[19]中华人民共和国国家知识产权局

[51]Int. Cl[7]
C07D233/54 A61K 31/415
C07D401/06 C07D401/12
C07D401/14 C07D403/12

[12]发明专利说明书

[21] ZL 专利号 95195289.7

[45]授权公告日 2002 年 10 月 16 日

[11]授权公告号 CN 1092643C

[22]申请日 1995.9.26 [21]申请号 95195289.7

[30]优先权

[32]1994.9.27 [33]US [31]08/313,435

[32]1995.3.9 [33]US [31]08/401,201

[86]国际申请 PCT/US95/12272 1995.9.26

[87]国际公布 WO96/10018 英 1996.4.4

[85]进入国家阶段日期 1997.3.27

[73]专利权人 纽罗根公司

地址 美国康涅狄格州

[72]发明人 安德鲁·瑟考夫 艾伦·哈奇森

[56]参考文献

WO9212134 1992. 7.23 C07D233/64

审查员 耿文军

[74]专利代理机构 北京市柳沈律师事务所

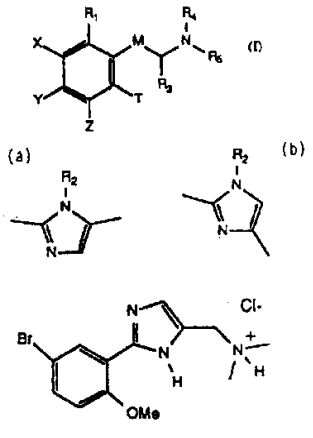
代理人 巫肖南

权利要求书 13 页 说明书 29 页 附图 3 页

[54]发明名称 用于增强记忆的氨甲基苯基咪唑衍生物

[57]摘要

本发明包括具有结构式(I)的化合物,其中 R_1、R_3、R_4、R_6、X、Y、Z 和 T 是变量;以及 M 为(a)或(b),其中 R_2为变量;或者 R_1与 R_2一起可表示 $-(CH_2)_{n1}-$,其中 n_1为 1、2 或 3。这些化合物为脑多巴胺受体亚型或其前体药物的高度选择性的部分兴奋剂或拮抗剂,并且可用于对情感障碍(如精神分裂症和抑郁症)以及某些运动障碍(如帕金森氏综合症)的诊断和治疗。此外,本发明的化合物还可以用于治疗与使用常规神经镇静剂有关的蜜亚胺基外副作用。(化合物 1)

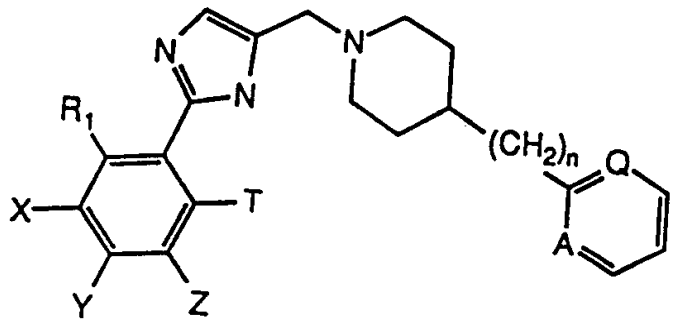


(化合物 1)

ISSN1008-4274

权 利 要 求 书

1. 一种具有如下结构式的化合物：



其中：

R_1和T分别表示氢、卤素、羟基、具有1－6个碳原子的直链或支链烷基、或具有1－6个碳原子的直链或支链烷氧基；

X和Z分别表示氢、卤素、羟基、具有1－6个碳原子的直链或支链烷基、具有1－6个碳原子的直链或支链烷氧基，或－SO_2R_6、其中R_6为具有1－6个碳原子的直链或支链烷基；

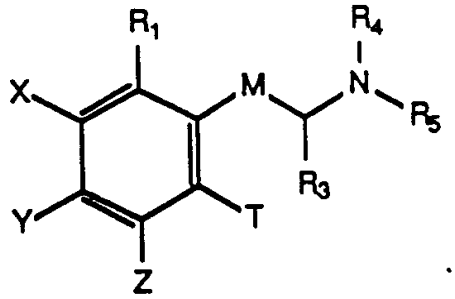
Y为氢、卤素、氨基或具有1－6个碳原子的直链或支链烷基；

n为1；并且

A和Q相同或不同，表示CH或氮。

2.式I的化合物、下列化合物2.1－2.6、及其药物可接受的无毒盐类在制备用于增强记忆力的药物中应用，

其中结构式I为：



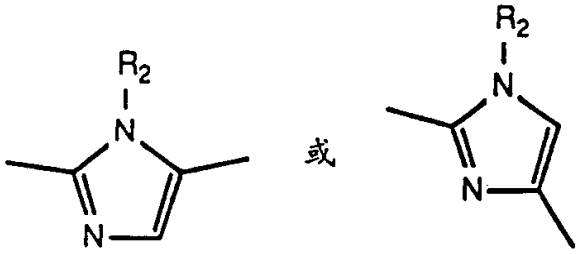
I

其中

T为苄氧基，

R_1和T相同或不同，并且表示氢、卤素、羟基、具有1－6个碳原子的直链或支链烷基或具有1－6个碳原子的直链或支链烷氧基；

M为



其中

R_2为氢或具有1－6个碳原子的直链或支链烷基，或者R_1与R_2一起可表示－$(CH_2)n_1$、其中n_1为1、2或3；

X和Z相同或不同，并且表示氢、卤素、羟基、具有1－6个碳原子的直链或支链烷基、具有1－6个碳原子的直链或支链烷氧基或SO_2R_6，其中R_6为具有1－6个碳原子的直链或支链烷基；

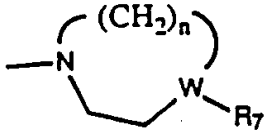
Y为氢、卤素、氨基、具有1－6个碳原子的直链或支链烷基；

R_3氢或具有1－6个碳原子的直链或支链烷基，或者R_3与R_4一起可表示－$(CH_2)n_2$－，其中n_2为3或4；或

R_4与R_5相同或不同，并且表示氢、具有1－6个碳原子的直链或支链烷基、或苯烷基或吡啶烷基，其中每一烷基为具有1－6个碳原子的直链或支链烷基，或者

R_2与R_5一起可表示－$(CH_2)n_3$－，其中n_3为2或3；或者

NR_4R_5表示2－(1,2,3,4－四氢异喹啉基)、或由下述基团单取代或双取代了的2－(1,2,3,4－四氢异喹啉基)：卤素、羟基、具有1－6个碳原子的直链或支链烷基或具有1－6个碳原子的直链或支链烷氧基；或者



其中

W为N或CH；

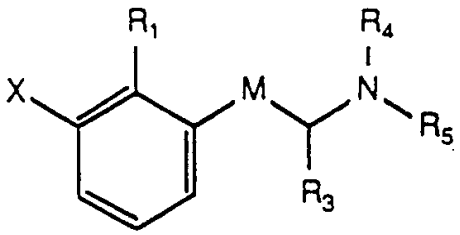
R_7为氢、苯基，吡啶基、或嘧啶基，可被下述基团单取代或双取代的苯基、吡啶基或嘧啶基：卤素、羟基、具有1－6个碳原子的直链或支链烷基、或具有1－6个碳原子的直链或支链烷氧基；或者

W－R_7为氧或硫；并且

n为1、2或3；

并且其中化合物2.1－2.6为2－苯基－4(5)－[(4－苄基－哌啶－1－基)－甲基]－咪唑二氢氯化物;2－(4－甲氧基苯基)－4(5)－[(N－甲基－N－苄基)氨甲基]－咪唑二氢氯化物；2－(5－氯－2－苄氧基苯基)－4(5)－[(N－甲基－N－苄基)氨甲基]－咪唑二氢氯化物；2－(2－苄氧基苯基)－4(5)－[(N－甲基－N－苄基)氨甲基]－咪唑二氢氯化物；2－(5－氯－2－甲氧基苯基)－4(5)－[(N－甲基－N－(4－氯苄基)氨甲基]－咪唑二氢氯化物；2－(5－溴－2－苄氧基苯基)－4(5)－[(N－甲基－N－苄基)氨甲基]－咪唑二氢氯化物。

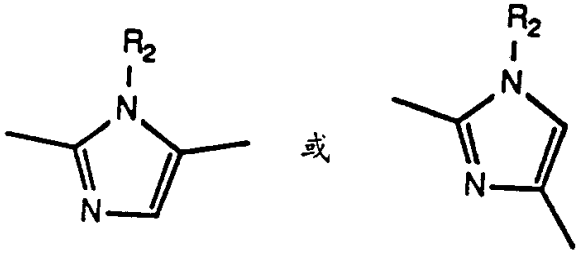
3.权利要求2的应用，其中结构式I为：



其中

R_1为氢、卤素、羟基、具有1－6个碳原子的直链或支链烷基、或具有1－6个碳原子的直链或支链烷氧基；

M为



其中

R_2为氢、或具有1－6个碳原子的直链或支链烷基，或者R_1与R_2一起可表示－$(CH_2)n_1$，其中n_1为1、2或3；

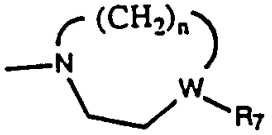
X为氢、卤素、羟基、具有1－6个碳原子的直链或支链烷基、具有1－6个碳原子的直链或支链烷氧基、或SO_2R_6，其中R_6为具有1－6个碳原子的直链或支链烷基；

R_3为氢、或具有1－6个碳原子的直链或支链烷基，或者R_3与R_4一起可表示－$(CH_2)n_2$－，其中n_2为3或4；并且

R_4 与 R_5 相同或不同，并且表示氢、具有 1－6 个碳原子的直链或支链烷基、苯烷基或吡啶烷基，其中每一烷基为具有 1－6 个碳原子的直链或支链烷基，或者

R_2 与 R_5 一起可表示 $-(CH_2)n_3-$，其中 n_3 为 2 或 3；或者

NR_4R_5 表示 2－(1,2,3,4－四氢异喹啉基)、或被下述基团单取代或双取代的 2－(1,2,3,4－四氢异喹啉基)：卤素、羟基、具有 1－6 个碳原子的直链或支链烷基、或具有 1－6 个碳原子的直链或支链烷氧基；或者



其中

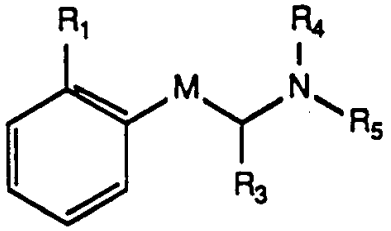
W 为 N 或 CH；

R_7 为氢、苯基，吡啶基或嘧啶基，或者被下述基团单取代或双取代的苯基、吡啶基或嘧啶基：卤素、羟基、具有 1－6 个碳原子的直链或支链烷基、或具有 1－6 个碳原子的直链或支链烷氧基；或者

$W-R_7$ 为氧或硫；并且

n 为 1、2 或 3。

4.权利要求 2 的应用，其中结构式 I 为：

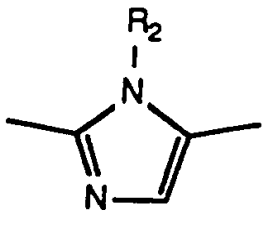


其中

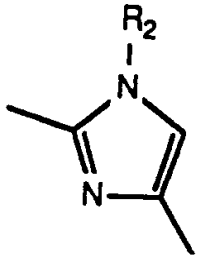
R_1 为

氢、卤素、羟基、具有 1－6 个碳原子的直链或支链烷基，或具有 1－6 个碳原子的直链或支链烷氧基；

M 为



或



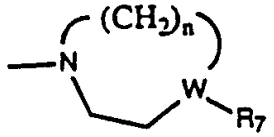
其中

R_2为氢、或具有1－6个碳原子的直链或支链烷基，或者R_1与R_2一起可表示－$(CH_2)n_1$，其中n_1为1、2或3；

R_3为氢、具有1－6个碳原子的直链或支链烷基，或R_3与R_4一起可表示－$(CH_2)n_2$－，其中n_2为3或4；并且

R_4与R_5相同或不同，并且表示氢、具有1－6个碳原子的直链或支链烷基、苯基烷基，该烷基为具有1－6个碳原子的直链或支链烷基；或者R_2与R_5一起可表示－$(CH_2)n_3$－，其中n_3为2或3；或者

NR_4R_5表示2－(1,2,3,4－四氢异喹啉基)、或被下述基团单取代或双取代的2－(1,2,3,4－四氢异喹啉基)：卤素、羟基、具有1－6个碳原子的直链或支链烷基、或具有1－6个碳原子的直链或支链烷氧基；或者



其中

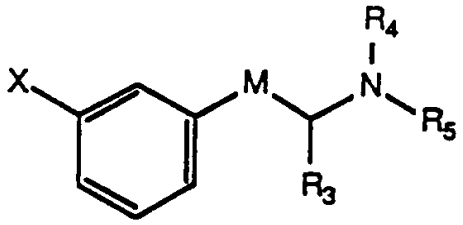
W为N或CH；

R_7为氢、苯基、吡啶基或嘧啶基，或者被下述基团单取代或双取代的苯基、吡啶基或嘧啶基：卤素、羟基、具有1－6个碳原子的直链或支链烷基、或具有1－6个碳原子的直链或支链烷氧基；或者

