

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl⁷

C07D401/12

C07D405/14 C07D401/14

A61K 31/505



[12] 发明专利说明书

[21] ZL 专利号 97194516.0

[45] 授权公告日 2004 年 1 月 14 日

[11] 授权公告号 CN 1134431C

[22] 申请日 1997.5.2 [21] 申请号 97194516.0

[30] 优先权

[32] 1996. 5. 10 [33] EP [31] 96201283.7

[86] 国际申请 PCT/EP97/02506 1997.5.2

[87] 国际公布 WO97/43279 英 1997.11.20

[85] 进入国家阶段日期 1998.11.10

[71] 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·-P·R·M·A·波斯曼斯

C·J·罗维 G·R·E·范洛门

审查员 周胡斌

[74] 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司

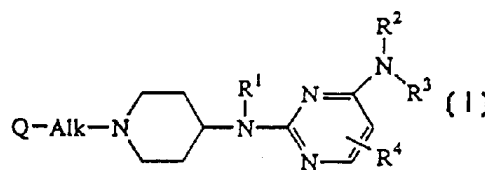
代理人 马崇德 谭明胜

权利要求书 4 页 说明书 21 页

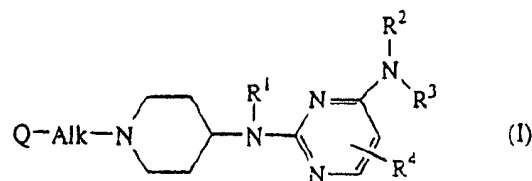
[54] 发明名称 作为多巴胺 D₄受体拮抗剂的 2,4-二氨基嘧啶衍生物

[57] 摘要

本发明涉及如下式化合物：其氧化物型、医药上可接受的酸加成盐及其立体化学异构体，其中 Alk 为 C₁₋₆烷二基或 C₃₋₆烯二基；R¹为氢或 C₁₋₄烷基；R²与 R³分别为氢、C₁₋₆烷基或 C₃₋₇环烷基；或 R²与 R³亦可与其所附接的氮原子形成吡咯烷、哌啶或全氢氮杂萘环；R⁴为氢或卤素；Q 为芳基、芳氧基、二(芳基)甲基或杂芳基；芳基为萘基或苯基，该萘基与苯基可视需要经取代；且杂芳基为喹啉基、异喹啉基、吡啶基、噻吩基、吡唑基、2,3-二氢-1,4-苯并二噁辛基、2,3-二氢-苯并咪喃基或苯并二氧戊环(苯并二氧杂环戊烯)基；该杂芳基可视需要经取代；还涉及其制法，含其的组合物，及其作为医药的用途；含有放射性同位素的式(I)化合物；标记多巴胺 D₄受体位置的方法；及使器官显影的方法。



1. 下式化合物或其 N-氧化物、可药用的酸加成盐或其立体化学异构体:



5 其中

Alk 为 C₁₋₆ 烷二基或 C₃₋₆ 烯二基;

R¹ 为氢或 C₁₋₄ 烷基;

R² 和 R³ 分别为氢、C₁₋₆ 烷基或 C₃₋₇ 环烷基; 或

10 R² 和 R³ 与其所连接的氮原子一起形成氮杂环丁烷、吡咯烷、哌啶或全氢氮杂萘环;

R⁴ 为氢或卤素;

Q 为芳基、芳氧基、二(芳基)甲基或杂芳基;

15 芳基为萘基或苯基, 该萘基和苯基可任选被一、二或三个选自下列的取代基取代: 卤素、羟基、C₁₋₄ 烷基、C₁₋₄ 烷氧基、C₁₋₄ 烷羰基、卤 C₁₋₄ 烷基、硝基、氨基、氰基与苯基; 及

杂芳基为喹啉基、异喹啉基、吡啶基、噻吩基、吲哚基、2, 3-二氢-1, 4-苯并二 辛基、2, 3-二氢-苯并咪唑基或苯并二氧戊环基; 该杂芳基可任选被一、二或三个选自下列的取代基取代: 卤素、羟基、C₁₋₄ 烷基、C₁₋₄ 烷氧基、C₁₋₄ 烷羰基、卤 C₁₋₄ 烷基及苯基。

20 2. 权利要求 1 的化合物, 其中 R⁴ 为氢。

3. 权利要求 1 的化合物, 其中 Alk 为直链 C₁₋₆ 烷二基且 Q 为任选取代的苯基、2-萘基、2-喹啉基、2, 3-二氢苯并咪唑-5-基或 5-苯并二氧戊环基。

25 4. 权利要求 1 至 3 中任一项的化合物, 其中 R¹ 为 C₁₋₄ 烷基, R² 为 C₁₋₆ 烷基或 C₃₋₇ 环烷基且 R³ 为氢, C₁₋₆ 烷基; 或 R² 和 R³ 与其所连接的氮原子共同形成吡咯烷环。

5. 权利要求 1 的化合物, 其中该化合物为:

N¹-环丙基-N²-甲基-N²-[1-(苯甲基)-4-哌啶基]-2,

4-嘧啶二胺;

N^2 -[1-(1,3-苯并间二氧杂环戊烯-5-基甲基)-4-哌啶基]- N^4 -乙基- N^2 -甲基-2,4-嘧啶二胺;

5 N^2 -[1-(1,3-苯并间二氧杂环戊烯-5-基甲基)-4-哌啶基]- N^4 -环丙基- N^2 -甲基-2,4-嘧啶二胺;

N^2 -[1-[(4-氟苯基)甲基]-4-哌啶基]- N^2, N^4, N^4 -三甲基-2,4-嘧啶二胺;

N^2 -[1-[(3-氟苯基)甲基]-4-哌啶基]- N^2, N^4, N^4 -三甲基-2,4-嘧啶二胺;

10 N^2, N^4, N^4 -三甲基- N^2 -[1-[[4-(三氟甲基)苯基]甲基]-4-哌啶基]-2,4-嘧啶二胺;

N^2, N^4, N^4 -三甲基- N^2 -[1-[(4-甲苯基)甲基]-4-哌啶基]-2,4-嘧啶二胺;

15 N^2, N^4, N^4 -三甲基- N^2 -[1-[(3-甲苯基)甲基]-4-哌啶基]-2,4-嘧啶二胺;

它们的立体化学异构体及可药用的加成盐。

6. 权利要求1的化合物,其具有至少一个为碘、溴或氟的放射性同位素的卤素,或具有至少一个 ^{11}C -原子或氚原子。

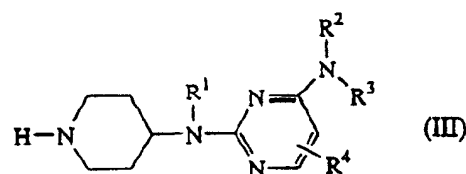
20 7. 一种药物组合物,其包含可药用的载体和作为活性成分的拮抗多巴胺 D_4 受体有效量的权利要求1至6中任一项的化合物。

