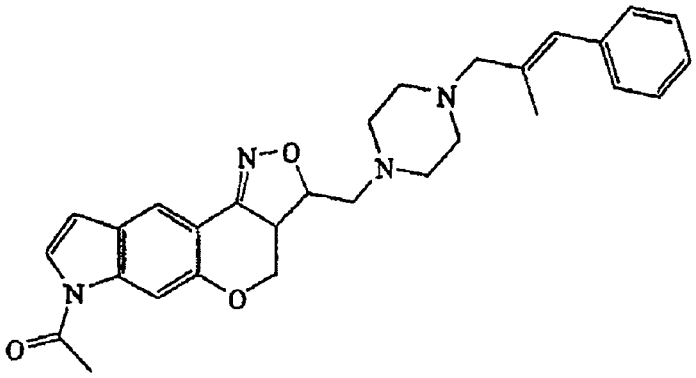
制备最终化合物8



向最终化合物10(0.24g，4.5mmol)在5ml四氢呋喃和1ml的MeOH中的溶液中，在0摄氏度加入硼氢化钠(42.7mg，1.13mmol)。反应在室温搅拌2小时。然后加入10%的氯化铵水溶液，混合物用DCM萃取。分离有机溶液，干燥(硫酸镁)，过滤，蒸发溶剂。残余物用短的空心管柱色谱用硅胶提纯(洗脱液：DCM/MeOH 98/2和95/5)。收集需要的部分，蒸发溶剂。残余物用二异丙醚洗涤，收集固体。产量：87mg(40%)2-{3-[4-(2-甲基-3-苯基-烯丙基)-哌嗪-1-基甲基]-3a，4-二氢-3H-2，5-二氧杂-1，7-二氮杂-二环戊二烯并[a，g]萘-7-基乙醇(最终化合物8)。

实施例B.5

制备最终化合物11

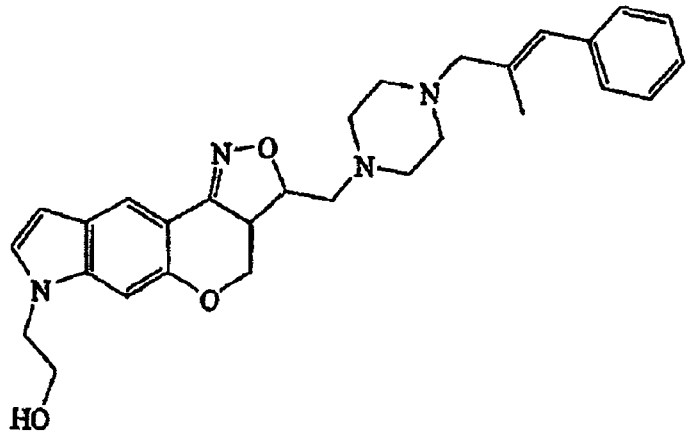


向最终化合物1(100mg，0.23mmol)和聚合物负载的BEMP(2-叔丁基亚氨基-2-二乙基氨基-1，3-二甲基全氢化-1，3，2-二氮杂-膦，负载量2.2mmol/g)(0.26g，0.58mmol)在2ml的DCM中混合物中，加入乙酰氯

(40μl，0.56mmol)。反应在室温搅拌1小时。然后，经硅藻土衬垫过滤固体，蒸发滤液溶剂。残余物用短的空心管柱色谱用硅胶提纯(洗脱液：DCM/2-丙酮4/1)。收集需要的部分，蒸发溶剂。残余物用二异丙醚洗涤，收集固体。产量：58.4mg(52%)1-{3-[4-(2-甲基-3-苯基-烯丙基)-哌嗪-1-基甲基]-3a，4-二氢-3H-2，5-二氧杂-1，7-二氮杂-二环戊二烯并[a，g]萘-7-基}-乙酮(最终的化合物11)。