W－R_7为氧或硫；并且

n为1、2或3。

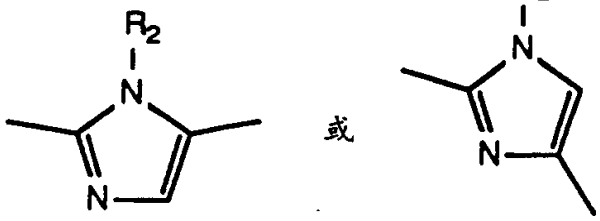
5. 权利要求2的应用，其中结构式I为：



其中

M为

01.03.16



其中

R_2 为氢、或具有 1－6 个碳原子的直链或支链烷基、或者 R_1 与 R_2 一起可表示 $-(CH_2)n_1$，其中 n_1 为 1、2 或 3；

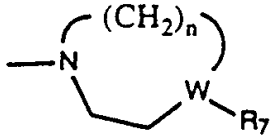
X 为氢、卤素、羟基、具有 1－6 个碳原子的直链或支链烷基、具有 1－6 个碳原子的直链或支链烷氧基、或 SO_2R_6，其中 R_6 为具有 1－6 个碳原子的直链或支链烷基；

R_3 为氢、或具有 1－6 个碳原子的直链或支链烷基，或者 R_3 与 R_4 一起可表示 $-(CH_2)n_2-$，其中 n_2 为 3 或 4；或者

R_4 与 R_5 为相同或不同，并且表示氢、具有 1－6 个碳原子的直链或支链烷基、苯烷基或吡啶烷基，其中每一烷基为具有 1－6 个碳原子的直链或支链烷基，或者

R_2 与 R_5 一起可表示 $-(CH_2)n_3-$，其中 n_3 为 2 或 3；或者

NR_4R_5 表示 2－(1,2,3,4－四氢异喹啉基)、或被下述基团单取代或双取代的 2－(1,2,3,4－四氢异喹啉基)：卤素、羟基、具有 1－6 个碳原子的直链或支链烷基、或具有 1－6 个碳原子的直链或支链烷氧基；或者



其中

W 为 N 或 CH；

R_7 为氢、苯基，吡啶基或嘧啶基，被下述基团单取代或双取代的苯基、吡啶基或嘧啶基：卤素、羟基、具有 1－6 个碳原子的直链或支链烷基、或具有 1－6 个碳原子的直链或支链烷氧基；或者

$W-R_7$ 为氧或硫；并且

n 为 1、2 或 3。

6. 权利要求 2 的应用，其中结构式 I 为 2－(5－溴－2－甲氧基苯基)－

4(5)－[(N,N－二甲基)氨甲基]－咪唑二氢氯化物。

7. 权利要求2的应用，其中结构式I为2－苯基－4(5)－[(N,N－二甲基)氨甲基]－咪唑二氢氯化物。

8. 权利要求2的应用，其中结构式I为2－苯基－4(5)－(哌啶甲基)－咪唑二氢氯化物。

9. 权利要求2的应用，其中结构式I为2－苯基－4(5)－[(N－甲基－N－苄基)氨甲基]－咪唑二氢氯化物。

10. 权利要求2的应用，其中结构式I为2－(2－甲氧基苯基)－4(5)－[(N,N－二甲基)氨甲基]－咪唑二氢氯化物。

11. 权利要求2的应用，其中结构式I为2－(3－甲氧基苯基)－4(5)－[(N－甲基－N－苄基)氨甲基]－咪唑二氢氯化物。

12. 权利要求2的应用，其中结构式I为2－(2,3－二甲氧基苯基)－4(5)－[(N,N－二甲基)氨甲基]－咪唑二氢氯化物。

13. 权利要求2的应用，其中结构式I为2－(2,3－二甲氧基苯基)－4(5)－[(N－甲基－N－苄基)氨甲基]－咪唑二氢氯化物。

14. 权利要求2的应用，其中结构式I为2－(3－甲氧基苯基)－4(5)－[(N,N－二乙基)氨甲基]－咪唑二氢氯化物。

15. 权利要求2的应用，其中结构式I为2－(3－氟苯基)－4(5)－[(N,N－二甲基)氨甲基]－咪唑二氢氯化物。

16. 权利要求2的应用，其中结构式I为2－(2－氟苯基)－4(5)－[(N－甲基－N－苄基)氨甲基]－咪唑二氢氯化物。

17. 权利要求2的应用，其中结构式I为2－(3－甲苯基)－4(5)－[(N,N－二甲基)氨甲基]－咪唑二氢氯化物。

18. 权利要求2的应用，其中结构式I为2－(2－氟苯基)－4(5)－[(N,N－二甲基)氨甲基]－咪唑二氢氯化物。

19. 权利要求2的应用，其中结构式I为2－(4－氟苯基)－4(5)－[(N－甲基－N－苄基)氨甲基]－咪唑二氢氯化物。

20. 权利要求2的应用，其中结构式I为2－(2－甲氧基苯基)－4(5)－[(N－甲基－N－苄基)氨甲基]－咪唑二氢氯化物。

21. 权利要求2的应用，其中结构式I为2－(5－溴－2,3－二甲氧基苯基)－4(5)－[(N,N－二甲基)氨甲基]－咪唑二氢氯化物。

22. 权利要求2的应用，其中结构式I为2－(5－溴－2－甲氧基苯基)－4(5)－[(N－甲基－N－苄基)氨甲基]－咪唑二氢氯化物。

23. 权利要求2的应用，其中结构式I为2－(5－溴－2,3－二甲氧基苯基)－4(5)－[(N－甲基－N－苄基)氨甲基]－咪唑二氢氯化物。

24. 权利要求2的应用，其中结构式I为2－苯基－4(5)－[(4－(2－甲氧基苯基)－哌嗪－1－基)－甲基]－咪唑。

25. 权利要求2的应用，其中结构式I为2－(4－氟苯基)－4(5)－[(4－(2－甲氧基苯基)－哌嗪－1－基)－甲基]－咪唑。

26. 权利要求2的应用，其中结构式I为2－(2,3－二甲氧基苯基)－4(5)－[(4－(2－甲氧基苯基)－哌嗪－1－基)－甲基]－咪唑二氢氯化物。

27. 权利要求2的应用，其中结构式I为2－(3－氟苯基)－4(5)－[(4－(2－甲氧基苯基)－哌嗪－1－基)－甲基]－咪唑二氢氯化物。

28. 权利要求2的应用，其中结构式I为2－苯基－4(5)－[(4－(2－嘧啶基)－哌嗪－1－基)－甲基]－咪唑二氢氯化物。

29. 权利要求2的应用，其中结构式I为2－苯基－4(5)－[(4－(2－吡啶基)－哌嗪－1－基)－甲基]－咪唑二氢氯化物。

30. 权利要求2的应用，其中结构式I为2－苯基－4(5)－[(4－苯基－哌啶－1－基)－甲基]－咪唑二氢氯化物。

31. 权利要求2的应用，其中结构式I为2－苯基－4(5)－[(1,2,3,4－四氢异喹啉)－2－基－甲基]－咪唑二氢氯化物。

32. 权利要求2的应用，其中结构式I为2－(2,3－二甲氧基苯基)－4(5)－[(1,2,3,4－四氢异喹啉)－2－基－甲基]－咪唑二氢氯化物。

33. 权利要求2的应用，其中结构式I为2－(3,4－二甲氧基苯基)－4(5)－[(N－甲基－N－苄基)氨甲基]－咪唑二氢氯化物。

34. 权利要求2的应用，其中结构式I为2－(3－甲氧基苯基)－4(5)－[(N－甲基)氨甲基]－咪唑二氢氯化物。

35. 权利要求2的应用，其中结构式I为2－(5－氯－2－甲氧基苯基)－4(5)－[(N－甲基－N－苄基)氨甲基]－咪唑。

36. 权利要求2的应用，其中结构式I为2－(5－氯－2－甲氧基苯基)－4(5)－[(N,N－二甲基)氨甲基]－咪唑二氢氯化物。

37. 权利要求2的应用，其中结构式I为2－(5－氯－2－甲氧基苯基)

－4(5)－[(N－甲基)氨甲基]－咪唑二氢氯化物。

38. 权利要求2的应用，其中结构式I为2－(5－氯－2－甲氧基苯基)－4(5)－[(N－苄基)氨甲基]－咪唑二氢氯化物。

39. 权利要求2的应用，其中结构式I为2－(3－乙基苯基)－4(5)－[(N－甲基－N－苄基)－氨甲基]－咪唑二氢氯化物。

40. 权利要求2的应用，其中结构式I为2－(5－氯－2－羟苯基)－4(5)－[(N－甲基－N－苄基)氨甲基]－咪唑二氢氯化物。

41. 权利要求2的应用，其中结构式I为2－(5－乙基－2－甲氧基苯基)－4(5)－[(N－甲基－N－苄基)氨甲基]－咪唑二氢氯化物。

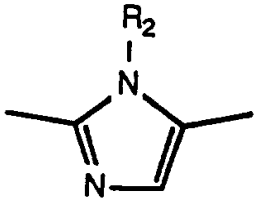
42. 权利要求2的应用，其中结构式I为2－(5－氯－2－甲氧基苯基)－4(5)－[(4－(2－甲氧基苯基)－哌嗪－1－基)－甲基]－咪唑二氢氯化物。

43. 权利要求2的应用，其中结构式I为2－(5－氯－2－甲氧基苯基)－4(5)－[(4－苯基－哌啶－1－基)－甲基]－咪唑二氢氯化物。

44. 权利要求2的应用，其特征在于结构式I中，

R_1、X、Y、Z和T为氢；

M为

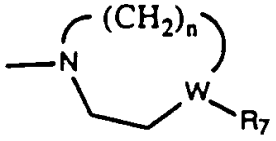


其中

R_2为氢；

R_3为氢；

NR_4R_5表示



其中

W为N或CH；

R_7为苯基、吡啶基或嘧啶基；并且

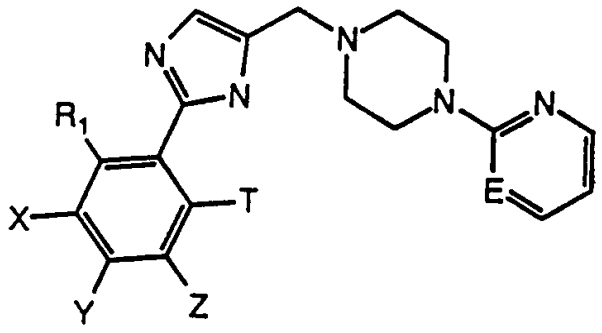
n为2。

45. 权利要求2的应用，其中结构式I为2－(2,3－二甲氧基苯基)－4(5)－[(4－(2－甲氧基苯基)－哌啶－1－基)－甲基]－咪唑二氢氯化物。

46. 权利要求2的应用，其中结构式I为2－苯基－4(5)－[(4－(2－吡啶基)－哌啶－1－基)－甲基]－咪唑二氢氯化物。

47. 权利要求2的应用，其中结构式I为2－苯基－4(5)－[(4－苯基－哌嗪－1－基)－甲基]－咪唑二氢氯化物。

48. 权利要求2的应用，其中结构式I为：



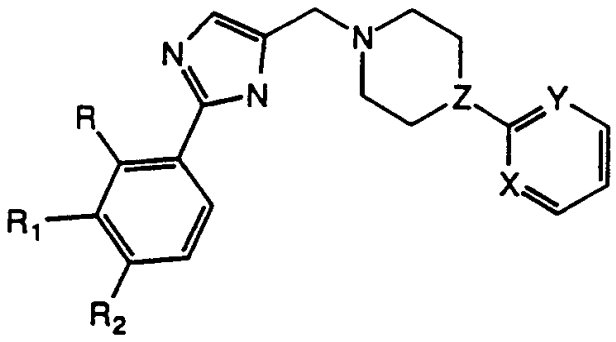
其中：

R_1和T分别表示氢、卤素、羟基、具有1－6个碳原子的直链或支链烷基或具有1－6个碳原子的直链或支链烷氧基；

X和Z分别表示氢、卤素、羟基、具有1－6个碳原子的直链或支链烷基、具有1－6个碳原子的直链或支链烷氧基或$-SO_2R_6$，其中R_6为具有1－6个碳原子的直链或支链烷基；Y为氢、卤素、氨基或具有1－6个碳原子的直链或支链烷基；并且