8. 一种制备权利要求7的药物组合物的方法,其特征在于将可药用的载体与拮抗多巴胺 D_4 受体有效量的权利要求1至6中任一项的化合物均匀混合。

25 9. 权利要求1至5中任一项的化合物在制造治疗精神疾病药物中的用途。

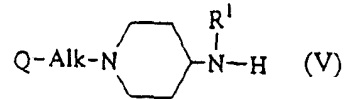
10. 一种制备权利要求1的化合物的方法,其特征在于:

a) 将下式中间体

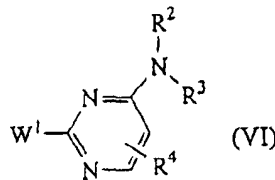


其中 R^1 、 R^2 、 R^3 和 R^4 同权利要求 1 中的定义，与式 Q-Alk-W (II) 中间体进行 N-烷化反应，其中 W 代表适当的反应性离去基团且 Alk 同权利要求 1 中的定义，该反应在反应惰性溶剂中于适当碱的存在下，且任选在碘化钾的存在下进行；

5 b) 将下式中间体

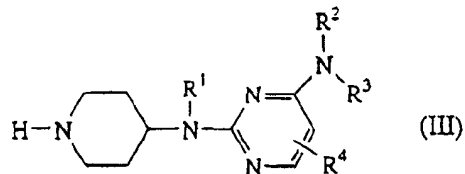


其中 Q、Alk 和 R^1 同权利要求 1 中的定义，与式 (VI) 中间体反应



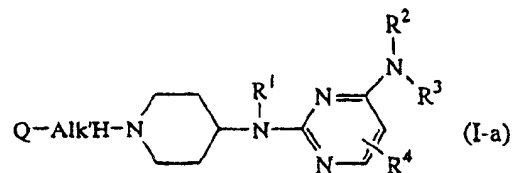
其中 R^2 、 R^3 和 R^4 同权利要求 1 中的定义，且 W^1 为合适的离去基团；

10 c) 将式 (III) 中间体用式 $Q-Alk'=O$ (IV) 的醛或酮进行还原性 N-烷化反应，



其中 R^1 、 R^2 、 R^3 和 R^4 同权利要求 1 中的定义，所述 $Q-Alk'=O$ 由 $Q-Alk'H_2$ 的同一个碳上二个氢原子被氧基置换衍生而成，该反应于反应惰

15 性溶剂中，于还原剂的存在下进行；形成式 (I-a) 化合物



其中 $Alk'H$ 与权利要求 1 所定义的 Alk 相同，但 Alk 通过带有至少一个氢原子的碳原子与哌啶环的氮原子相连接；

d) 使式 (I) 化合物互相转化，且若需要时，由式 (I) 化合物经

酸处理转化成治疗活性的无毒性酸加成盐，或反之，由其酸加成盐经碱处理转化成其游离碱；且若需要时，制备其立体化学异构体和/或 N-氧化物。

11. 一种体外标记多巴胺 D₁受体的方法，其包括下列步骤：

- 5
- a) 放射性标记权利要求 1 的化合物；
 - b) 将所述已放射性标记的化合物给与生物材料；和
 - c) 检测所述放射性标记化合物所发射的放射性。

12. 权利要求 1 - 6 中任一权项的化合物在制造使器官或组织显影的试剂中的用途。

10

作为多巴胺 D₄受体拮抗剂的 2,4-二氨基嘧啶衍生物

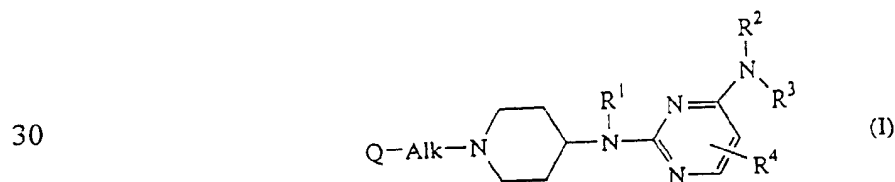
本发明涉及有关 2,4-二氨基嘧啶衍生物; 还涉及其制法, 含其的
5 组合物, 及其作为药物的用途。本发明化合物具有专一性多巴胺 D₄受体拮抗性, 且可特别适用作抗精神病剂, 尤其用于治疗及/或预防精神病, 如: 精神分裂症。此外, 本发明涉及有关含放射性同位素的式 (I) 化合物; 标记多巴胺 D₄受体位置的方法; 及使器官显影的方法。

通常已知多巴胺受体对动物体的许多生物化学功能很重要。例如:
10 改变此等受体的功能时, 不仅参与造成精神病的成因, 而且参与焦虑症、呕吐、运动功能、上瘾、睡眠、进食、学习、记忆、性行为、免疫反应的调节及血压等的成因。由于多巴胺受体控制许多药理过程, 其中有些过程迄今远未知晓, 因此对 D₄受体具有专一结合亲和性的化合物即可能对人体具有广泛的医疗效果。

15 EP - A - 0,379,806 (1990年8月1日公告) 揭示 N - [2 - [(4 - 哌啶基) 氨基] - 4 - 嘧啶基] 苯酰胺及一般性说明了 2 - [(4 - 哌啶基) 氨基] - 4 - (单或二(烷基) 氨基) 嘧啶衍生物, 均对动物的周边与中枢神经系统的神经性疾病具有医疗潜力。此外, WO 93/17017 (1993年9月2日公告) 一般性说明了 N - [1 - (2,3 - 二氢 - (1,4 - 苯并二噁辛或苯并呋喃基) - 2 - 基烷基) - 4 - 哌啶基] - 2,4 - 二氨基嘧啶衍生物, 其展现出 5 - HT₁ 等拮抗活性。

20 本发明的 2,4 - 二氨基嘧啶衍生物惊人地展现高度多巴胺 D₄受体结合亲和性。此外, 本化合物在人体内对多巴胺 D₄受体具有优先其他多巴胺受体的选择亲和性。本化合物对其他受体, 如, 例如: σ - 结合位置
25 亦展现不同亲和性。

本发明涉及有关下式化合物:



其 N-氧化物型、医药上可接受的酸加成盐，及立体化学异构体，其中

Alk 为 C₁₋₆ 烷二基或 C₃₋₆ 烯二基；

R¹ 为氢或 C₁₋₄ 烷基；

5 R² 和 R³ 分别为氢、C₁₋₆ 烷基或 C₃₋₇ 环烷基；或

R² 和 R³ 亦可与其所连接的氮原子一起形成氮杂环丁烷、吡咯烷、哌啶或全氢氮杂萘环；

R⁴ 为氢或卤素；

Q 为芳基、芳氧基、二(芳基)甲基或杂芳基；

10 芳基为萘基或苯基，该萘基与苯基可任选被一、二或三个选自下列的取代基取代：卤素、羟基、C₁₋₄ 烷基、C₁₋₄ 烷氧基、C₁₋₄ 烷羰基、卤 C₁₋₄ 烷基、硝基、氨基、氰基与苯基；及