实施例B.6

制备最终化合物16和17



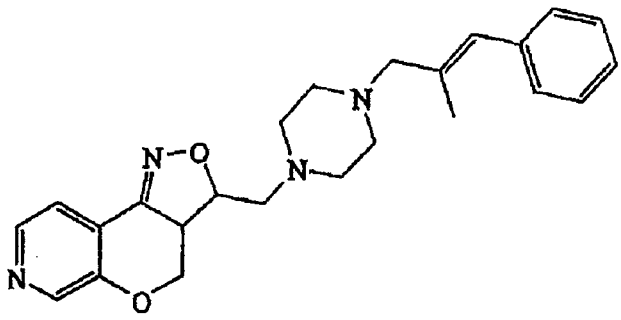
最终的化合物8(根据B.4制备)(0.8g，0.00164mol)用高效液相层析在Chiralcel OJ上提纯(洗脱液：己烷/MeOH/EtOH 20/24/56)。收集需要的部分，蒸发溶剂。产量：级分A和B。

级分A：256mg(32%)A-2-3-[4-(2-甲基-3-苯基烯丙基)-哌嗪-1-基甲基]-3a，4-二氢-3H-2，5-二氧杂-1，7-二氮杂-二环戊二烯并[a，g]萘-7-基}-乙醇(最终化合物16)。

级分B：276mg(35%)B-2-3-[4-(2-甲基-3-苯基烯丙基)-哌嗪-1-基甲基]-3a，4-二氢-3H-2，5-二氧杂-1，7-二氮杂-二环戊二烯并[a，g]萘-7-基}-乙醇(最终化合物17)。

实施例B.7

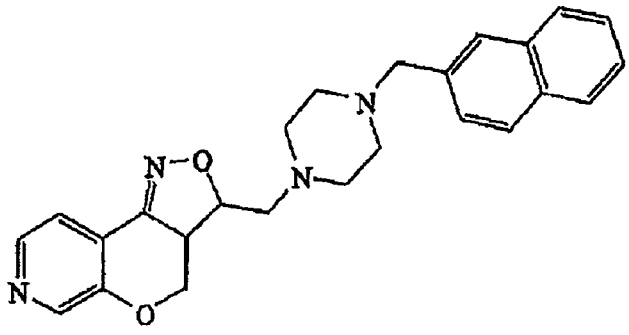
制备最终化合物18



中间体化合物16(根据实施例A.3制备)(0.15g，0.56mmol)和(E)1-(2-甲基-3-苯基-2-丙烯基)哌嗪(0.242g，1.12mmol)在1ml的1，4-二噁烷中的混合物在100摄氏度加热1小时。混合物吸收在DCM中，用水洗涤。分离有机溶液，干燥(硫酸镁)，过滤，蒸发溶剂。残余物用短的空心管柱色谱用硅胶提纯(洗脱液：DCM/乙酸乙酯 1/1，1/2和纯乙酸乙酯)。收集需要的部分，蒸发溶剂。残余物在EtOH中转化为其乙二酸盐，收集固体。产量：76mg(27%)3-[4-(2-甲基-3-苯基烯丙基)-哌嗪-1-基甲基]-3a，4-二氢-3H-2，5-二氧杂-1，7-二氮杂-环戊二烯并[a]萘乙二酸盐(1/1)(最终化合物18)。

实施例 B.8

制备最终化合物19

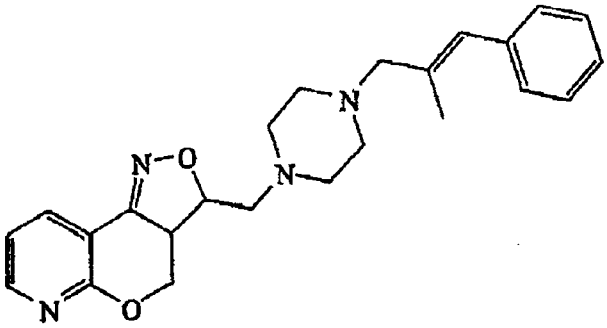


中间体化合物15(根据实施例A.2制备)(72mg，0.253mmol)用1-萘-2-基甲基-哌嗪(63mg，0.278mmol)在实施例B.1中所述的条件下处理。在EtOH中将产物转化为其乙二酸盐。蒸发溶剂，残余物用乙腈/二异丙醚洗涤。收集固体。产量：11mg(8%)3-(4-萘-2-基甲基-哌嗪-1-基甲基)-3a，4-二氢-3H-2，5-二氧杂-1，7-二氮杂-环戊二烯并[a]萘乙二酸盐