E为CH或氮。

49. 权利要求2的应用，其中结构式I为：



或其药物可接受的盐类，其中：

R表示氢或卤素；

R_1表示氢、卤素、或具有1－6个碳原子的直链或支链烷氧基；

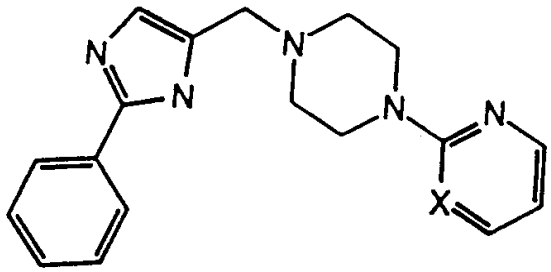
R_2 表示氢或具有 1－6 个碳原子的直链或支链烷氧基；

Z 为氮或 CH；

X 为氮或 CH；并且

Y 为氮或 CR_4，其中 R_4 表示氢或具有 1－6 个碳原子的直链或支链烷氧基。

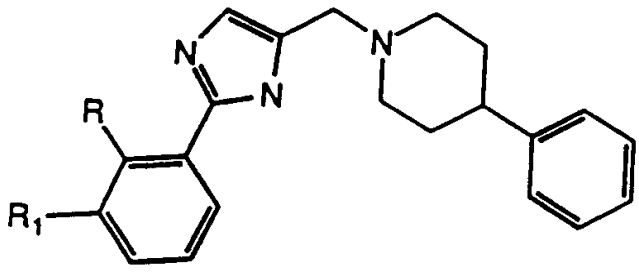
50. 如权利要求 2 的应用，其中结构式 I 为：



其中：

X 为氮或 CH。

51. 如权利要求 2 的应用，其特征在于结构式 I 为：

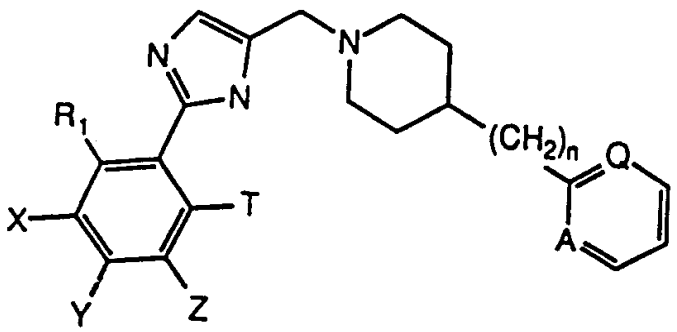


其中：

R 表示氢或卤素；并且

R_1 表示氢、卤素或具有 1－6 个碳原子的直链或支链烷氧基。

52. 式 VIII 的化合物及其药物可接受的无毒盐类在制备用于增强记忆力的药物中应用，其中结构式 VIII 为：



其中：

R_1和T分别表示氢、卤素、羟基、具有1－6个碳原子的直链或支链烷基或具有1－6个碳原子的直链或支链烷氧基；

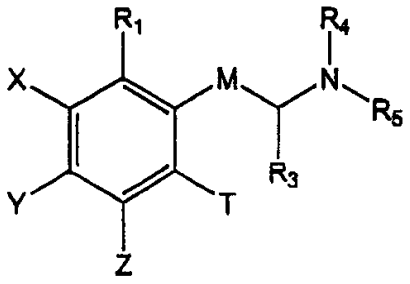
X和Z分别表示氢、卤素、羟基、具有1－6个碳原子的直链或支链烷基、具有1－6个碳原子的直链或支链烷氧基或$-SO_2R_6$，其中R_6为具有1－6个碳原子的直链或支链烷基；

Y为氢、卤素、氨基或具有1－6个碳原子的直链或支链烷基；

n为0或1；并且

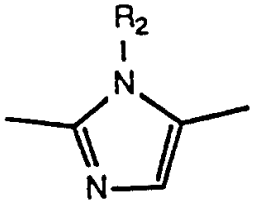
A和Q相同或不同，并且表示CH或氮。

53. 下式化合物，



其中R_1、X、Y、Z和T为氢；

M为

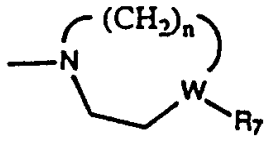


其中

R_2为氢；

R_3为氢；

NR_4R_5表示



其中

W为N或CH；

n为2；并且

R_7为苯基、吡啶基或嘧啶基。

54. 一种根据权利要求53的化合物，其中该化合物为2－(2,3－二甲氧基苯基)－4(5)－[(4－(2－甲氧基苯基)－哌啶－1－基)－甲基]－咪唑二氢氯化物。

55. 一种根据权利要求53的化合物，其中该化合物为2－苯基－4(5)－[(4－(2－吡啶基)－哌啶－1－基)－甲基]－咪唑二氢氯化物。

56. 一种根据权利要求53的化合物，其中该化合物为2－苯基－4(5)－[(4－苯基－哌嗪－1－基)－甲基]－咪唑二氢氯化物。

说　明　书

用于增强记忆的氨甲基苯基咪唑衍生物

本申请为 1993 年 11 月 8 日提出的美国专利申请 S.N.08/081,317 的连续申请部分，后者为 1990 年 12 月 28 日提出的美国专利申请 S.N.07/635,256、且现为美国专利 No. 5,159,083 的连续申请部分。

本发明涉及某些氨甲基苯基咪唑的衍生物，它们选择性地与脑多巴胺受体亚型结合。本发明也涉及含有这些化合物的药物组合物。本发明进一步涉及将这些化合物用于治疗情感性精神病(如精神分裂症和抑郁症)以及某些运动障碍(如帕金森氏综合症)。此外，本发明的化合物可用于治疗与使用常规神经镇静剂有关的蜜亚胺基外副作用。对本发明的氨甲基苯基咪唑的衍生物与多巴胺受体亚型的相互作用进行了描述。这种相互作用的结果是这些化合物具药理活性。

精神分裂症或精神病是用于描述一类未知起因的疾病的词，在美国，大约有二百五十万人患这类疾病。这些脑部疾病的特征是具有多种症状，而这些症状又分为阳性症状(思维紊乱、幻觉和妄想)和阴性症状(从社会引退和无反应)。这些疾病初起年龄在青春期或成年期早期，并且会持续多年。这些疾病在病人的一生中趋于更加严重，并且会导致更长时间没有起色。在当今美国，所有住院的精神病患者中大约 40 % 患者患有精神分裂症。

在二十世纪五十年代，内科医生的证明能够成功地用称为神经镇静药的药物来治疗精神病患者，对抗精神病药物的分类主要以这些药物对神经系统的作用(神经镇静)特点为基础。接着，证明了神经镇静剂会增加脑内巴胺代谢产物的浓度，这意味着改变了多巴胺系统对神经元的激活。更多的证据表明，多巴胺能够增加纹状体中腺苷酸环化酶的活性，这一效果会被神经镇静剂逆转。因此，从这些和后来的实验得到的总的证据有力地表明神经递质多巴胺与精神分裂症有关。

抗精神病药物的主要作用之一是阻断脑内多巴胺受体。看来脑内存在

几个多巴胺系统，似乎至少有三类多巴胺受体传递着该神经递质的作用．这些多巴胺受体的药理特性不同，并且最初就是根据不同化合物系列的药理学差异来分类的．含有很多有效的抗精神病药物的丁酰苯类，对激活腺苷酸环化酶的多巴胺受体(现称为 D1 多巴胺受体)效果很差．相反，它们在次纳摩尔范围内标记了其它多巴胺受体(称之为 D2 受体)，并且在纳摩尔范围内标记了第三种类型受体 D3 ．吩噻嗪对三种多巴胺受体具有纳摩尔亲和性．现已开发出了其它对 D1 亚型受体有显著特异性的药物．

最近，已开发出了一类新药(如硫苯酰胺和氯氮平)，与常规神经镇静剂相比，它们具有较少的蜜亚胺基外副作用发生率．此外，有迹象表明它们在治疗某些患者的阴性症状时可能更有利些．鉴于所有的 D2 阻断物不具有相似的外形，已对支持这些差异的假说进行了研究．已存在的主要差异是在神经镇静剂的抗精神病作用方面，以及在多巴胺受体与大脑辔缘区中的那些被认为传递抗精神病反应的受体在动力区有差别的可能性方面． D3 和其它还发现的多巴胺受体的存在可能会对这种外形产生影响．一些异型化合物对 D2 和 D3 受体有相似的活性．本专利的实施例就落在这一普通类型的分子中．

利用分子生物学技术已经能够克隆每种药学上已定义的受体的 cDNAs 编码． D1 多巴胺受体至少有二种类型， D2 多巴胺受体有两种类型．此外，D3 多巴胺受体至少有一种类型， D4 多巴胺受体至少有一种类型．来自本专利的氨甲基苯基咪唑系列的实施例对每种受体亚型有不同的亲和力．

精神分裂症的特征是多种认识机能障碍，并且患者完成认识或需专心的作业比其它类别的患者要差．精神分裂症的阳性和阴性症状的范围也与明显的认识缺陷有关．通常，阳性症状(思维过程紊乱、幻觉和妄想)与听觉过程缺损(包括词语记忆和语言理解缺陷)有关．阴性症状(从社会退隐和无反应)更多地与视觉/运动机能障碍(包括视觉记忆差、运动速度慢和技巧作业差)有关．

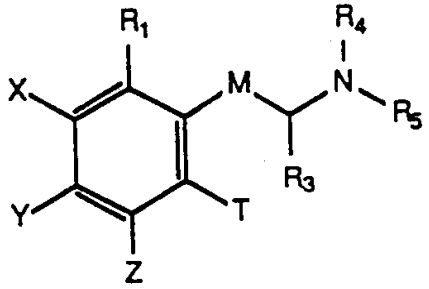
这些病症的初起年龄在青春期或成年期早期，并且会持续多年．已经有理论认为，(大脑)额叶与海马脑间隔系统的相互作用以及不能进行信息处理和自我调节是阳性症状的基础．阴性症状则被认为是由(大脑额叶和纹状体系统的相互作用不正常而引起的．由于在大多数被诊断为精神分裂症的患者中存在认识障碍，理论认为要弄清楚精神分裂症的致病机理和病因学，我们必须弄明白认识障碍的基本机能障碍．

已发现的精神分裂症的认识障碍包括，但不限于各种词语和视觉记忆缺陷．已经设计出多种用于动物和人类的神经认识作业来评价记忆缺陷以及各种治疗的记忆增强．．很多神经认识行为作业就是由以上所述的海马脑系统中的神经活动来调节或传递的．

与海马脑作用的药物能够调节动物的记忆力．某些用于动物的记忆模式(paradigm)已经建成，并且对人类的记忆评价有前瞻效果．动物(啮齿类)中的模式，如跳台被动回避作业分析或空间水迷宫作业分析，可靠地检验了人体中由某些药物导致的缺陷．例如，公知通常所开的苯并二氮䓬类抗焦虑药和镇静剂安眠药已公知会导致人类记忆缺陷，包括不同程度的顺行性遗忘(恰恰是因为这种药)．在跳台被动回避模式中，那些非常相似的药物破坏了动物的记忆力．(这些动物在信息获得和处理阶段被给予这些化合物)．同样，苯并二氮䓬类破坏了啮齿类在空间水迷宫作业中的信息处理和记忆．因此，可利用这些动物模型来预测某些化合物在人体内的记忆力损伤效果．反过来，这些相同的动物模型也可以被用来预测某些化合物在人体内的改善和增强效果．尽管为数极少，改善人的记忆力的药物(如 Nootroprice，β－咔啉)已在这些模型的大鼠体内产生了记忆力增强效果．因此，啮齿动物中的空间水迷宫和跳台被动回避模式有助于预测试验化合物在人体内的记忆力损伤和记忆力增强效果．

本发明提供了具有结构式 I、与多巴胺受体亚型相互作用的新化合物．

本发明提供了含有结构式 I 的化合物的药物组合物．本发明还提供了可用于治疗情感障碍(如精神分裂症和抑郁症)以及某些运动障碍(如帕金森氏综合症)的化合物．此外，本发明的化合物可用于治疗与使用常规神经镇静剂有关的蜜亚胺基外副作用．因此，本发明的主要实施方案是针对一种具有结构式 I 的化合物:

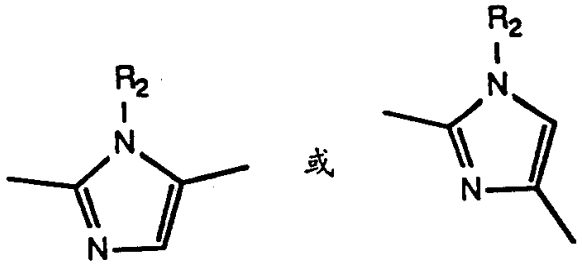


以及其药物可接受的无毒盐，其中

R_1 和 T 相同或不同，表示氢、卤素、羟基、具有 1－6 个碳原子的直链

或支链的低级烷基、或者具有 1 - 6 个碳原子的直链或支链的低级烷氧基;

M 为



其中

R_2 为氢或具有 1 - 6 个碳原子的直链或支链的低级烷基，或者 R_1 与 R_2 一起可表示 - $(CH_2)n_1$(其中 n_1 为 1 、 2 或 3);

X 和 Z 相同或不同，表示氢、卤素、羟基、具有 1 - 6 个碳原子的直链或支链低级烷基、具有 1 - 6 个碳原子的直链或支链低级烷氧基或 SO_2R_6(其中 R_6 为具有 1 - 6 个碳原子的直链或支链低级烷基);

Y 为氢、卤素、氨基或具有 1 - 6 个碳原子的直链或支链低级烷基;

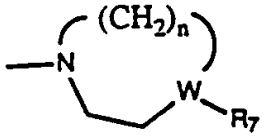
R_3 为氢或具有 1 - 6 个碳原子的直链或支链低级烷基，或者 R_3 和 R_4 一起可表示 - $(CH_2)n_2$(其中 n_2 为 3 或 4)；并且

R_4 和 R_5 相同或不同，表示氢、具有 1 - 6 个碳原子的直链或支链的低级烷基、或苯烷基、或吡啶烷基，其中每一烷基为具有 1 - 6 个碳原子的直链或支链的烷基；或者

R_2 和 R_5 一起可表示 - $(CH_2)n_3$ - (其中 n_3 为 2 或 3)；或者

NR_4R_5 表示 2 - (1,2,3,4 - 四氢异喹啉基)，或被下述基团单取代或双取代的 2 - (1,2,3,4 - 四氢异喹啉基)：卤素、羟基、具有 1 - 6 个碳原子的直链或支链的低级烷基、或具有 1 - 6 个碳原子的直链或支链的低级烷氧基;

或者



其中

W 为 N 或 CH;