15 杂芳基为喹啉基、异喹啉基、吡啶基、噻吩基、吡咯基、2, 3-二氢-1, 4-苯并二 辛基、2, 3-二氢-苯并咪唑基或苯并二氧戊环基；该杂芳基可任选被一、二或三个选自下列的取代基取代：卤素、羟基、C₁₋₄ 烷基、C₁₋₄ 烷氧基、C₁₋₄ 烷羰基、卤 C₁₋₄ 烷基及苯基。

上述定义及下文中所采用的卤素一般指氟、氯、溴与碘；C₁₋₄ 烷基指含 1 至 4 个碳原子的直链及分支链的饱和烃基，如，例如：甲基、乙基、丙基、丁基、1-甲基乙基、2-甲基丙基、2, 2-二甲基乙基，
20 等等；C₁₋₆ 烷基包括 C₁₋₄ 烷基及其含 5 或 6 个碳原子的更高碳数同系物，如，例如：戊基、2-甲基丁基、己基、2-甲基戊基，等等；C₁₋₆ 烷二基指含 1 至 6 个碳原子的二价直链与分支链的饱和烃基，如，例如：1, 1-甲烷二基、1, 2-乙烷二基、1, 3-丙烷二基、1, 4-丁烷二基、1, 5-戊烷二基、1, 6-己烷二基、1, 2-丙烷二基、2, 3-
25 -丁烷二基，等等；C₃₋₆ 烯二基指含一个双键与 3 至 6 个碳原子的二价直链与分支链烃基，如，例如：2-丙烯-1, 3-二基、3-丁烯-1, 4-二基、2-丁烯-1, 4-二基、2-戊烯-1, 5-二基、3-戊基-1, 5-二基、3-甲基-2-丁烯-1, 4-二基、3-己烯-1, 6-二基，等等；且该 C₃₋₆ 烯二基连接哌啶环的氮原子的碳最好为饱和；卤 C₁₋₄ 烷基指经多卤素取代的 C₁₋₄ 烷基，特别是经 1 至 6 个卤原子取代的 C₁₋₄ 烷基，更特别是二氟-或三氟甲基。

由 Q 代表的杂芳基可经由任何适当环碳或杂原子连接式 (I) 分子

的其余部分。因此，例如：当杂芳基为苯并二氧戊环基时，可为 2 - 苯并二氧戊环基、4 - 苯并二氧戊环基、5 - 苯并二氧戊环基、6 - 苯并二氧戊环基与 7 - 苯并二氧戊环基；当其为喹啉基时，可为 2 - 喹啉基、3 - 喹啉基、4 - 喹啉基、5 - 喹啉基、6 - 喹啉基、7 - 喹啉基与 8 - 喹啉基；当其为 2,3 - 二氢 - 苯并咪喃基时，可为 2,3 - 二氢 - 苯并咪喃 - 2 - 基、2,3 - 二氢 - 苯并咪喃 - 3 - 基、2,3 - 二氢 - 苯并咪喃 - 4 - 基、2,3 - 二氢 - 苯并咪喃 - 5 - 基、2,3 - 二氢 - 苯并咪喃 - 6 - 基与 2,3 - 二氢 - 苯并咪喃 - 7 - 基。

上述医药上可接受的酸加成盐包括式 (I) 化合物可形成的医药活性非毒性酸加成盐型。该盐类可由式 (I) 化合物的碱型经适当酸如：无机酸，例如：氢卤酸，例如：盐酸或氢溴酸、硫酸、硝酸、磷酸，等等酸类；或有机酸如，例如：乙酸、羟乙酸、丙酸、乳酸、丙酮酸、草酸、丙二酸、琥珀酸、马来酸、富马酸、苹果酸、酒石酸、柠檬酸、甲磺酸、乙磺酸、苯磺酸、对甲苯磺酸、环己胺磺酸、水杨酸、对氨基水杨酸、双羟萘酸，等等酸类处理得到。

上文所采用加成盐一词亦包括式 (I) 化合物及其盐可形成的溶剂化物。此等溶剂化物为例如：水合物、醇合物，等等。

式 (I) 化合物的 N - 氧化物型包括那些式 (I) 化合物中一个或数个氮原子氧化成所谓的 N - 氧化物。

上文及下文所采用“立体化学异构体”一词指式 (I) 化合物可能出现的所有可能异构体。除非另有说明或指示，否则化合物的化学式代表混合物，特别是所有可能出现的立体化学异构体的消旋混合物，该混合物包含基本分子结构的所有非对映异构体及对映异构体。式 (I) 化合物的立体化学异构体及此等型的混合物当然包括在式 (I) 内。

25 较佳者， R^1 为 C_{1-4} 烷基。

较佳者， R^2 为 C_{1-6} 烷基或 C_{3-7} 环烷基且 R^3 为氢或 C_{1-6} 烷基，或 R^2 与 R^3 与其所附接的氮原子共同形成吡咯烷环。

较佳者，Alk 为直链 C_{1-6} 烷二基或直链 C_{3-6} 烯二基，更特别是 Alk 为亚甲基、1,3 - 丙烷二基或 1,4 - 丁烷二基。适合者，芳基为 2 - 萘基、3 - 萘基、苯基或单或二取代的苯基。适合者，杂芳基为可视需要经取代的 2 - 喹啉基、3 - 吡啶基、4 - 吡啶基、2 - 噻吩基、3 - 吡啶基、2,3 - 二氢 - 1,4 - 苯并二噁辛 - 2 - 基、2,3 - 二氢苯并咪

喃-5-基或5-苯并二氧戊环基。

第一组特定化合物为那些式(I)中, Alk为直链C₁₋₆烷基且Q为可视需要经取代的苯基、2-萘基、2-喹啉基、2,3-二氢苯并呋喃-5-基或5-苯并二氧戊环基的化合物。

- 5 第二组特定化合物为那些式(I)中, R¹为C₁₋₄烷基; R²为C₁₋₆烷基或C₃₋₇环烷基且R³为氢、C₁₋₆烷基; 或R²与R³及其所附接的氮原子共同形成吡咯烷环的化合物。

有利的化合物为那些式(I)中R⁴为氢的化合物。

- 10 较佳化合物为那些特定化合物, 其中R¹为甲基; R²为甲基、乙基、丙基或环丙基且R³为氢、甲基或乙基; 或R²与R³及其所附接的氮原子可共同形成吡咯烷环; Alk为亚甲基, 且Q为可视需要经取代的苯基、2-萘基、2-喹啉基、2,3-二氢苯并呋喃-5-基或5-苯并二氧戊环基。