(1/1)(最终化合物19)。

实施例B.9

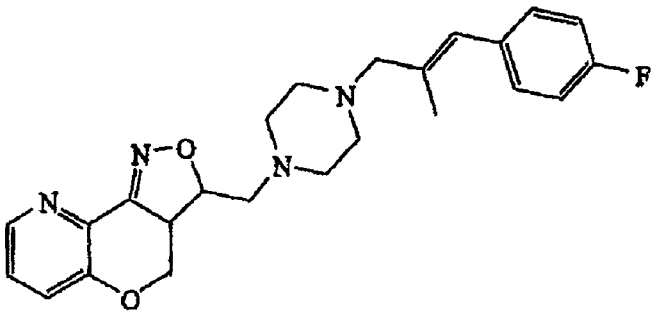
制备最终化合物22



中间体化合物21(根据实施例A.4制备)(120mg，0.446mmol)和(E)1-(2-甲基-3-苯基-2-丙烯基)哌嗪(192mg，0.892mmol)在1ml的1，4-二噁烷中，在实施例B.7所述的条件下处理。产量：34mg(15%)3-[4-(2-甲基-3-苯基烯丙基)-哌嗪-1-基甲基]-3a，4-二氢-3H-2，5-二氧杂-1，6-二氮杂-环戊二烯并[a]萘乙二酸盐(最终化合物22)。

实施例B.10

制备最终化合物24

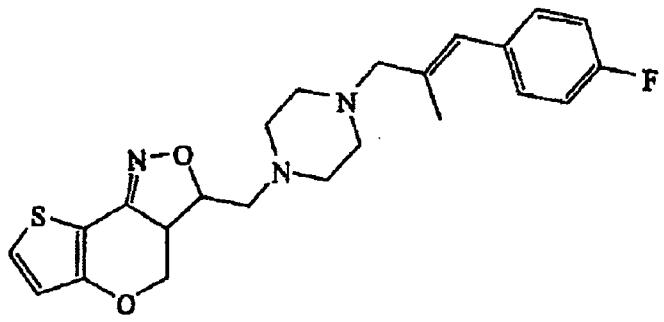


中间体化合物29(根据实施例A.5制备)(200mg，0.703mmol)、1-[3-(4-氟-苯基)-2-甲基-烯丙基]-哌嗪(198mg，0 844mmol)和K2CO3(117g，0.844mmol)在甲基异丁基酮(5毫升)中的混合物搅拌并回流过夜。然后加入水，用DCM萃取混合物。分离有机溶液；干燥(硫酸镁)，过滤，蒸发溶剂。残余物用短的空心管柱色谱用硅胶提纯(洗脱液：庚烷/乙

酸乙酯 3/7，2/8和乙酸乙酯)。收集需要的部分，蒸发溶剂。残余物用乙腈/二异丙醚洗涤，收集固体。产量：89mg(30%)3-{4-[3-(4-氟-苯基)-2-甲基-烯丙基]-哌嗪-1-基甲基}-3a，4-二氢-3H-2，5-二氧杂-1，9-二氮杂-环戊二烯并[a]萘(最终化合物24)。