R_7 为氢、苯基、吡啶基或嘧啶基，可以被下述基团单取代或双取代的氢、苯基、吡啶基或嘧啶基：卤素、羟基、具有 1 - 6 个碳原子的直链或支链的

低级烷基，或具有 1 － 6 个碳原子的直链或支链的低级烷氧基；或者

W － R_7 为氧或硫；并且

n 为 1、2 或 3．

这些化合物为脑多巴胺受体亚型或其前体药物的高度选择性部分兴奋剂或拮抗剂，并且可用于诊断和治疗情感障碍(如精神分裂症和抑郁症)以及某些运动障碍(如帕金森氏综合症)．此外，本发明的化合物可用于治疗与使用常规神经镇静剂有关的蜜亚胺基外副作用．

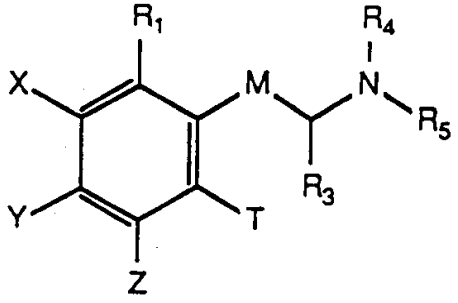
本发明的化合物，如 2 － 苯基－ 4(5)－[4 －(2 －嘧啶基)－哌嗪－ 1 －基)－甲基]－咪唑二氢氯化物(化合物 23)，2 － 苯基－ 4(5)－[4 －(2 －吡啶基)－哌嗪－ 1 －基)－甲基]－咪唑二氢氯化物(化合物 24)以及 2 － 苯基－ 4(5)－[(4 －苯基－哌嗪－ 1 －基)－甲基]－咪唑二氢氯化物(化合物 47)，既是小鼠体内也是人体海马脑内与多巴胺 D4 受体结合的拮抗剂．

如上所述，在人体内海马脑与精神分裂症和普通的记忆过程有关．在啮齿类体内，化合物 23 在跳台被动回避分析以及空间水迷宫分析中产生忆记增强效果．在没有特定的理论约束的情况下，认为是海马脑中的 D4 受体在传递着本发明的化合物的记忆增强效果．因此，由于(1)化合物 23 在可预测认识力增强、尤其是记忆力和学习增强的动物模型中起作用，而且(2)化合物 23 与海马脑中的 D4 受体结合，因而 D4 类多巴胺受体拮抗剂，包括本发明的化合物，可用来增强人的记忆力．

因此，本发明还提供了用于增强哺乳类认识力、尤其是学习和记忆力的方法．这些方法包括向哺乳类(如人)以增强认识力的有效剂量给药本发明的化合物(如具有结构式 V 、 VI 、 VII 或 XII 的化合物)．

图 1A － G 示本发明的具代表性的氨甲基苯基咪唑．

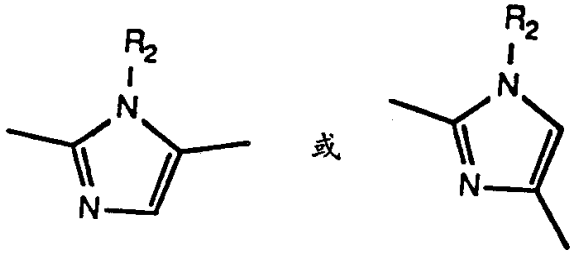
本发明所包括的新的化合物可以用通式 I 来描述：



以及其药物可接受的无毒盐。

R_1和T相同或不同，表示氢、卤素、羟基、具有1－6个碳原子的直链或支链的低级烷基、或具有1－6个碳原子的直链或支链的低级烷氧基。

M为



其中

R_2为氢、或具有1－6个碳原子的直链或支链的低级烷基、或者R_1和R_2一起可表示－$(CH_2)n_1$(其中n_1为1、2或3);

X和Z相同或不同，表示氢、卤素、羟基、具有1－6相碳原子的直链或支链的低级烷基、具有1－6相碳原子的直链或支链的低级烷氧基，或者SO_2R_6(其中R_6为具有1－6个碳原子的直链或支链的低级烷基);

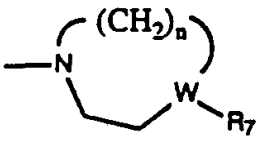
Y为氢、卤素、氨基、或具有1－6个碳原子的直链或支链的低级烷基;

R_3为氢、或具有1－6个碳原子的直链或支链的低级烷基，或者R_3与R_4一起可表示－$(CH_2)n_2$－(其中n_2为3或4)；并且

R_4与R_5相同或不同，表示氢、具有1－6个碳原子的直链或支链的低级烷基、或者苯基烷基、或吡啶烷基(其中每一烷基为具有1－6个碳原子的直链或支链的低级烷基)；或者

R_2与R_5一起可表示－$(CH_2)n_3$－(其中n_3为2或3)；或者

NR_4R_5表示2－(1,2,3,4－四氢异喹啉)，或被下述基(团)单取代或双取代的2－(1,2,3,4－四氢异喹啉)：卤素、羟基、具有1－6个碳原子的直链或支链的低级烷基、或具有1－6个碳原子的直链或支链的低级烷氧基；或者



其中

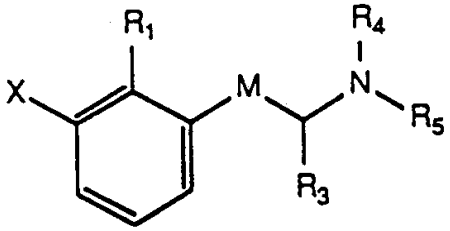
W为N或CH；并且

R_7为氢、苯基、吡啶基或嘧啶基，可被下述基(团)单取代或双取代的氢、苯基、吡啶基或嘧啶基：卤素、羟基、具有1－6个碳原子的直链或支链的的低级烷基，或具有1－6个碳原子的直链或支链低级烷氧基；或者

W－R_7为氧或硫；并且

n为1、2或3．

本发明还包括具有结构式II的化合物：

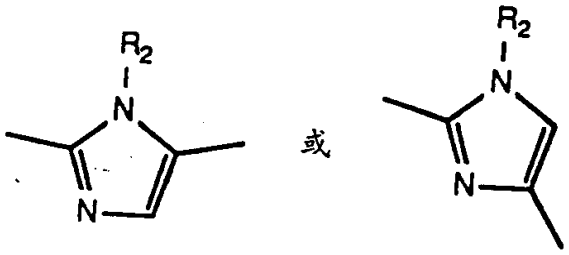


II

其中

R_1为氢、卤素、羟基、具有1－6个碳原子的直链或支链的低级烷基、或具有1－6个碳原子的直链或支链的低级烷氧基；

M为



其中

R_2为氢、或具有1－6个碳原子的直链或支链低级烷基，或者R_1与R_2一起可表示－$(CH_2)n_1$(其中n_1为1、2或3)；

X为氢、卤素、羟基，具有1－6个碳原子的直链或支链的低级烷基、或具有1－6个碳原子的直链或支链的低级烷氧基，或者为SO_2R_6(其中R_6为具有1－6个碳原子的直链或支链低级烷基)；

R_3为

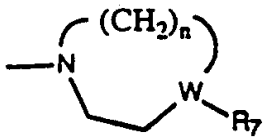
氢、或具有1－6个碳原子的直链或支链低级烷基，或者，R_3和R_4一起可表示－$(CH_2)n_2$－(其中n_2为3或4)；并且

R_4和R_5为

相同或不同，并且表示氢、具有 1 - 6 个碳原子的直链或支链低级烷基，或为苯烷基或吡啶烷基(其中每一烷基为具有 1 - 6 个碳原子的直链或支链低级烷基)；或者

R_2 和 R_5 一起可表示 - $(CH_2)n_3$ - ，其中 n_3 为 2 或 3；或者

NR_4R_5 表示 2 - (1,2,3,4 - 四氢异喹啉基)，或被下述基(团)单取代或双取代的 2 - (1,2,3,4 - 四氢异喹啉基)：卤素、羟基、具有 1 - 6 个碳原子的直链或支链低级烷基、或具有 1 - 6 个碳原子的直链或支链低级烷氧基；或者



其中

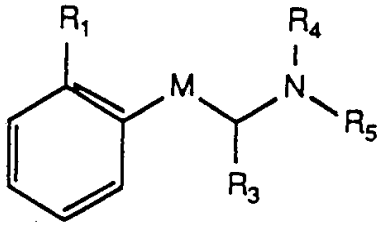
W 为 N 或 CH；并且

R_7 为氢、苯基、吡啶基或嘧啶基，或者可被下述基(团)单取代或双取代的氢、苯基、吡啶基或嘧啶基：卤素、羟基、具有 1 - 6 个碳原子的直链或支链的低级烷氧基；或者

W - R_7 为氧或硫；并且

n 为 1、2 或 3 .

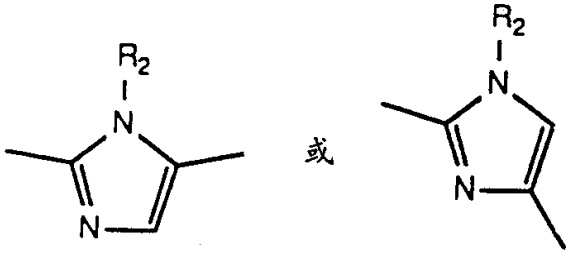
本发明还包括具有结构式 III 的化合物：



其中 III

R_1 为氢、卤素、羟基、具有 1 - 6 个碳原子的直链或支链低级烷基、或具有 1 - 6 个碳原子的直链或支链低级烷氧基；

M 为



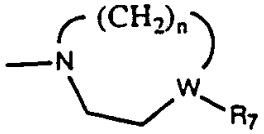
其中

R_2为氢、或具有1－6个碳原子的直链或支链低级烷基、或者R_1与R_2一起可表示－$(CH_2)n_1$－(其中n_1为1、2或3);

R_3为氢、具有1－6个碳原子的直链或支链低级烷基、或者R_3与R_4一起可表示－$(CH_2)n_2$－(其中n_2为3或4); 或者

R_4和R_5相同或不同，表示氢、具有1－6个碳原子的直链或支链低级烷基、芳基烷基(其中烷基为具有1－6个碳原子的直链或支链的低级烷基)、或者R_2与R_5一起可表示－$(CH_2)n_3$－(其中n_3为2或3); 或者

NR_4R_5表示2－(1,2,3,4－四氢异喹啉基)，或被下述基(团)单取代或双取代的2－(1,2,3,4－四氢异喹啉基): 卤素、羟基、具有1－6个碳原子的直链或支链低级烷基、或具有1－6个碳原子的直链或支链低级烷氧基; 或者



其中

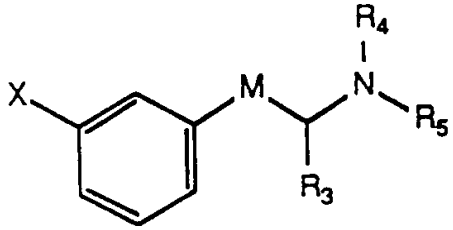
W为N或CH; 以及

R_7为氢、苯基、吡啶基或嘧啶基，或者被下述基(团)单取代或双取代的氢、苯基、吡啶基或嘧啶基: 卤素、羟基、具有1－6个碳原子的直链或支链低级烷基、或具有1－6个碳原子的直链或支链低级烷氧基; 或者

W－R_7为氧或硫; 并且

n为1、2或3.

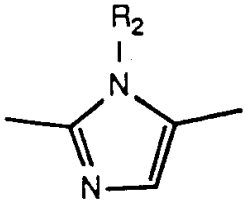
此外，本发明还包括具有结构式IV的化合物:



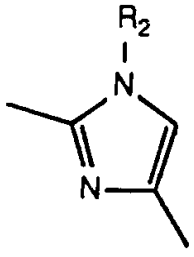
IV

其中

M为



或



其中

R_2为氢、或具有1－6个碳原子的直链或支链低级烷基，或者R_1与R_2一起可表示－$(CH_2)n_2$，其中n_1为1、2或3；

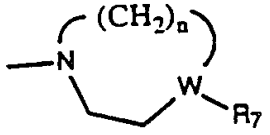
X为氢、卤素、羟基、具有1－6个碳原子的直链或支链低级烷基、具有1－6个碳原子的直链或支链低级烷氧基，或者SO_2R_6(其中R_6为具有1－6个碳原子的直链或支链的低级烷基)；

R_3为氢、具有1－6个碳原子的直链或支链低级烷基、或者R_3和R_4一起可表示－$(CH_2)n_2$－(其中n_2为3或4)；并且

R_4和R_5相同或不同，并且表示氢、具有1－6个碳原子的直链或支链低级烷基、苯烷基或吡啶烷基(其中每一烷基为具有1－6个碳原子的直链或支链低级烷基)；或者，

R_2与R_5一起可表示－$(CH_2)n_3$－，其中n_3为2或3；或者

NR_4R_5表示2－(1,2,3,4－四氢异喹啉基)，或为下列基(团)单取代或双取代的2－(1,2,3,4－四氢异喹啉基)：卤素、羟基、具有1－6个碳原子的直链或支链低级烷基、或具有1－6个碳原子的直链或支链的低级烷氧基；或者



其中

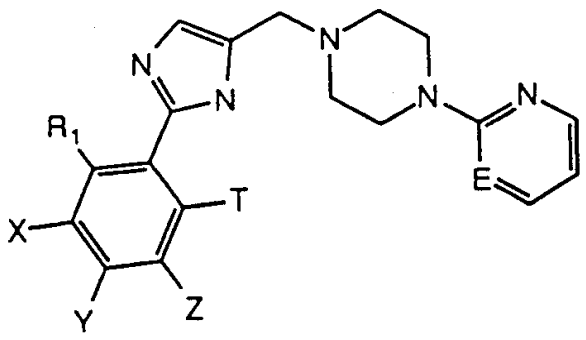
W为N或CH；并且

R_7为氢、苯基、吡啶基或嘧啶基，被下述基(团)单取代或双取代了的氢、苯基、吡啶基或嘧啶基：卤素、羟基、具有1－6个碳原子的直链或支链低级烷基或具有1－6个碳原子的直链或支链低级烷氧基；或者

W－R_7为氧或硫；并且

n为1、2或3。

本发明还提供了具有结构式V的化合物：



V

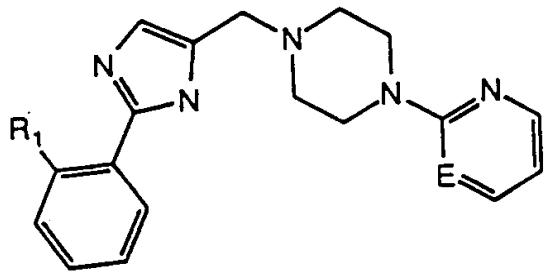
其中:

R_1和T分别表示氢、卤素、羟基、低级烷基或低级烷氧基;

X、Y和Z分别表示氢、卤素、羟基、低级烷基、低基烷氧基，或者-SO_2R_6(其中R_6为低级烷基); 并且

E为CH或氮.