- 15 更佳化合物为那些较佳化合物, 其中R²为甲基、乙基或环丙基且R³为氢或甲基; 或R²与R³及其所附接的氮原子共同形成吡咯烷环。

最佳化合物为:

N⁴-环丙基-N²-甲基-N²-[1-(苯甲基)-4-哌啶基]-2,4-嘧啶二胺;

- 20 N²-[1-(1,3-苯并间二氧杂环戊烯-5-基甲基)-4-哌啶基]-N⁴-乙基-N²-甲基-2,4-嘧啶二胺;

N²-[1-(1,3-苯并间二氧杂环戊烯-5-基甲基)-4-哌啶基]-N⁴-环丙基-N²-甲基-2,4-嘧啶二胺;

N²-[1-[(4-氯苯基)甲基]-4-哌啶基]-N², N⁴, N⁴-三甲基-2,4-嘧啶二胺;

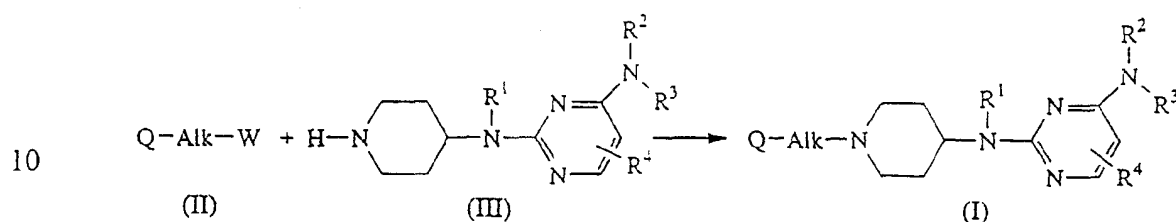
- 25 N²-[1-[(3-氟苯基)甲基]-4-哌啶基]-N², N⁴, N⁴-三甲基-2,4-嘧啶二胺;

N², N⁴, N⁴-三甲基-N²-[1-[[4-(三氟甲基)苯基]甲基]-4-哌啶基]-2,4-嘧啶二胺;

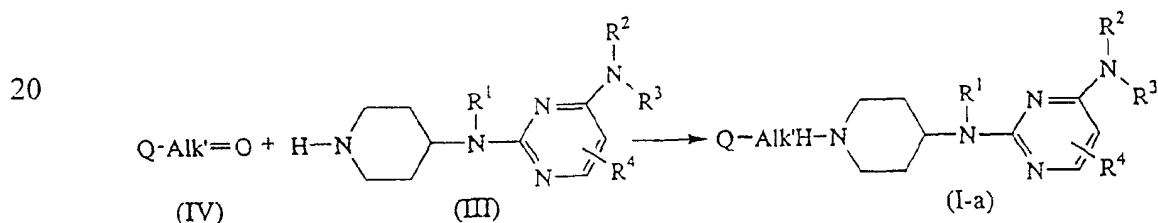
- 30 N², N⁴, N⁴-三甲基-N²-[1-[(4-甲苯基)甲基]-4-哌啶基]-2,4-嘧啶二胺;

N², N⁴, N⁴-三甲基-N²-[1-[(3-甲苯基)甲基]-4-哌啶基]-2,4-嘧啶二胺; 其立体化学异构体及医药上可接受的加成盐。

制备式 (I) 化合物时, 通常可由式 (III) 中间物与式 (II) 中间物进行 N-烷基化作用, 其中 W 代表适当的反应性脱离基, 如, 例如: 卤素。该反应可于反应惰性溶剂中, 如, 例如: 甲基异丁基酮、N,N-二甲基乙酰胺或 N,N-二甲基甲酰胺, 于合适碱如, 例如: 碳酸钠或三乙胺的存在下, 及视需要于碘化钾的存在下进行。可加以搅拌, 以加快反应速率。该反应宜在室温至回流温度的温度范围内方便地进行。

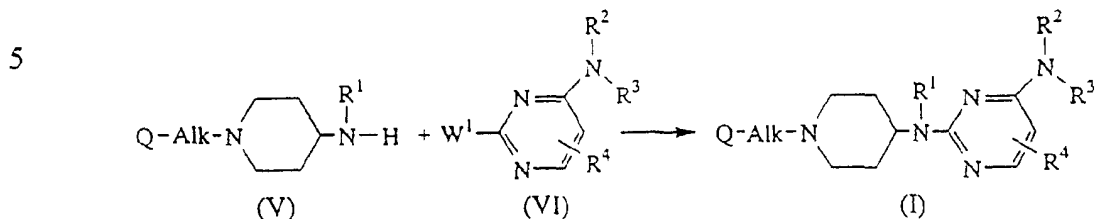


式 (I) 化合物, 其中 Alk 利用带有至少一个氢原子的碳原子附接哌啶环的氮, 该化合物由式 (I-a) 代表, 且所述 Alk 由 Alk'H 代表, 其制法可由式 (III) 中间物经式 Q-Alk'=O (IV) 的醛或酮进行还原性 N-烷基化作用, 该 Q-Alk'=O 由 Q-Alk'H₂ 的两个接在同一碳上的氢原子被氧基置换而衍生成。



该还原性 N-烷基化作用可于反应惰性溶剂如, 例如: 二氯甲烷、乙醇、甲苯、或其混合物中, 及于还原剂的存在下, 如, 氢硼化物, 例如: 氢硼化钠、氰基氢硼化钠、或三乙酰氧基氢硼化物的存在下进行。亦宜使用氢作为还原剂, 并结合使用合适催化剂, 如, 例如: 钨/碳或铂/碳。若使用氢作为还原剂时, 宜添加脱水剂至反应混合物中, 如, 例如: 叔丁醇铝。为了防止反应物及反应产物中某些官能基再发生不必要的氢化作用, 亦宜添加适当催化剂毒药至反应混合物中, 例如: 噻吩或喹啉-硫。为了加快反应速率, 温度可提高至室温与反应混合物的回流温度间, 且视需要可提高氢气的压力。

此外, 制备式 (I) 化合物时, 可由式 (V) 中间物与式 (VI) 中间物反应, 其中 W^1 为合适的脱离基, 如, 例如: 卤素, 其依相关领域已知的 N - 烷基化作用进行。



10 式 (I) 化合物亦可依相关领域已知转形反应, 转化成其他式 (I) 化合物。例如: 式 (I) 化合物, 其中 R^4 为氢, 该化合物由式 (I-b-1) 代表, 可转化成式 (I) 化合物, 其中 R^4 为卤原子, 该化合物由式 (I-b-2) 代表。例如: 由式 (I-b-1) 化合物与苄基三甲基氯化铵及碘氯化物, 或其官能类似物的混合物反应, 使碘原子引进式 (I-b-1) 化合物的
15 嘧啶环的 5 - 位置。或者, 由式 (I-b-1) 化合物与过氧化物及 I_2 的混合物反应, 即可将碘原子引进该化合物的嘧啶环的 5 - 位置。