实施例B.11

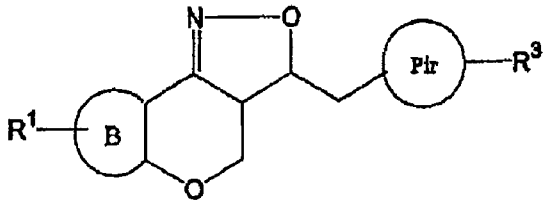
制备最终化合物27

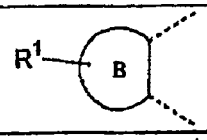
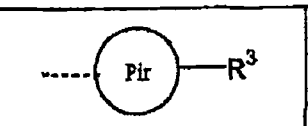
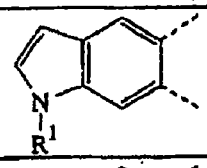
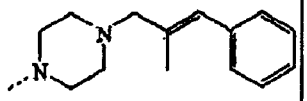
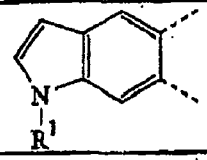
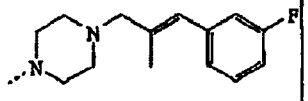
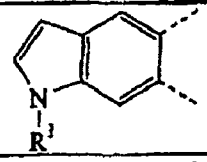
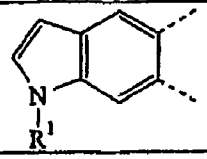
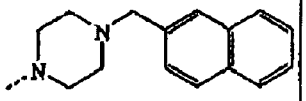
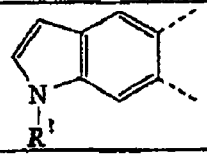
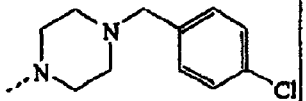
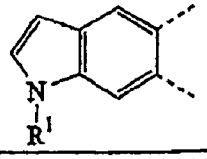
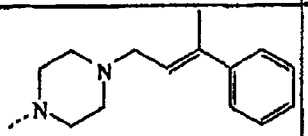
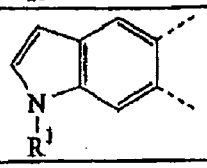
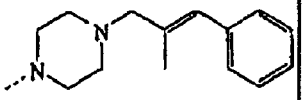
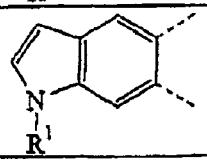
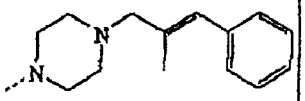
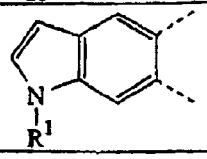
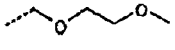


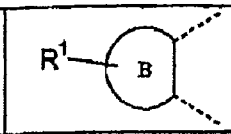
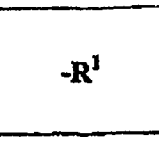
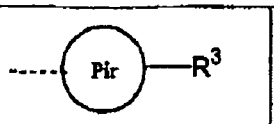
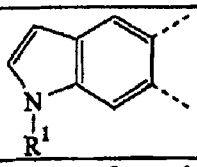
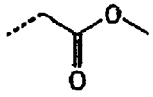
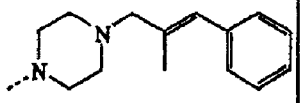
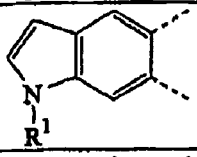
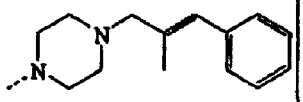
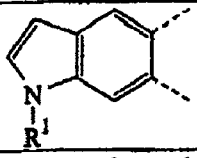
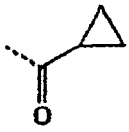
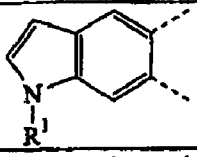
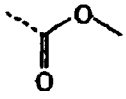
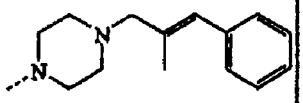
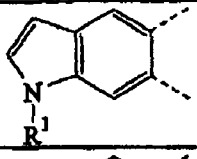
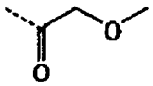
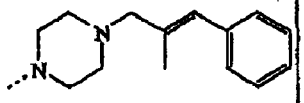
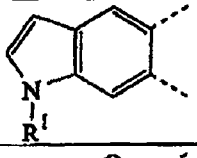
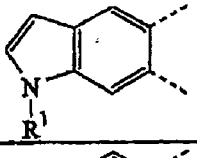
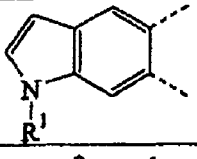
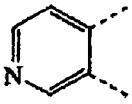
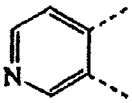
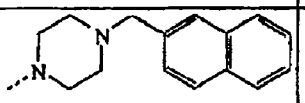
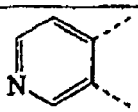
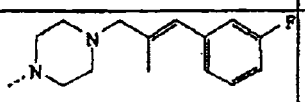
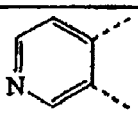
中间体化合物36(根据实施例A.6制备)(0.5g，0.0017mol)和1-[3-(4-氟-苯基)-2-甲基-烯丙基]-哌嗪(0.81g，0.0034mol)在实施例B.1所述的条件下处理。产量：0.15g(20%)3-{4-[3-(4-氟-苯基)-2-甲基-烯丙基]-哌嗪-1-基甲基}-3a，4-二氢-3H-2，5-二氧杂-8-硫杂-1-氮杂-as-indacene(最终化合物27)。