本发明还提供了具有结构式VI的化合物:



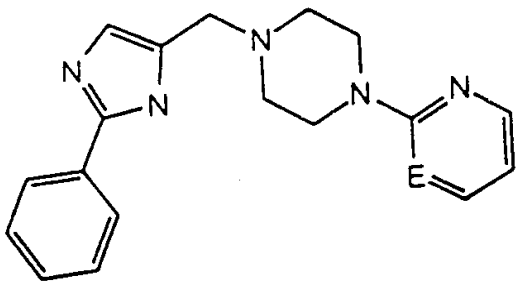
VI

其中:

R_1表示氢、卤素、羟基、低级烷基或低级烷氧基; 并且

E为CH或氮.

本发明还提供了具结构式VII的化合物:

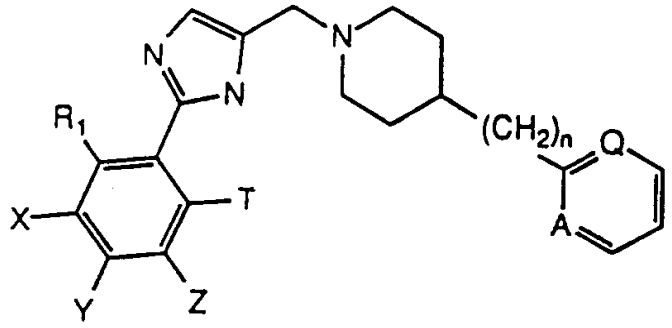


VII

其中

E 为 CH 或氮.

本发明也提供了具有结构式 VIII 的化合物:



VIII

其中:

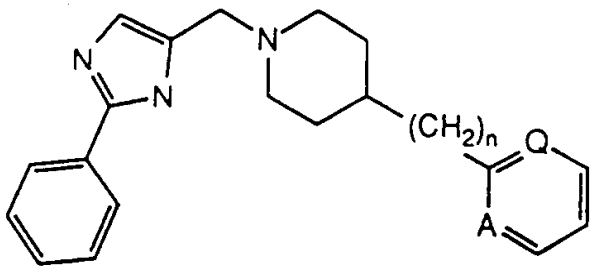
R_1 和 T 分别表示氢、卤素、低级烷基、或低级烷氧基;

X 、 Y 和 Z 分别表示氢、卤素、羟基、低级烷基、低级烷氧基, 或者 $-SO_2R_6$(其中 R_6 为低级烷基);

n 为 0 或 1; 并且

A 与 Q 相同或不同, 并且表示 CH 或氮.

本发明也提供了具有结构式 IX 的化合物:



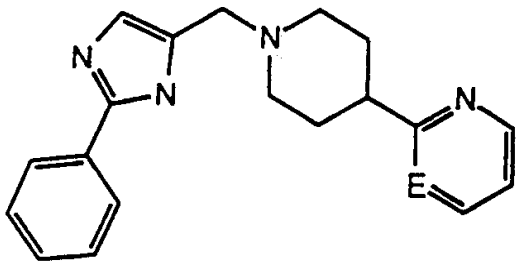
IX

其中

n 为 0 或 1; 并且

A 与 Q 相同或不同, 并且表示 CH 或氮.

本发明也提供了具有结构式 X 的化合物:

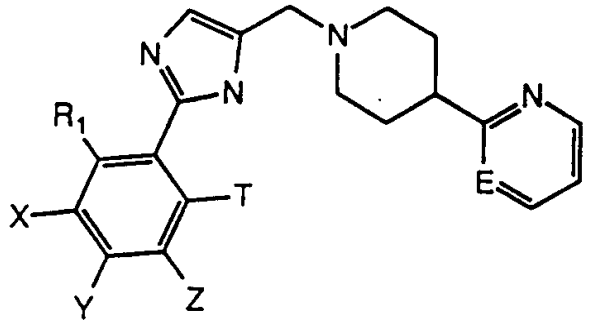


X

其中:

E 为 CH 或氮.

本发明还提供了具有结构式 XI 的化合物:



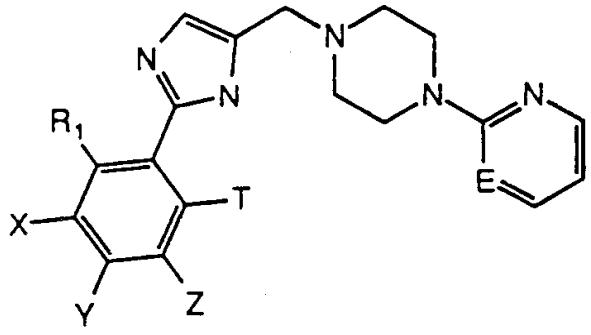
XI

其中:

R_1、T、X、Y 和 Z 分别表示氢或低级烷基; 并且

E 表示 CH 或氮.

本发明也提供了具有结构式 XII 的化合物:



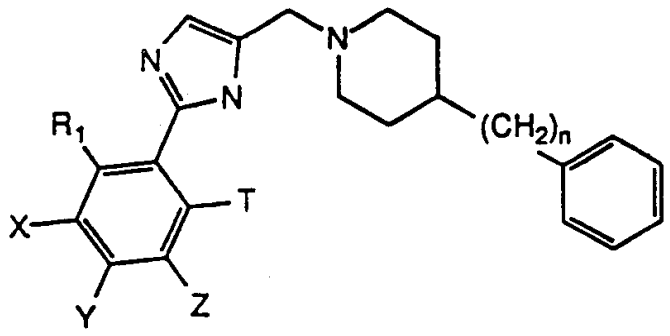
XII

其中:

R_1、T、X、Y 和 Z 分别表示氢或低级烷基; 并且

E 表示 CH 或氮.

本发明还提供具结构式 XIII 的化合物:



XIII

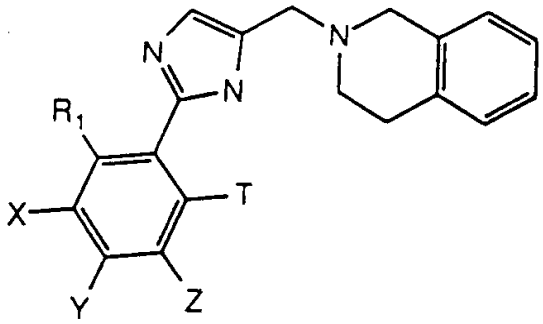
其中

R_1和 T 分别表示氢、卤素、羟基、低级烷基或低级烷氧基；并且

X、Y 和 Z 分别表示氢、卤素、羟基、低级烷基、低级烷氧基，或者 $-SO_2R_6$(其中 R_6 为低级烷基);

n 为 0 或 1 .

本发明还提供了具结构式 XIV 的化合物:



XIV

其中:

R_1和 T 分别表示氢、卤素、羟基、低级烷基或低级烷氧基；并且

X、Y 和 Z 分别表示氢、卤素、羟基、低级烷基、低级烷氧基，或者 $-SO_2R_6$(其中 R_6 为低级烷基).

无毒的药用盐包括一些酸的盐，这些酸如盐酸、磷酸、氢溴酸、硫酸、亚磺酸、甲酸、甲苯磺酸、氢碘酸和乙酸等．本领域的熟练技术人员将会认识到有多种无毒的药物可接受的加成盐.

本发明的代表性化合物，它们是由结构式 I 所包括，但不限于图 I 的化合物以及其药物可接受的盐类．本发明也包括结构式 I 的化合物的酰化的药物前体．本领域的熟练技术人员会认识到可用多种合成方法来制备结构式 I 所包括的化合物的药物可接受的加成盐及其酰化药物前体．

本发明中低级烷基来表示具有 1 － 6 个碳原子的直链或支链烷基，如甲基、乙基、丙基、异丙基、正丁基、仲丁基、叔丁基、戊基、2 － 戊基、异戊基、新戊基、己基、2 － 己基、3 － 己基和 3 － 甲基戊基．

本发明中低级烷氧基表示具有 1 － 6 个碳原子的直链或支链的烷氧基，如甲氧基、乙氧基、丙氧基、异丙氧基、正丁氧基、仲丁氧基、叔丁氧基、戊氧基、2 － 戊氧基、异戊氧基、新戊氧基、己氧基、2 － 己氧基、3 － 己氧基以及 3 － 甲基戊氧基．

本发明中卤素表示氟、溴、氯以及碘．

本发明的化合物在药学上的应用通过以下对与多巴胺受体亚型的亲合性的分析来说明．

对 D2 和 D3 受体结合活性的分析

从成年雄性斯普拉道来氏(Sprague Dowley)鼠切下纹状体组织，或者收获含有再结合产生的 D2 或 D3 受体的 BHK 293 细胞．在 40 ℃以及 pH 7.4 条件下，将样品用 100 倍体积[重量/体积(w/vol)]的 0.05 M Tris(三羟甲基氨基甲烷) HCl 缓冲液匀浆．再于 30,000 x g 离心样品，并再悬浮和再匀浆．再将样品如所述离心，并将最后的组织样品冰冻至使用．将组织(样品)以 1:20(wt/vol) 再悬浮于含 100 mM NaCl 的 0.05 M Tris HCl 缓冲液中．

在 48 ℃下温育，1.0 ml 的总的温育(物)中有 0.5 ml 组织样品、0.5 nM 3H － reclopride 以及待研究的化合物．非特异性结合被定义为是在 10^{-4} M 多巴胺的存在下所发现的结合；无进一步加成时，非特异性结合少于全部结合的 20 %．本专利的实施例的鼠纹状体匀浆物的结合特征见表 1．

表 1

化合物编号	IC_{50}(μM)
1	0.900
8	0.011
16	0.014
19	0.100

21	0.018
24	0.620
26	0.200

化合物编号与图 1 中所示的化合物相关.

化合物 8、16 和 21 是本发明的特别优选的实施方案，因为它们与多巴胺受体亚型结合的有效性.

对 D4 受体结合活性的分析

于磷酸盐缓冲盐水(PBS)中收获表达人多巴胺 D4 受体亚型的克隆细胞系，将细胞离心，并将沉淀丸于 - 80 ℃条件下保存直至用于结合分析. 将沉淀丸进行再悬浮，并将细胞于 4 ℃下，于 50 mM Tris pH 7.4 缓冲液中裂解，该缓冲液含有 120 mM NaCl、1 mM EDTA 和 5 mM $MgCl_2$. 在 4 ℃下于 48000x g 将匀浆液离心 10 分钟. 将将沉淀丸再悬浮于新的缓冲液并再进行离心. 当沉淀丸在新的缓冲液中再悬浮后，取出 100 μ l 的一份用于蛋白质测定. 如上所述离心余下的匀浆物，除去上清液，并于 4 ℃保存将沉淀丸直至需要时，届时恰好在使用之前用 50 mM Tris 缓冲液(pH 7.4)和 120 mM NaCl 再悬浮将沉淀丸至终浓度为 625 μ g/ml(250 μ g/样品). 在 0.1 nM[^{3}H] YM - 09151 - 2 的存在下、在 25 ℃温育 60 分钟. 以通过 Whatman GF/C 滤纸的快速过滤来终止温育，并用 2 × 4 ml 冰冷的 50 mM Tris(pH 7.4)和 120 mM NaCl 的洗液洗涤. 以 1 μ M 螺哌啶酮(spiptrone)来测定非特异性结合，并通过 LKB β - 计数器计数来测定放射活性. 以非线性最小二乘法抑制分析来测定结合系数，由此可以计算出每种试验化合物的抑制常数 Ki. 本发明的一些化合物的结合特征见实施例.

具有通式 I 的化合物可通过口服、局部给药、非肠道给药、吸入、喷雾或者经直肠给药，以含有常规无毒的药物可接受的载体、佐药和赋形剂的单位剂量制剂给药. 文中所用的“不经肠”一词包括皮下注射、静脉内注射、肌肉内注射、腹膜内注射或以灌注技术给药. 此外，还提供了由具通式 I 的化合物和一种药物可接受的载体组成的药物配方. 可以有一种或几种具有通式 I 的化合物，它们与一种或多种无毒的药物可接受的载体和/或稀释剂和/或佐药以及所需要的其它活性成分结合. 该含有通式 I 的化合物的药物组合物可以是以适合口服的形式，如片剂、锭剂、糖锭、含水的或含油的悬浮液、可分散的粉末或颗粒、乳剂、硬胶囊或软胶囊、或糖浆或酏剂.