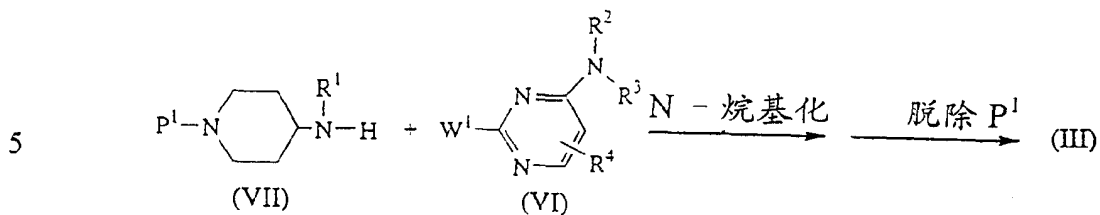
式 (I) 化合物亦可依相关领域已知用于转化三价氮成为其 N - 氧化物型的方法, 转化成相应的 N - 氧化物型。进行该 N - 氧化反应时, 通常可由式 (I) 起始物与适当有机或无机过氧化物反应。适当的无机
20 过氧化物包括例如: 过氧化氢、碱金属或碱土金属过氧化物, 例如: 过氧化钠、过氧化钾; 适当的有机过氧化物可包括过氧酸类如, 例如: 苯甲过氧酸或经卤素取代的苯甲过氧酸, 例如: 3 - 氯苯甲过氧酸、过氧
25 烷酸, 例如: 过氧乙酸、烷基过氧化氢, 例如: 叔丁基过氧化氢。合适溶剂为例如: 水、低碳数烷醇, 例如: 乙醇, 等, 烃类, 例如: 甲苯, 酮类, 例如: 2 - 丁酮, 卤化烃类, 例如: 二氯甲烷, 及此等溶剂的混合物。

起始物及有些中间物为已知化合物, 且可自商品取得, 或可根据相关领域已知的一般反应过程制备。例如: 式 (III) 中间物可根据 WO - 93/17017 所述方法制备。

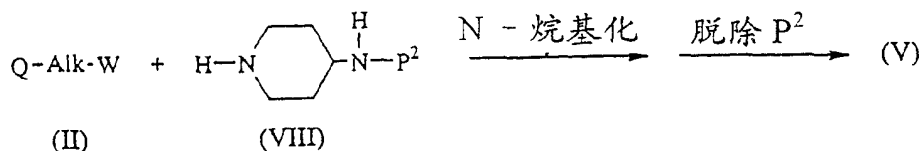
30 下文中说明数种前述的制法中所采用的中间物的制备方法。

制备式 (III) 中间物时, 可由式 (VII) 中间物, 其中 P^1 为保护基团, 如, 例如: 烷氧羰基, 与式 (VI) 中间物, 依相关领域已知的 N -

烷基化法反应，然后脱除 P¹。



10 制备式 (V) 化合物时，可由式 (VIII)，其中 P² 为合适的保护基团，如，例如：烷氧羰基，与式 (II) 中间物，依相关领域已知的 N-烷基化法反应，随后脱除 P²。



20 本发明中有些式 (I) 化合物及有些中间物含有至少一个不对称碳原子。该化合物与该中间物的纯立体化学异构体可采用相关领域已知的方法制得。例如：非对映异构体可利用物理方法分离，如：选择性结晶法或层析技术，例如：逆流式分布、液相层析法，等等类似方法。制备对映异构体时，可由消旋混合物先经合适解析剂如，例如：手性酸转化成非对映异构体盐或化合物的混合物；然后依物理方式分离该非对映异构体盐或化合物的混合物，例如：利用选择性结晶法或层析技术，例如：液相层析法，等等类似方法；最后由该分离的非对映异构体盐或化合物转化成相应的对映异构体。

25 另一种分离式 (I) 化合物与中间物的对映异构体的方法涉及液相层析法，特别是采用手性固定相的液相层析法。

30 式 (I) 化合物的纯立体化学异构体亦可由适当中间物与起始物的纯立体化学异构体形式制得，但其限制条件为该中间反应依立体专一性方式进行。式 (I) 化合物的纯及混合的立体化学异构体包括在本发明范围内。

式 (I) 化合物、其 N-氧化物、其医药上可接受的酸加成盐、及其立体化学异构体为强效的多巴胺 D₄ 受体拮抗剂，亦即其展现高度多巴

胺 D₄ 受体结合亲和性，因此可抑制内源性配位体，特别是多巴胺，与多巴胺 D₄ 受体的结合，此点已于下文说明的药理实例中证明。本发明化合物与多巴胺 D₄ 受体的结合的拮抗效果已于信号转导分析法中证实。

本化合物在所谓的“差示性强化试验低速率 72 秒”试验 (DRL - 72) 中展现有利活性，其是一种活体内试验，其中，投与高剂量时，大多数临床活性抗抑郁剂展现出活性。该试验中，仅当老鼠在二个杠杆端之间等候 72 秒整后，方可通过压一杠杆得到食物。本 D₄ 拮抗剂可更有效诱发老鼠此行为，未处理的老鼠则很难控制其压在其中一端的冲动，并很难调适至尽可能取得食物的适当时间点。此 DRL - 72 试验作为专一性 D₄ 拮抗剂 (如：本化合物) 的模型的使用更可由下列几点支持：(a) 曼奇 (Manki) 等人 (Journal of Affective Disorders 40 (1996), 7 - 13) 发现 D₄ 受体基因多形现象与情绪异常之间有显著关系，及 (b) 已知 D₄ 受体最集中于灵长类动物、人类及啮齿类的海马回、鼻内及脑皮质。

拮抗多巴胺 D₄ 受体的作用将会抑制或解除许多与该受体因活化，特别是过度活化所诱发的现象有关的症状。因此本化合物改变多巴胺调节的神经传导作用的能力使之得以应用于治疗及/或预防许多与其相关病变，如：睡眠异常、性异常、思想异常、讯息处理受损、精神病、情感性精神病、非器质性精神病、人格异常、精神情绪异常、传导与冲动异常、精神分裂症与情感分裂症、剧渴症、两极异常、焦虑狂燥、忧郁及相关疾病、胃肠疾病、肥胖、呕吐、CNS 的细菌感染如：脑膜炎、学习异常、记忆异常、帕金森氏症、抑郁症、由镇静剂引起的锥体外副作用、镇静性恶性症候群、下视丘垂体病变、充血性心脏衰竭、化学药物上瘾如：药瘾及酒瘾、血管与心血管病变、眼部病变、迟发性运动困难、杜莱德氏症候群 (Gilles Dela Tourette's Syndrome)、及其他痉挛、肌紧张不足、绝血、运动异常如：静坐不能、高血压及由免疫系统过度活化引起的疾病如：过敏及发炎。