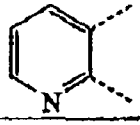
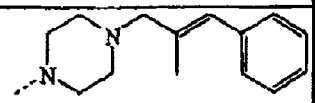
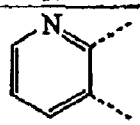
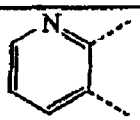
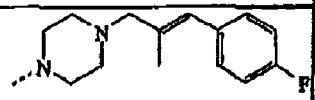
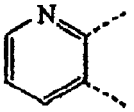
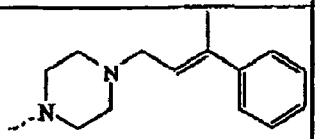
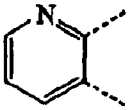
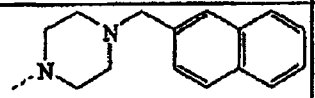
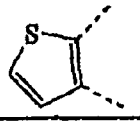
据此制备以下最终化合物：

表1



化合物编号	实施例编号		-R¹		物理数据
1	B.1		-H		[3α(E),3aα]
2	B.1		-H		[3α(E),3aα]
3	B.1		-H		[3α(E),3aα]
4	B.1		-H		[3α,3aα]
5	B.1		-H		[3α,3aα]
6	B.1		-H		[3α(E),3aα]
7	B.2		-CH_3		[3α(E),3aα]
8	B.4				[3α(E),3aα]
9	B.2				[3α(E),3aα]

化合物编号	实施例编号				物理数据
10	B.3				[3α(E),3aα]
11	B.5				[3α(E),3aα]
12	B.5				[3α(E),3aα]
13	B.5				[3α(E),3aα]
14	B.5				[3α(E),3aα]
15	B.2				[3α(E),3aα]
16	B.6				A-[3α(E),3aα]
17	B.6				B-[3α(E),3aα]
18	B.7		——		[3α(E),3aα] $C_2H_2O_4$ (1:1)
19	B.8		——		[3α,3aα] $C_2H_2O_4$ (1:1)
20	B.8		——		[3α(E),3aα]
21	B.7		——		[3α(E),3aα] $C_2H_2O_4$ (1:1)

化合物编号	实施例编号	R^1—B	$-R^1$	------ Pir —R^3	物理数据
22	B.9		——		[3α(E),3aα] $C_2H_2O_4$ (1:1)
23	B.10		——		[3α(E),3aα] $C_2H_2O_4$ (1:2)
24	B.10		——		[3α(E),3aα]
25	B.10		——		[3α(E),3aα]
26	B.10		——		[3α,3aα]
27	B.11		——		[3α(E),3aα]

为了选择化合物，用Buchi熔点测定器B-545测得熔点。载热体是金属块。通过放大镜和大的光度对比视觉观察样品的熔融。以3摄氏度/分钟的温度梯度测定熔点。结果总结于表1b。