可以根据生产药物组合物领域公知的任意方法来制备用于口服的药物组合物，为生产药学上式样美观和味道好的制剂，这些组合物可含有一种或多种选自于包括增甜剂、调味剂、着色剂和防腐剂的试剂。药片含有与适于生产药片的无毒的药物可接受的赋形剂混合的活性成分。这些赋形剂可以是，例如，惰性稀释剂(如碳酸钙、碳酸钠、乳糖、磷酸钙或磷酸钠)；成粒剂和崩解剂(如玉米淀粉或藻朊酸)；结合剂(如淀粉、明胶或阿拉伯树胶)，以及润滑剂(如硬脂酸镁、硬脂酸或滑石)。药片可以不包被，或者以公知的技术包被来延迟在胃肠道里的崩解和吸收，从而在更长时间内具有持续作用。例如，可以利用如甘油单硬脂酸酯或甘油二硬脂酸酯的时间延迟物质。

用于口服的剂型也可以是硬胶囊(其中，活性成分与一种惰性固体稀释剂如碳酸钙、磷酸钙或高岭土混合)或软胶囊(其中，活性成分与水或一种油性介质，如花生油、液体石蜡或橄榄油混合)。

含水的悬浮液含有与适合生产含水悬浮液的赋形剂相混合的活性物质。这类赋形剂有悬浮剂，如羧甲基纤维素钠、甲基纤维素、氢化丙基甲基纤维素、藻酸钠、聚乙烯吡咯烷酮、黄蓍胶和阿拉伯树胶；分散剂或润湿剂可以是天然产生的磷脂(如卵磷酯)，或烯化氧与脂肪酸的缩合产物(如聚氧乙烯硬脂酸酯)、或环氧乙烷与长链脂族醇的缩合产物(如十七烷基乙烯氧基十六醇)，或环氧乙烷与由脂肪酸和己糖醇衍生来的偏酯的缩合产物(如聚氧乙烯脱水山梨醇单油酸酯)，或环氧乙烷与衍生自脂肪酸和己糖醇的偏酯的缩合产物(如聚乙烯脱水山梨醇单油酸酯)。含水的悬浮液也可以含有一种或多种防腐剂(如乙基或对羟基苯甲酸正丙酯)、一种或多种着色剂、一种或多种调味剂、以及一种或多种增甜剂(如蔗糖或糖精)。

含油的悬浮液可以通过将活性成分悬浮于植物油(如花生油、橄榄油、芝麻油或椰子油)或矿物油(如液体石蜡)中制成。含油的悬浮液可以含有增稠剂(如蜂蜡、硬石蜡或鲸蜡醇)。可以加入以上所列出的增甜剂以及调味剂以制备味道好的口服制剂。可以通过加入抗氧化剂如(抗坏血酸)来保存这些组合物。

适宜于通过加水来制备含水悬浮液的可分散粉末和颗粒提供了与分散剂、润湿剂、悬浮剂以及一种或多种防腐剂混合的活性成分。合适的分散剂或润湿剂，以及悬浮剂已被以上已经提到的那些物质为例进行了说明。也可从存在其它的赋形剂，如增甜剂、调味剂和着色剂。

本发明的药物组合物也可以是以水包油型乳液的形式．油相可以是植物油(如橄榄油或花生油)、或矿物油(如液体石蜡)，或者这些油的混合物．适宜的乳化剂可以是天然存在的胶(如阿拉伯树胶或黄蓍胶)、天然存在的磷脂(如大豆卵磷脂、由脂肪酸和己糖醇衍生的酯或偏酯)、酐(如脱水山梨醇单油酸酯)，以及所述偏酯与环氧乙烷的缩合产物(如聚氧乙烯脱水山梨醇单油酸酯)．乳化剂也可以含有香化剂和调味剂．

糖浆和酏剂可以用增甜剂(如甘油、丙二醇、山梨醇或蔗糖)来配制．这些制剂也可以含有润药、防腐剂、调味剂和着色剂．该药物组合物也可以以无菌可注射的含水或含油悬浮液的形式．该悬浮液可以根据现有技术、采用以上提到的分散剂、润湿剂和悬浮剂来配制．该无菌的可注射的制剂也可以是在无毒的非肠道可接受的稀释剂或溶剂里的无菌可注射的溶液或悬浮液，如 1,3 - 丁二醇中的溶液．可用的载体和溶液中，可以使用的是水、林格氏溶液以及等渗氯化钠溶液．此外，无菌的不易挥发的油被常规用作溶剂或悬浮介质．为达到这一目的，可以使用任何刺激性小的不易挥发的油，包括合成的甘油单酯或甘油二酯．此外，在制备可注射药物时可用脂肪酸，如油酸．

具有通式 I 的化合物也可以以经直肠给药的药物栓剂形式来给药．这些组合物可以通过将药物与适宜的非刺激性赋形剂混合来制成，该赋形剂在常温时为固体，但在直肠温度下为液体，因此会在直肠中溶化来释放药物．类似的物质为可可油和聚乙二醇．

具有通式 I 的化合物可以在无菌介质中非肠道给药．根据所用的载体和浓度，可以将药物悬浮或溶解于载体中．有利的是，佐药，如局部麻醉剂、防腐剂和缓冲剂可溶于载体中．

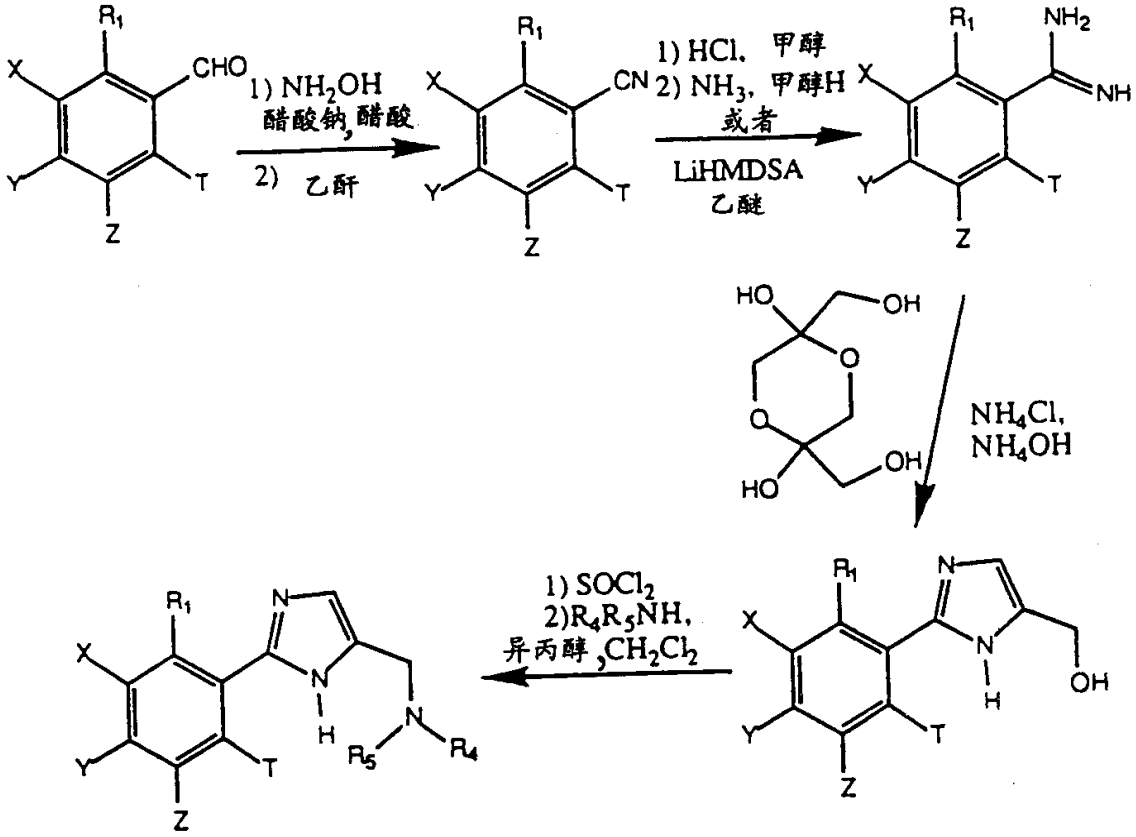
大约 0.1 mg 至大约 140 mg/公斤体重/天的指定剂量水平有助于治疗上述病症(大约 0.5 mg 至大约 7 g/患者/天)．与载体物质结合来制成单位剂量形式的活性成分的量可以根据要治疗的受体以及给药的特定方式来变化．

不过，要理解的是，用于任何个别患者的具体剂量水平将取决于多种因素，包括所用的具体的化合物的活性、(患者)年龄、体重、总的健康状况、性别、饮食、给药时间、给药途径、排泄频率、药物组合以及接受治疗的特定病症的严重性．

对制备本发明的化合物的说明见流程图 I．本领域的熟练技术人员会认识到起始物质可以改变，并且可以使用额外的步骤来制备本发明所包括的化

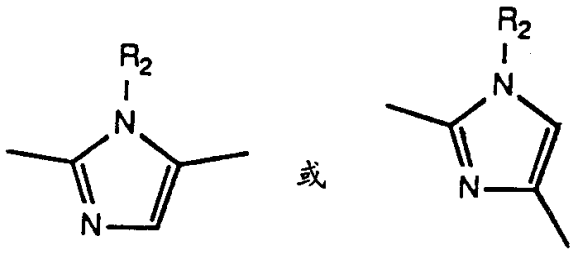
合物.

流程图 I



其中 R_1 和 T 相同或不同，并且表示氢、卤素、羟基、具有 1 - 6 个碳原子的直链或支链的低级烷基、或具有 1 - 6 个碳原子的直链或支链的低级烷氧基;

M 为



其中

R_2 为氢、或具有 1 - 6 个碳原子的直链或支链的低级烷基、或者 R_1 与 R_2 一起可表示 - $(CH_2)n_1$(其中 n_1 为 1 、 2 或 3);

X 为和 Z 相同或不同，并且表示氢、卤素、羟基、具有 1 - 6 个碳原子的直链或支链的低级烷基、具有 1 - 6 个碳原子的直链或支链的低级烷氧基、或者为 SO_2R_6(其中 R_6 为具有 1 - 6 个碳原子的直链或支链的低级烷基);

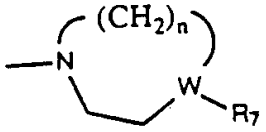
Y 为氢、卤素、氨基、或具有 1 - 6 个碳原子的直链或支链的低级烷基;

R_3 为氢、或具有 1 - 6 个碳原子的直链或支链的低级烷基，或者 R_3 和 R_4 一起可表示 - $(CH_2)n_2$ - (其中 n_2 为 3 或 4); 并且

R_4 和 R_5 为相同或不同，并且表示氢、具有 1 - 6 个碳原子的直链或支链的低级烷基、或苯烷基或吡啶烷基(其中烷基为具有 1 - 6 个碳原子的直链或支链的低级烷基);

R_2 与 R_5 一起可表示 - $(CH_2)n_3$ - ，其中 n_3 为 2 或 3 ; 或者

NR_4R_5 表示 2 - (1,2,3,4 - 四氢异喹啉基)，或被下述基(团)单取代或双取代的 2 - (1,2,3,4 - 四氢异喹啉基): 卤素、羟基、具有 1 - 6 个碳原子的直链或支链的低级烷基，或具有 1 - 6 个碳原子的直链或支链的烷氧基; 或者



其中

W 为 N 或 CH ;

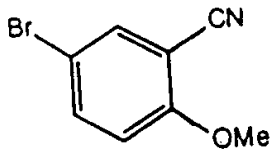
R_7 为氢、苯基、吡啶基或嘧啶基，被下述基(团)单取代或双取代的氢、苯基、吡啶基或嘧啶基: 卤素、羟基、具有 1 - 6 个碳原子的直链或支链低级烷基、或具有 1 - 6 个碳原子的直链或支链的低级烷氧基; 或者

W - R_7 为氧或硫; 并且

n 为 1 、 2 或 3 .

以下实施例用来说明本发明，这些实施例不应被理解为将本发明的范围或精神限制于其中所描述的具体方法和化合物.