本发明化合物对多巴胺 D₄ 受体比对其他多巴胺受体如，例如：多巴胺 D₂ 受体展现更显著的亲和性。此种在多巴胺 D₄ 受体拮抗活性与其他多巴胺受体活性之间的关系也可用于治疗及/或预防上述疾病。例如：凡妥 (Van Tol) 等人 (Nature 1991, 350, 610 - 614) 建议该等可选择性地与多巴胺 D₄ 受体交互作用，同时对多巴胺 D₂ 受体的影响较小的化

合物可能对抗精神病具有传统抗精神病剂相同的活性，同时较不会出现传统精神病剂的不期望的锥体外或神经内分泌副作用。因此本化合物特别适用为抗精神病剂，尤其用于治疗及/或预防精神病如：精神分裂症。

5 本发明化合物除了拮抗多巴胺 D₄ 受体的效力外，对其他受体如，例如： σ - 结合位置亦展现不同亲和性。

就本化合物于治疗及/或预防与多巴胺 D₄ 受体过度活化有关的病症，特别是治疗精神病如：精神分裂症的用处的观点而言，本发明提供一种治疗患此等疾病的温血动物的方法，该方法包括全身性投与多巴胺 D₄ 受体拮抗量的式 (I) 化合物、其 N - 氧化物或医药上可接受的酸加
10 成盐。

因此本发明亦有关作为医药用的如上述定义的式 (I) 化合物。此外，本发明亦有关以式 (I) 化合物制造治疗精神病的药物的用途。

本文所采用“多巴胺 D₄ 受体拮抗量”一词指足以抑制内因性配位体，特别是多巴胺与多巴胺 D₄ 受体结合的用量。治疗上述疾病的专家们应可
15 决定拮抗多巴胺 D₄ 受体的每日有效量在约 0.01 毫克/千克至约 10 毫克/千克体重，约 0.04 毫克/千克至约 4 毫克/千克体重更佳。化合物可每日投药 1 至 4 次。

为了减轻精神病如：精神分裂症的症状，且不会引起不要的副作用，根据本发明化合物的剂量的理想选择应使投药剂量实质上可有效地完全
20 阻断多巴胺 D₄ 受体，同时有利地占据多巴胺 D₂ 受体，不产生或产生极微的不要的锥体外或神经内分泌副作用。

若需要时，根据本发明化合物可与另一种抗精神病剂共同投药，例如：可经由下列一个或多个机制产生其效果的药剂：阻断多巴胺 D₂ 受体、
25 阻断 5 - HT₂ 受体、激发 5 - HT_{1A} 及拮抗 5 - HT₃。此等环境下，不需要相对提高副作用，如由强烈多巴胺 D₂ 受体阻断作用引起者，或可加强抗精神病效果，降低副作用来达到类似的抗精神病效果。若患者例如：已接受传统的抗精神分裂症药物治疗抗精神分裂症时，则可能需要这种共同投药方式。

为了投药，本化合物可调配成各种不同医药型式。为了制备本发明的医药组合物，由作为活性成分的拮抗多巴胺 D₄ 受体有效量的特定化合物（呈酸加成盐或其游离碱型）与医药上可接受的载体均匀混合，其可
30 呈各种不同剂型，依赖投药所需的制剂形式而定。此等医药组合物需呈

单位剂型，最好适合经口、经皮式、或非以肠式注射的剂型。例如：制备口服剂型组合物时，任何常用的医药介质均可使用，如，例如：水、甘醇、油、醇类、等等，可用于口服液制剂如，悬浮液、糖浆、酞剂、及溶液；或固体载体如：淀粉、糖、高岭土、润滑剂、结合剂、崩解剂，等等，用于散剂、丸剂、胶囊与锭剂。由于锭剂与胶囊投药方便，因此代表最方便的口服单位剂型，此时当然使用固体医药载体。用于非经肠式组合物的载体通常包括无菌水，其中除了其他成分外，至少应包含大部分例如：有助于溶解的物质。例如：可制成注射液，其中载体包括生理食盐溶液、葡萄糖溶液或生理食盐水与葡萄糖溶液的混合物。含式

5
10
15
20
25

(I) 化合物的注射液可于油中调配，供长期作用。适合此目的的油为例如：花生油、芝麻油、棉籽油、玉米油、大豆油、长链脂肪酸的合成甘油酯及此等油与其他油的混合物。亦可制备注射悬浮液，此时可使用适当液体载体、悬浮剂，等等。在适合皮下投药的组合物中，载体可视需要包含渗透加强剂及/或适当湿化剂，可视需要与少量的任何性质的合适添加物组合，该等添加物不会对皮肤造成任何显著不良效果。该等添加物可促进投药给皮肤及/或有助于制备所需组合物。此等组合物可依各种不同方式投药，例如：作为经皮式贴布，作为定点投药或作为软膏。式 (I) 化合物的酸加成盐由于比相应的游离碱型具有提高的水溶解度，因此更适合制备水性组合物。

20
25

调配上述医药组合物形成单位剂型尤其适合，以方便投药及统一剂量，本说明书及权利要求所采用的单位剂型指适合呈单位剂量的物理性分离单位，各单位含有经计算可产生所需疗效的预定量活性成分，与所需的医药载体组合。此等单位剂型实例为锭剂（包括有刻痕及包衣的锭剂）、胶囊、丸剂、粉末包、扁片、注射的溶液或悬浮液、茶匙量、汤匙量，等等，及其分开的多剂量包。

30

由于上述定义的式 (I) 化合物对多巴胺 D₄ 受体具有高度专一性，因此亦适用于标记或鉴定受体，特别是多巴胺 D₄ 受体。为了此目的，本发明化合物需要标识，特别是利用放射性同位素部分或完全置换分子中一个或多个原子。有利的标识化合物实例为具有至少一个为碘、溴或氟的放射性同位素的卤素的化合物；或那些具有至少一个 ¹¹C - 原子或氚原子的化合物。

一组特别化合物包括那些式 (I) 中 Q 为经放射性卤原子取代的芳

基或杂芳基的化合物, 或那些其中 R^4 为放射性卤原子的化合物。原则上, 含有卤原子的任何式 (I) 化合物均可经适当同位素置换卤原子而进行放射性标识。适合此目的合适卤素放射性同位素为放射性碘例如:

^{122}I 、 ^{123}I 、 ^{125}I 、 ^{131}I ; 放射性溴, 例如: ^{75}Br 、 ^{76}Br 、 ^{77}Br 与 ^{82}Br ,

5 及放射性氟, 例如: ^{18}F 。放射性卤原子的引进可利用适合交换反应或采用上述制备式 (I) 卤素衍生物的任何一种方法进行, 特别是, 利用式 (I-b-1) 化合物转化成式 (I-b-2) 化合物的反应。