表格1b：熔点

化合物编号	熔点（摄氏度）	目测观察
1	173.2-179.1	在173.2摄氏度收缩，在177.1摄氏度红色泡沫晶体，在179.1摄氏度红色液体
2	169.8-184.3	在169.8摄氏度收缩，在181.5摄氏度红色泡沫晶体，在184.3红色液体
3	158.9-170.1	在158.9摄氏度收缩，在170.1摄氏度红棕色液体
4	176.6-207.3	在176.6摄氏度收缩，在207.3摄氏度红色粘性产物
5	131.1-154.6	在131.1摄氏度收缩，在154.6摄氏度棕色液体
6	91.6-99.2	在91.6摄氏度收缩，在99.2摄氏度无色液体和橙色粘性物
12	107.5-114.2	在107.5摄氏度收缩，在114.2摄氏度黄色液体
16	167.9-170.2	在167.9摄氏度收缩，在170.2摄氏度浅黄色液体
17	167.5-170.5	在167.5摄氏度收缩，在170.5摄氏度黄色液体
18	216.8-220.5	在216.8摄氏度收缩，在218.4摄氏度黑色泡沫晶体，在220.5摄氏度黑色液体
20	128.1-136.8	在128.1摄氏度收缩，在136.8摄氏度浅黄色液体
24	145.6-152.3	在145.6摄氏度收缩，在152.3摄氏度黑色液体
25	128.1-131.1	在128.1摄氏度收缩，在131.1摄氏度浅黄色液体
26	152.4-158.1	在152.4摄氏度收缩，在158.4摄氏度浅黄色液体
27	142.3-146.0	在142.3摄氏度收缩，在146.0摄氏度无色液体

C、药理学实施例

实施例 C1：对α_2-肾上腺素能受体亚型和对 5-HT 转运蛋白的结合性试验

一般说明

通式（I）化合物与hα_2-受体和h5-HT转运蛋白的相互作用在体外放射性配位体结合性试验中评定。一般来说，对特定受体或转运蛋白具有高结合性亲和力的低浓度放射性配位体，用在特定受体或转运蛋白中富含的组织制剂的试样，或用在缓冲介质中表达了克隆的人受体

的细胞制剂培养。在培养期间，放射性配位体与受体或转运蛋白结合。当这种结合达到平衡时，将结合了放射性活性的受体与未结合放射性活性的受体分开，并对结合了活性的受体或转运蛋白计数。测试化合物与受体的相互作用在竞争性结合试验中评估。将各种浓度的测试化合物添加到含有受体制剂或转运蛋白制剂和放射性配位体的培养混合物中。与其结合亲和力和其浓度成比例的测试化合物抑制了放射性配位体的结合。用于hα_{2A}、hα_{2B}和hα_{2C}受体结合性的放射性配位体为[^{3}H]-raulwolscine，用于h5-HT转运蛋白的放射性配体是[^{3}H]paroxetine.

细胞培养与膜制剂

在Dulbecco's Modified Eagle's Medium(DMEM)/Nutrient混合物Ham's F12(比例1:1)（Gibco，Gent-Belgium）中培养与人肾上腺素能的α_{2A}、α_{2B}或α_{2C}受体cDNA稳定的转染的CHO细胞，其中所述培养基以10%热失活的胎牛血清（Life Technologies，Merelbeke-Belgium）和抗生素（100 IU/ml 青霉素G，100μg/ml硫酸链霉素、110μg/ml丙酮酸和100μg/ml L-谷氨酰胺）为补充。在收集的前一天，用5mM丁酸钠诱导细胞。达到80-90%融合时，在不含Ca^{2+}和Mg^{2+}的磷酸缓冲盐水中刮下细胞，并以1500×g离心收集10分钟。用Ultraturrax均质器将细胞在Tris-HCl 50mM中均质化，并以23500×g离心10分钟。丸剂经再悬浮和再均质化以洗涤一次，并将最终的丸剂再悬浮在Tris-HCl中，分成每份1ml并在-70℃下储存。