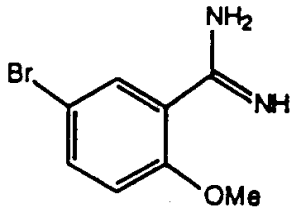
实施例 I



在 100 ℃和搅拌下加热 5 - 溴 - 邻甲氧基苯甲醛(6.45 g)、盐酸羟胺(2.2 g)、乙酸钠(4.1 g)和乙酸(20 ml)的混合物 1 小时. 加入乙酐(20 ml)，并将混合物回流 8 小时. 将反应混合物倾倒入冰水中，并通过细心加入 50 % 氢氧化钠来使混合物成为碱性的. 用醚萃取产物，在硫酸镁上干燥醚萃取物，并用真

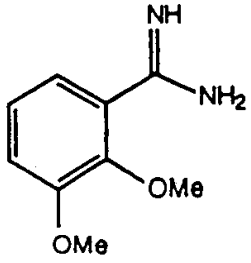
空除去溶剂．将剩余物从醚/己烷中结晶出来，得到 5 － 溴－ 2 － 甲氧基－苯基氰．

实施例 II



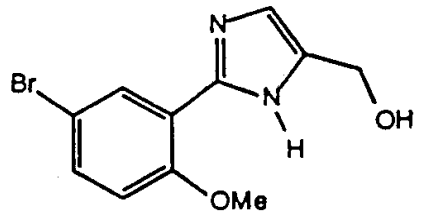
于室温下，用 HCl 气体饱和 5 － 溴－ 2 － 甲氧基－苯基氰(4.0 g)、3A 分子筛(5 g)和无水甲醇(60 ml)的混合物，并使其在室温下放置 24 小时．用真空除去溶剂，将剩余物溶于 75 ml 无水甲醇中，并于室温下用氨气饱和．然后在封闭的管中于 80 ℃下加热反应混合物 4 小时．用真空除去溶剂，用 3N HCl 稀释反应混合物，并用乙酸乙酯洗涤以除去未反应的腈．用 50 % NaOH 使水层呈碱性，并用 10 % 的溶于二氯乙烷中的甲醇萃取产物三次．在硫酸镁上干燥混合的有机萃取物，并用真空除去溶剂，得到呈玻璃状态固体 5 － 溴－ 2 － 甲氧基－苯甲脒．

实施例 III



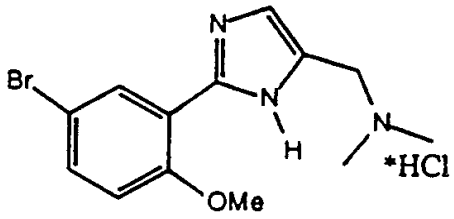
向干醚(150 ml)中的 1,1,1,3,3,3 － 六甲基硅氮烷(20 g)的溶液中加入己烷中的(5 ml)2.4 M 正丁基锂．于室温下 10 分钟后，加入一份 2, 3 － 二甲基苯基氰(16.3 g)，并将混合物在室温下保持 16 小时．将反应混合物倒入过量 3N HCl．分离水层，用 50 % NaOH 碱化，并用溶于氯乙烯的 10 % 甲醇萃取三次．在硫酸镁上干燥混合的有机萃取物，并用真空除去溶剂，得到呈玻璃状固体的 2, 3 － 二甲基－苯甲脒．

实施例 IV



于 90 ℃温度下，加热 5 - 溴 - 2 - 甲氧基 - 苯甲脒(1.5 g)、1,3 - 二羟基 - 丙酮二聚物(1.0 g)、氯化铵(1.3 g)、四氢呋喃(3 ml)和浓氨水(10 ml)3 小时。在冰上冷却反应混合物，收集沉淀的产物，从甲醇重结晶，得到呈黄色固体的 2 -(5 - 溴 - 2 - 甲氧基苯基) - 5 - 羟基甲基咪唑。

实施例 V



(化合物 1)

在 80 ℃下加热 2 -(5 - 溴 - 2 - 甲氧基苯基) - 5 - 羟甲基咪唑(500 mg)和亚硫酰氯(1.5 ml)小时。加入醚(15 ml)，收集得到的固体，并用醚洗涤。该固体以一份加入到二甲胺(3 ml)、异丙醇(15 ml)和二氯甲烷(30 ml)的混合物中，并将该混合物搅拌 20 分钟。用真空除去溶剂，将剩余物溶于 2N HCl 中，并用乙酸乙酯洗涤两次。用 50 % NaOH 使水层呈碱性，用二氯甲烷萃取产物。在硫酸镁上干燥萃取物，用真空除去溶剂，用乙醇的盐酸/醚处理剩余物，得到 2 -(5 - 溴 - 2 - 甲氧基苯基) - 4(5) - [(N,N - 二甲基) - 氨甲基] - 咪唑二氢氯化物(化合物 I)，熔点：242 - 243 ℃。

实施例 VI

以下化合物基本上是根据实施例 I - V 中所描述的方法来制备的：

(a) 2 - 苯基 - 4(5) - [(N,N - 二甲基)氨甲基] - 咪唑二氢氯化物(化合物 2)，熔点：259 - 260 ℃；

(b) 2 - 苯基 - 4(5) - (哌啶甲基) - 咪唑二氢氯化物(化合物 3)，熔点：245 - 247 ℃；

(c) 2 - 苯基 - 4(5) - [(N - 甲基 - N - 苄基)氨甲基] - 咪唑二氢氯化物(化合物 4)，熔点：239 - 240 ℃；

(d) 2 -(2 - 甲氧基苯基) - 4(5) - [(N,N - 二甲基)氨甲基] - 咪唑二氢

氯化物(化合物 5);

(e) 2 - (3 - 甲氧基苯基) - 4(5) - [(N - 甲基 - N - 苄基)氨甲基] - 咪唑二氢氯化物(化合物 6), 熔点 115 - 117 ℃;

(f) 2 - (2, 3 - 二甲氧基苯基) - 4(5) - [(N,N - 二甲基)氨甲基] - 咪唑二氢氯化物(化合物 7), 熔点: 20 - 221 ℃;

(g) 2 - (2,3 - 二甲氧基苯基) - 4(5) - [(N - 甲基 - N - 苯基)氨甲基] - 咪唑二氢氯化物(化合物 8), 熔点: 200 - 202 ℃;

(h) 2 - (3 - 甲氧基苯基) - 4(5) - [(N,N - 二乙基)氨甲基] - 咪唑二氢氯化物(化合物 9), 熔点: 213 - 214 ℃;

(i) 2 - (3 - 氟苯基) - 4(5) - [(N,N - 二甲基)氨甲基] - 咪唑二氢氯化物(化合物 10), 熔点: 211 - 214 ℃;

(j) 2 - (2 - 氟苯基) - 4(5) - [(N - 甲基 - N - 苄基)氨甲基] - 咪唑二氢氯化物(化合物 11), 熔点: 241 - 244 ℃;

(k) 2 - (3 - 甲基苯基) - 4(5) - [(N,N - 二甲基)氨甲基] - 咪唑二氢氯化物(化合物 12), 熔点: 231 - 234 ℃;

(l) 2 - (2 - 氟苯基) - 4(5) - [(N,N - 二甲基)氨甲基] - 咪唑二氢氯化物(化合物 13), 熔点: 246 - 247 ℃;

(m) 2 - (4 - 氟苯基) - 4(5) - [(N - 甲基 - N - 苄基)氨甲基] - 咪唑二氢氯化物(化合物 14), 熔点: 237 - 239 ℃;

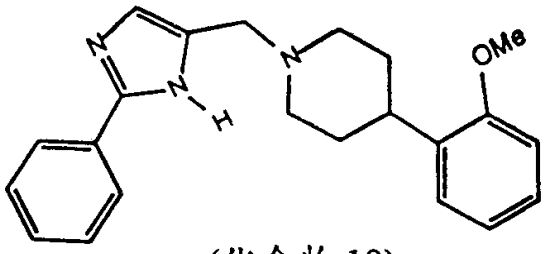
(n) 2 - (2 - 甲氧基苯基) - 4(5) - [(N - 甲基 - N - 苄基)氨甲基] - 咪唑二氢氯化物(化合物 15), 熔点: 239 - 241 ℃;

(o) 2 - (5 - 溴 - 2, 3 - 二甲氧基苯基) - 4(5) - [(N,N - 二甲基)氨甲基] - 咪唑二氢氯化物(化合物 16), 熔点: 194 - 194 ℃;

(p) 2 - (5 - 溴 - 2 - 甲氧基苯基) - 4(5) - [(N - 甲基 - N - 苄基)氨甲基] - 咪唑二氢氯化物(化合物 17), 熔点: 242 - 243 ℃;

(q) 2 - (5 - 溴 - 2, 3 - 二甲氧基苯基) - 4(5) - [(N - 甲基 - N - 苄基)氨甲基] - 咪唑二氢氯化物(化合物 18).

实施例 VII



(化合物 19)

在 80 ℃下，加热 2 - 苯基 - 5 - 羟甲基 - 咪唑(350 mg)和亚硫酰氯(1 ml)的混合物 1 小时．在真空中除去过量的亚硫酰氯，并将剩余物溶于 20 ml 二氯甲烷中．将该溶液加入到二氯甲烷(20ml)中的三乙胺(1 ml)和 1 - (2 - 甲氧基苯基) - 哌嗪(410 mg)的混合物中，并搅拌混合物 20 分钟．在真空中除去溶剂，将剩余物溶于 2N HCl，并用乙酸乙酯洗涤两次．用 50 % NaOH 使水层呈碱性，并用二氯甲烷萃取产物．在硫酸镁上干燥有机萃取物，在真空中除去溶剂，并从乙酸乙酯中结晶剩余物，得到 2 - 苯基 - 4(5) - [(4 - (2 - 甲氧基苯基) - 哌嗪 - 1 - 基) - 甲基] - 咪唑(化合物 19)，熔点： 105 - 107 ℃．

实施例 VIII

基本上依据实施例 VII 中所描述的方法来制备以下化合物:

(a) 2 - (4 - 氟苯基) - 4(5) - [(4 - (2 - 甲氧基苯基) - 哌嗪 - 1 - 基) - 甲基] - 咪唑(化合物 20)，熔点:95 - 97 ℃;

(b) 2 - (2, 3 - 二甲氧基苯基) - 4(5) - [(4 - (2 - 甲氧基苯基) - 哌嗪 - 1 - 基) - 甲基] - 咪唑二氢氯化物(化合物 21)，熔点： 217 - 218 ℃;

(c) 2 - (3 - 氟苯基) - 4(5) - [(4 - (2 - 甲氧基苯基) - 哌嗪 - 1 - 基) - 甲基] - 咪唑二氢氯化物(化合物 22)，熔点： 198 - 199 ℃;

(d) 2 - 苯基 - 4(5) - [(4 - (2 - 嘧啶基) - 哌嗪 - 1 - 基) - 甲基] - 咪唑二氢氯化物(化合物 23)，熔点： 246 - 248 ℃;

(e) 2 - 苯基 - 4(5) - [(4 - (2 - 吡啶基) - 哌嗪 - 1 - 基) - 甲基] - 咪唑二氢氯化物(化合物 24)，熔点： 176 - 177 ℃;

(f) 2 - 苯基 - 4(5) - [(4 - 苄基 - 哌啶 - 1 - 基) - 甲基] - 咪唑二氢氯化物(化合物 25)，熔点： 234 - 236 ℃;

(g) 2 - 苯基 - 4(5) - [(4 - 苯基 - 哌啶 - 1 - 基) - 甲基] - 咪唑二氢氯化物(化合物 26)，熔点： 238 - 240 ℃;

(h) 2 - 苯基 - 4(5) - [(1, 2, 3, 4 - 四氢异喹啉) - 2 - 基 - 甲基] - 咪唑二氢氯化物(化合物 27)。

实施例 IX

基本上依据实施例 I - VII 中描述的方法制备以下化合物:

(a) 2 - (2, 3 - 二甲氧基苯基) - 4(5) - [(1, 2, 3, 4 - 四氢异喹啉) - 2 - 基 - 甲基] - 咪唑二氢氯化物(化合物 28), 熔点: 205 - 207 ℃;

(b) 2 - (4 - 甲氧基苯基) - 4(5) - [(N - 甲基 - N - 苄基)氨甲基] - 咪唑二氢氯化物(化合物 29);

(c) 2 - (3, 4 - 二甲氧基苯基) - 4(5) - [(N - 甲基 - N - 苄基)氨甲基] - 咪唑二氢氯化物(化合物 30);

(d) 2 - (3 - 甲氧基苯基) - 4(5) - [(N - 甲基)氨甲基] - 咪唑二氢氯化物(化合物 31);

(e) 2 - (5 - 氯 - 2 - 甲氧基苯基) - 4(5) - [(N - 甲基 - N - 苄基)氨甲基] - 咪唑(化合物 32), 熔点: 88 - 89 ℃;

(f) 2 - (5 - 氯 - 2 - 甲氧基苯基) - 4(5) - [(N, N - 二甲基)氨甲基] - 咪唑二氢氯化物(化合物 33), 熔点: 231 - 233 ℃;

(g) 2 - (5 - 氯 - 2 - 甲氧基苯基) - 4(5) - [(N - 甲基)氨甲基] - 咪唑二氢氯化物(化合物 34), 熔点: 225 - 227 ℃;

(h) 2 - (5 - 氯 - 2 - 甲氧基苯基) - 4(5) - [(N - 苄基)氨甲基] - 咪唑二氢氯化物(化合物 35), 熔点: 184 - 186 ℃;

(i) 2 - (5 - 氯 - 2 - 苄氧基苯基) - 4(5) - [(N - 甲基 - N - 苄基)氨甲基] - 咪唑二氢氯化物(化合物 36), 熔点: 118 - 123 ℃;

(j) 2 - (2 - 苄氧基苯基) - 4(5) - [(N - 甲基 - N - 苄基)氨甲基] - 咪唑二氢氯化物(化合物 37), 熔点: 119 - 200 ℃;

(l) 2 - (3 - 乙基苯基) - 4(5) - [(N - 甲基 - N - 苄基)氨甲基] - 咪唑二氢氯化物(化合物 38), 熔点: 234 - 235 ℃;

(m) 2 - (5 - 氯 - 2 - 甲氧基苯基) - 4(5) - [(N - 甲基 - N - (4 - 氯苄基))氨甲基] - 咪唑二氢氯化物(化合物 39), 熔点: 186 - 188 ℃;

(n) 2 - (5 - 氯 - 2 - 羟苯基) - 4(5) - [(N - 甲基 - N - 苄基)氨甲基] - 咪唑二氢氯化物(化合物 40), 熔点: 227 - 228 ℃;

(o) 2 - (5 - 溴 - 2 - 苄氧基苯基) - 4(5) - [(N - 甲基 - N - 苄基)氨甲基] - 咪唑二氢氯化物(化合物 41);

(p) 2 - (5 - 乙基 - 2 - 甲氧基苯基) - 4(5) - [(N - 甲基 - N - 苄基)氨甲基] - 咪唑二氢氯化物(化合物 42), 熔点: 114 - 115 ℃;

(q) 2－(5－氯－2－甲氧基苯基)－4(5)－[(4－(2－甲氧基苯基)－哌嗪－1－基)－甲基]－咪唑二氢氯化物(化合物 43)，于 138－143 ℃下熔化；

(r) 2－(5－氯－2－甲氧基苯基)－4(5)－[(4－苯基－哌啶－1－基)－甲基]－咪唑二氢氯化物(化合物 44)，熔点：138－143 ℃；

(s) 2－(2,3－二甲氧基苯基)－4(5)－[(4－(2－甲氧基苯基)－哌啶－1－基)－甲基]－咪唑二氢氯化物(化合物 45)；

(t) 2－苯基－4(5)－[(4－(2－吡啶基)－哌啶－1－基)－甲基]－咪唑二氢氯化物(化合物 46)；

(u) 2－苯基－4(5)－[(4－苯基)－哌嗪－1－基)－甲基]－咪唑二氢氯化物(化合物 47).