较佳的标识化合物为那些式 (I) 中 Q 为经 ^{123}I 、 ^{125}I 、 ^{75}Br 、 ^{76}Br 、 ^{77}Br 或 ^{18}F 取代的芳基或杂芳基的化合物, 或其中 R^4 为 ^{123}I 、 ^{125}I 、 ^{75}Br 、 ^{76}Br 、 ^{77}Br 或 ^{18}F 的化合物。更佳者为那些式 (I) 中, R^4 为 ^{125}I 的化合物。

经放射性标识的式 (I) 化合物的另一种有利形式为以 ^{11}C - 原子取代碳原子, 或以氟原子取代氢原子。引进这种 ^{11}C - 原子时, 宜采用标识 ^{11}C 的烷化剂与式 (I) 中 R^1 、 R^2 及/或 R^3 为氢的化合物进行 N - 烷化作用。制备放射性标识氟的式 (I-a) 化合物时, 可由式 (III) 中间物与式 (IV) 中间物, 于 $^3\text{H}_2$ - 气体作为还原剂的存在下, 并用合适催化剂进行还原性 N - 烷化作用。那些含卤原子的式 (I) 化合物亦可适当地转化成放射性标识氟的式 (I) 化合物, 转化方法是于合适催化剂如, 例如: 钯/活性炭的存在下, 以 $^3\text{H}_2$ - 气体交换卤原子。

20 因此该放射性标识的式 (I) 化合物可用于在生物材料中专一标记多巴胺 D_4 受体位置的方法。该方法包括下列步骤: (a) 放射性标记式 (I) 化合物, (b) 对生物材料投与放射性标识的化合物, 及随后 (c) 侦测放射性标识的化合物发散的放射性。生物材料指每一种来自生物的材料。更特别是, 此名词指组织样本、血浆或体液, 亦指动物, 明确说是温血动物, 或动物之一部分, 如: 器官。

式 (I) 的放射性标识化合物亦适用为筛选剂, 供筛选试验化合物是否有能力占据或结合多巴胺 D_4 受体位置。试验化合物置换多巴胺 D_4 受体位置上的式 (I) 化合物的程度即表示试验化合物作为多巴胺 D_4 受体的促效剂、拮抗剂或混合促效剂/拮抗剂的能力。当用于活体内分析时, 30 由放射性标识的化合物含于适当组合物中投与动物, 采用显影技术, 如, 例如: 单光子发散断层摄影术 (SPECT) 或正子发散断层摄影术 (PET), 等等侦测该放射标识化合物的位置。依此方式即可侦测到体

内多巴胺 D₄ 受体位置的分布, 并可利用上述显影技术看出含多巴胺 D₄ 受体位置的器官, 如, 例如: 脑部。这种器官显影法通过投与放射性标识的式 (I) 化合物, 其与多巴胺 D₄ 受体位置结合, 并侦测放射性化合物发散的放射性, 此方法亦构成本发明的一部分。

5 下列实例说明但不限制本发明范围。

A. 中间物的制法

实例 A. 1

a) 取含 4 - (甲氨基) - 1 - 哌啶羧酸乙酯 (111.75 克) 与 2 - 氯 - N,N - 二甲基 - 4 - 嘧啶胺 (47.3 克) 的混合物于油浴中, 于 120
10 °C 下搅拌加热 22 小时。反应混合物冷却, 产物溶于三氯甲烷 (500 毫升) 中。加水 (300 毫升), 分层。有机相以水 (200 毫升) 洗涤, 干燥, 过滤及蒸发。残质于石油醚中研磨即固化。滤出产物, 自二异丙醚 (390 毫升) 中结晶, 冷却至 0 °C 后, 滤出产物, 干燥, 产生 55.5 克 (59.7 %) 4 - [[4 - 二甲氨基 - 2 - 嘧啶基]甲氨基] - 1 - 哌啶羧酸乙酯 (中间物
15 1)。

b) 取含中间物 1 (52.5 克)、氢氧化钾 (95.4 克) 与 2 - 丙醇 (950 毫升) 的混合物搅拌及回流 18 小时。反应混合物蒸发及加水 (900 毫升) 至残质中。全部于沸水浴中搅拌 30 分钟, 连续蒸发至排除所有微量 2 - 丙醇为止。冷却后, 以二氯甲烷 (270 毫升) 萃取产物 2 次。合并的萃
20 取液以 280 份二异丙醚 (390 毫升) 洗涤。冷却至 0 °C 后, 滤出产物, 及干燥, 产生 29 克 (72.5 %) N², N⁴, N⁴ - 三甲基 - N² - (4 - 哌啶基) - 2, 4 - 嘧啶二胺 (中间物 2)。

依类似方式制备:

N⁴ - 乙基 - N² - 甲基 - N² - (4 - 哌啶基) - 2, 4 - 嘧啶二胺 (中
25 间物 3);

N⁴ - 环丙基 - N² - 甲基 - N² - (4 - 哌啶基) - 2, 4 - 嘧啶二胺 (中间物 4);

N - 甲基 - N - (4 - 哌啶基) - 4 - (1 - 吡咯烷基) - 2 - 嘧啶二胺 (中间物 5);

30 N², N⁴ - 二甲基 - N² - (4 - 哌啶基) - 2, 4 - 嘧啶二胺 (中间物 6);

N² - 丁基 - N⁴, N⁴ - 二甲基 - N² - (4 - 哌啶基) - 2, 4 - 嘧啶二

胺 (中间物 7) ;

N^4, N^4 - 二甲基 - N^2 - 甲基 - N^2 - (4 - 哌啶基) - 2,4 - 嘧啶二胺 (中间物 8) ;

5 N^2 - 甲基 - N^2 - (4 - 哌啶基) - N^4, N^4 - 二丙基 - 2,4 - 嘧啶二胺 (中间物 9) ;

N^2 - 乙基 - N^4, N^4 - 二甲基 - N^2 - (4 - 哌啶基) - 2,4 - 嘧啶二胺 (中间物 10) ;

N^4, N^4 - 二甲基 - N^2 - (4 - 哌啶基) - 2,4 - 嘧啶二胺 (中间物 11) ;

10 N^2 - 甲基 - N^2 - (4 - 哌啶基) - 2,4 - 嘧啶二胺 (中间物 12) ;

N^4 - 丁基 - N^2 - 甲基 - N^2 - (4 - 哌啶基) - 2,4 - 嘧啶二胺 (中间物 13) ; 及

N^2 - 甲基 - N^4 - (1 - 甲基乙基) - N^2 - (4 - 哌啶基) - 2,4 - 嘧啶二胺 (中间物 14) 。

15 实例 A. 2

取含中间物 (7) (6.8 克) 的 2 - 丙醇 (32 毫升) 溶液经浓硝酸酸化。滤出结晶产物, 干燥, 产生 7 克 (70.7 %) N^2 - 丁基 - N^4, N^4 - 二甲基 - N^2 - (4 - 哌啶基) - 2,4 - 嘧啶二胺二硝酸盐 (中间物 15; m. p. 168.6 °C) 。