α_2-肾上腺素能受体亚型的结合性试验

将膜解冻，并在培养缓冲液（N-甘氨酰甘氨酸25mM，pH8.0）中再均质化。在500μl的总容积中，用带有或不带有竞争剂的[^{3}H]raulwolscine（NET-722）（New England Nuclear，USA）（1nM最终浓度）中在25℃下培养2-10μg蛋白质60分钟，然后用Filtermate 196收集器（Packard，Meriden，CT）经GF/B滤纸快速过滤。用冰冷的洗涤缓冲剂（Tris-HCl，50mM，pH7.4）彻底洗涤滤纸。与滤纸结合的放射性活度在Topcount（Packard，Meriden，CT）中通过闪烁计数器确定，结果以每分钟的计数（cpm）表示。在1μM的oxymetazoline（对

于$h\alpha_{2A}$受体和$h\alpha_{2B}$受体）存在下，和在1μM的spiroxatrine（对于$h\alpha_{2C}$受体）存在下测定非特意性结合。

对于 5-HT 转运蛋白的结合性试验

将人血小板膜（Oceanix Biosciences Corporation，Hanover，MD，USA）解冻，在缓冲剂（Tris-HCl 50mM，120mM NaCl和5mM KCl）中稀释并用Ultraturrax均质器快速（最多3秒）均质化。在250μl的总容积中，用带有或不带有竞争剂的[^{3}H]paroxetine（NET-869）（New England Nuclear，USA）（0.5nM最终浓度）在25℃下培养50-100μg蛋白质60分钟。用Filtermate 196收集器（Packard，Meriden，CT），通过用0.1%聚乙烯胺预润湿的GF/B滤纸快速过滤培养混合物，以中止培养。用冰冷的缓冲剂彻底洗涤滤纸，并在Topcount液体闪烁计数器（Packard，Meriden，CT）中计量滤纸上的放射性。数据用cpm表示。用丙咪嗪（在1μM的最终浓度下）确定非特异性结合。

数据分析与结果

存在化合物时的试验数据以不存在测试化合物时测量的总结合的百分比计算。自动生成以总结合的百分比与测试化合物的浓度对数值的关系绘制的抑制性曲线，用非线性回归法拟合出S形抑制性曲线。测试化合物的pIC_{50}值从单个曲线得出。

根据通式（I）的所有化合物在10^{-6}M和10^{-9}M之间的测试浓度范围内，至少在$h\alpha_{2A}$位置（但往往还在$h\alpha_{2B}$和$h\alpha_{2C}$位置）上，且同时在5-HT转运蛋白位置上，以浓度相关的方式产生50%（pIC_{50}）以上的抑制性。

表2：药理学数据

化合物编号	hα2A	hα2B	hα2C	5-HTT
20	9.2	-	8.8	7.6
18	8.9	-	8.8	6.7
23	8.9	-	8.4	6.7
18	8.8	8.8	8.8	7.5
27	8.7	-	8.1	7.1
25	8.7	-	7.8	6.2
11	8.6	-	9.0	8.2
14	8.5	-	8.9	8.4
7	8.5	-	9.1	8.3
13	8.4	-	8.4	7.9
1	8.3	8.4	9.0	8.4
24	8.2	-	7.5	6.7
21	8.2	-	7.8	7.1
12	8.2	-	8.5	7.7
26	8.1	-	7.3	7.4
6	8.1	-	8.6	8.3
2	8.1	8.3	9.0	8.3
9	8.1	8.1	9.1	8.7
19	8.0	-	7.4	7.0
17	8.0	8.3	8.7	6.3
10	7.9	8.3	9.1	8.7
15	7.9	8.4	8.6	8.3

化合物编号	$h\alpha_{2A}$	$h\alpha_{2B}$	$h\alpha_{2C}$	5-HTT
3	7.8	7.6	8.7	8.2
8	7.8	8.3	8.7	8.4
4	7.6	7.3	8.4	8.8
5	6.7	-	7.4	7.8
16	6.5	7.7	7.3	6.3
22	6.2	-	7.1	5.2