实施例 X

受体结合活性(Ki, nM)

多巴胺受体

化合物编号	D_2	D_3	D_4
47	239	169	5
23	1033	8200	2.7
24	1029	123	0.85

实施例 XI

概述

在以下学习和记忆模型中对 2－苯基－4(5)－[(4－(2－嘧啶基)－哌嗪－1－基)－甲基]－咪唑二氢氯化物(化合物 23)和氯氮平的效果进行评价：跳台被动回避作业分析和改进的 Morris 水迷宫(作业)分析．把雄性 Sprague Dawley 几个独立的小鼠组在作业训练之前用化合物 23 或氯氮平进行预处理．在两个最高试验剂量(1.0 、 2.0 mg/kg)情况下，对照化合物氯氮平导致了被动回避作业中的学习缺陷，但未导致显著的记忆力缺陷．在试验剂量情况下，在水迷宫作业中氯氮平未产生任何缺陷．在跳台被动回避分析中，与赋形剂组相比，接受了 0.25 mg/kg 的化合物 23 的动物显示出明显的记忆力增强．同样，在改进的 Morris 水迷宫(分析)中，与赋形剂组相比，接受了 0.03 、0.25 和 1.0 mg/kg 剂量的化合物 23 的动物表现出作业记忆力显著增强．这些数据表明化合物 23 不损伤学习力，而是增强了动物的学习力．

方法

将体重 2000 - 300 克的非初次接受实验的雄性 Sprague Dawley rats (SASCO St. Louis)，分三组圈于控制温度和湿度的动物园中，并且给光周期为 12 小时光照/黑暗．动物可随意获得食物和水．

将化合物 23 溶于 50 % 聚乙二醇(PEG)，并在 0.03 - 1.0 mg/kg 剂量范围内给药．把氯氮平溶于 50 % PEG、并在 0.25 - 2 mg/kg 的剂量范围内给药．在两种学习作业的训练之前 5 分钟，静脉内给药两种药物．

装置:

跳台被动回避: 将一块 4(cm) × 7(cm)的跳台被动回避平台置于通电的灰色毛皮装饰的板的中央，后者被装在一个大的(45 × 45 × 45 cm)带有可关闭的盖子的白色透明的有机玻璃盒里．控制隔板的距离为 1.5 cm，并用导线将其连接到 BRS - LVE 型电击发生器/编码器上，后者被设定以提供 2 毫安的 6 秒的电击．用用户软件(Labview)和连接到计算机上的工业用接口模块(National Instruments)来自动控制 4 只被动回避盒．计时、电击的输送、以及训练中到跳台上的延迟时间和达到标准所需的试验次数都是由计算机来控制的．所有试验都是在 62 分贝(db)的白噪声的存在下进行．

改进的 Morris 水迷宫: 水迷宫装置由一个具有黑色内表面的圆形容器(直径为 120 cm，并且高度为 56 cm)组成．容器四周是外部的可见插入物，这些插入物包括一个有黑白方格的屏障、一个有黑白条纹的屏障、一个白色屏障和一个蓝色的栅栏．将容器装满水(18 - 20 ℃)到(水的)高度为 52 cm，并将容器分成四个象限(北、南、东和西)．将一个黑色的圆形有机玻璃平台(上部为黑色橡胶)放在水面下 1 cm 的东北象限中．被淹没的平台高 51 cm，直径为 9 cm．在 62 db 白噪声源的存在下以及微亮条件下进行训练和试验．

过程

1. 被动回避:

学习练习: 用氯氮平、化合物 23 或对照(赋形剂)(将动物)进行预处理后，把动物放置在平台上，平台会自动启动计时器．动物跳下平台时会自动受到足部电击．每次电击后，将动物移出盒子、放入动物笼中停留 1 分钟试验间的间隔，然后再放回平台．当动物在平台上停留 120 秒时停止练习．练习后立即将动物放回动物园里的它原来的笼子中．

记忆力测验: 在练习后大约 24 小时时进行测验，把未给药的动物放在

训练它们的盒子里的平台上，记录一次试验的跳下平台到没有电击的板上的延迟时间．动物被允许的下跳的最长时间为 120 秒．

2. 改进的 Morris 水迷宫:

学习练习: 作业分析中的学习练习包括 4 次或 6 次练习试验．在该作业分析中，四次试验方法检测药物增强认识力的效果，而六次试验方法检测药物导致的学习力缺陷．在水迷宫(作业分析)中，用四次试验方法来检验化合物 23，用六次试验方法来检验氯氮平．把动物放在容器内的平台上进行 20 次试验，这 20 次试验以 2 分钟的试验间的间隔隔开．伪随机地改变初始位置，但对于每一只动物，顺序是相同的．在 ITI(试验间的时间间隔)时将动物弄干并置于靠近热源(加热灯)处．测量每次试验的到达被淹没平台的延迟时间，并且一旦它们到达平台，允许它们在平台上停留 10 秒钟．由于平台刚好被淹没在水面以下，动物需要利用容器周围的外部的可见插入物(远端的插入物)来确定平台的位置．

记忆力练习: 在第二天，在一次试验中分别测试每一动物的记忆力．将所有动物放在“南”(象限)初始位置上，并记录要找到被淹没平台的延迟时间．

结果

被动回避: 在赋形剂组和用化合物 23 处理过的动物之间没有显著的学习(力)差别．在再次试验期间，接受了 0.25 mg/kg 剂量的化合物 23 的动物比(接受了)赋形剂(的)动物在平台上停留时间长得多．与赋形剂组相比，接受了 1.0 mg/kg 和 2.0 mg/kg 剂量的氯氮平的动物显示出在学习中有显著缺陷．而在用氯氮平处理过的动物与赋形剂组处理过的动物之间，记忆力没有显著差异．

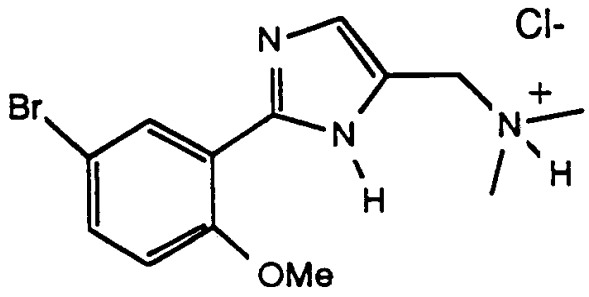
水迷宫: 第一次试验和再次试验的差异(在第二天要找到平台的延迟时间)揭示出在(给药)0.03 mg/kg、 0.25 mg/kg 以及 1.0 mg/kg 剂量的化合物 23 时，相对于对照组，记忆力显著改善．不过，在对接受了氯氮平的动物的第一次试验和再次试验之间，试验记分的差别表明没有显著差异．

这些结果表示化合物 23 改善了动物的记忆力．这些结果更进一步显示出化合物 23 也促进了哺乳类的学习力．因此，本发明的化合物有利于促进哺乳类的认识力，并可被用于增强哺乳类的认识力(尤其是学习力和记忆力)的各种方法中．

现已用完整、清晰、简洁和确切的术语对本发明以及制备和使用本发明的方式和方法进行了描述，以便使任何本领域熟练技术人员都能够制备和使用本发明．要理解的是以上描述了本发明的优选实施方案，而且可以在不偏离权利要求书中所陈述的本发明的精神和范围的情况下进行改进．本文结尾的权利要求书特别指出和明确说明了本发明要求保护的主题内容．

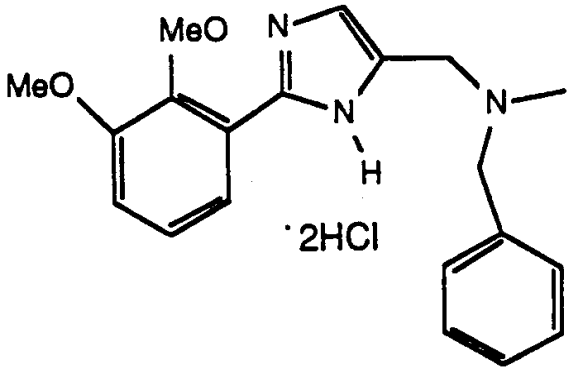
说　明　书　附　图

图 1A



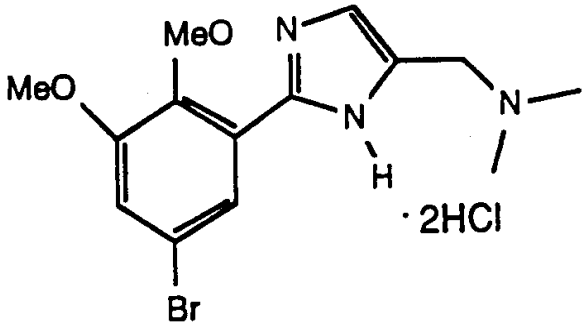
化合物 1

图 1B



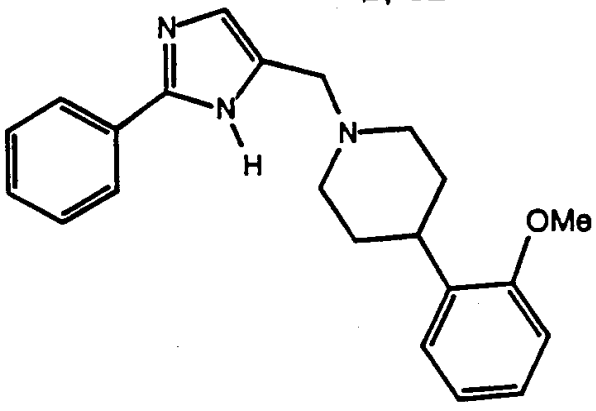
化合物 8

图 1C



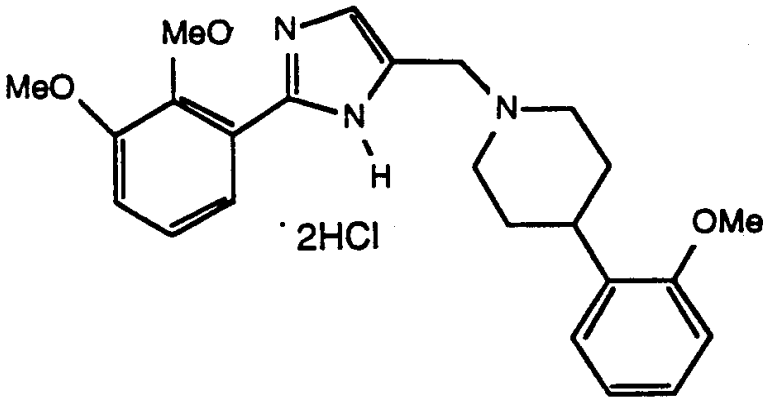
化合物 16

图 1D



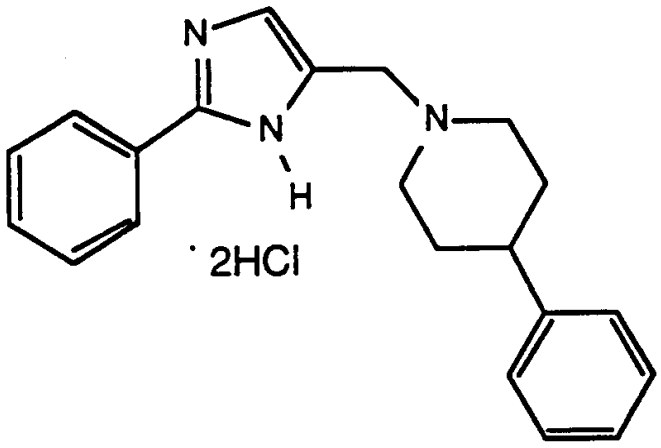
化合物 19

图 1E



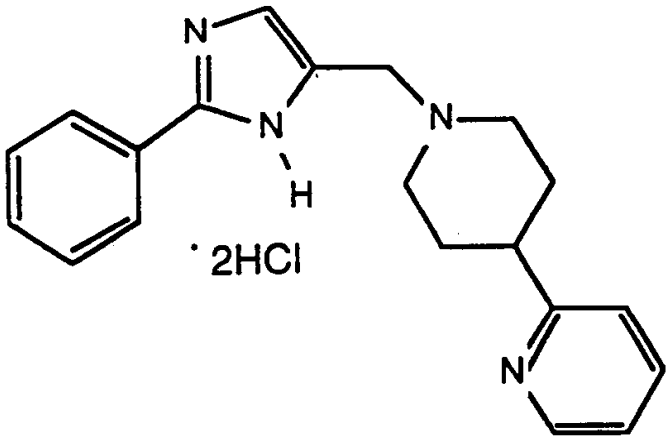
化合物 21

图 1F



化合物 26

图 1G



化合物 46