20 依类似方法, 制备中间物 (8) 与 (9) 的二硝酸盐。

B. 终化合物的制法

实例 B. 1

25 取含溴甲基苯 (0.06 克)、中间物 3 (0.100 克) 及碳酸钠 (0.100 克) 的 4 - 甲基 - 2 - 戊酮 (2 毫升) 混合物于 60 °C 下搅拌一夜。混合物过滤, 以 CH_2Cl_2 稀释, 直到总体积达 15 毫升为止, 然后经硅胶进行高效液相层析 (溶离液: A = CH_2Cl_2 , B = CH_2Cl_2/CH_3OH 90 : 10; 以 20 分钟, 由 100 % A 至 100 % B; 125 毫升/分钟)。收集所需溶离液, 蒸发溶剂, 产生 0.03 克 N^4 - 乙基 - N^2 - 甲基 - N^2 - [1 - (苯甲基) - 4 - 哌啶基] - 2,4 - 嘧啶二胺 (化合物 6) 。

30 实例 B. 2

采用实例 B. 1 所述的相同制程, 但 4 - 甲基 - 2 - 戊酮改由 N, N - 二甲基甲酰胺替代, 由中间物 2 与 1 - (2 - 氯乙基) - 3 - 甲氧苯反

应, 形成 $N^2 - [1 - [2 - (3 - \text{甲氧苯氧基}) \text{乙基}] - 4 - \text{哌啶基}] - N^2, N^4, N^4 - \text{三甲基} - 2, 4 - \text{哌啶二胺}$ (化合物 26, m.p.104.8 °C)。

实例 B. 3

采用实例 B. 1 所述的相同制程, 添加少量碘化钾至反应混合物中, 由中间体 2 与 1, 1' - (4 - 氯亚丁基) 双 [4 - 氟苯] 反应, 形成 $N^2 - [1 - [4, 4 - \text{双}(4 - \text{氟苯基}) \text{丁基}] - 4 - \text{哌啶基}] - N^2, N^4, N^4 - \text{三甲基} - 2, 4 - \text{哌啶二胺}$ (化合物 44, m.p.106.3 °C)。

实例 B. 4

取含氯甲苯 (1.9 克)、中间物 2 (3 克) 与三乙胺 (2.62 克) 的 $N, N - \text{二甲基乙酰胺}$ (55 毫升) 混合物于 75 °C 下搅拌 2 小时。反应混合物倒至冰水中, 以甲苯萃取。分离的有机层以水洗涤 3 次, 脱水, 过滤及蒸发溶剂。残质溶于沸石油醚中, 以活性炭处理。混合物趁热经白色硅藻土过滤, 滤液浓缩。浓缩物于冰浴上冷却, 滤出所产生的沉淀物, 干燥, 产生 2.3 克 (54.4 %) $N^2, N^4, N^4 - \text{三甲基} - N^2 - [1 - (\text{苯甲基}) - 4 - \text{哌啶基}] - 2, 4 - \text{哌啶二胺}$ (化合物 8)。

实例 B. 5

取含中间物 4 (4.9 克) 与 1, 3 - 苯并间二氧杂环戊烯 - 5 - 醛 (3 克) 的甲醇 (250 毫升) 混合物于 50 °C 下, 使用铂/活性炭 (2 克) 为催化剂, 于噻吩 (4 %; 1 毫升) 的存在下进行氢化。吸收 H_2 后, 经白色硅藻土滤出催化剂, 蒸发滤液。残质经硅胶管柱层析 (分离液: CH_2Cl_2 / CH_3OH 90/10)。收集纯分离份, 蒸发溶剂。残质溶于甲醇中, 转化成乙二酸盐 (1:2)。滤出沉淀物, 干燥, 产生 7.43 克 (66.2 %) $N^2 - [1 - (1, 3 - \text{苯并间二氧杂环戊烯} - 5 - \text{基甲基}) - 4 - \text{哌啶基}] - N^4 - \text{环丙基} - N^2 - \text{甲基} - 2, 4 - \text{哌啶二胺乙二酸盐}$ (1:2) (化合物 67)。

实例 B. 6

取含 1 - (2 - 苯乙基) - 4 - 哌啶胺 (8.17 克) 与 2 - 氯 - $N, N - \text{二甲基} - 4 - \text{哌啶胺}$ (6.3 克) 的混合物于 120 °C 下搅拌 20 小时。反应混合物加水稀释, 以 CH_2Cl_2 萃取。有机层以水洗涤, 干燥, 过滤, 及蒸发溶剂。残质经硅胶管柱层析纯化 (分离液: $CH_2Cl_2 / CH_3OH(NH_3)$ 96/4)。收集纯分离份, 蒸发溶剂, 残质自 CH_3CN 中结晶。滤出沉淀, 干燥, 产生 3.69 克 (28.4 %) $N^4, N^4 - \text{二甲基} - N^2 - [1 - (2 - \text{苯$

乙基) - 4 - 哌啶基] - 2, 4 - 嘧啶二胺 (化合物 11) 。

实例 B. 7

取含化合物 67 (0.005 摩尔) 与碳酸钙 (0.0065 摩尔) 的 CH_2Cl_2 (25 摩尔) 与甲醇 (10 毫升) 混合物于室温下搅拌。于室温下滴加含
5 苄基三甲铵二氯碘酸盐 (0.005 摩尔) 的 CH_2Cl_2 (5 毫升) 与甲醇 (5 毫升) 溶液。反应混合物于室温下搅拌 30 分钟后, 以水洗涤。分离有机层, 脱水, 过滤, 及蒸发溶剂, 残质经硅胶管柱层析纯化(溶离液: CH_2Cl_2 / CH_3OH 95/5)。收集纯溶离份, 蒸发溶剂。残质 (1.6 克) 溶于乙醇, 以 (E) - 2 - 丁烯二酸转化成 (E) - 丁烯二酸盐 (3:2)。滤出沉
10 淀, 干燥, 产生 1.28 克 (41.1 %) N^2 - [1 - (1, 3 - 苯并间二氧杂环戊烯 - 5 - 基甲基) - 4 - 哌啶基] - N^4 - 环丙基 - N^2 - 甲基 - 5 - 碘 - 2, 4 - 嘧啶二胺。 (E) - 2 - 丁烯二酸盐 (2:3) 水合物 (1:1) (化合物 88) 。

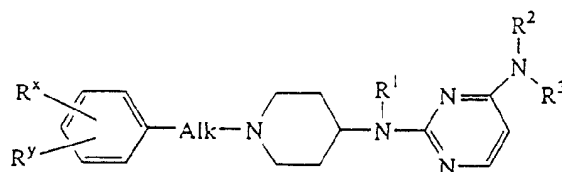
实例 B. 8

15 取含化合物 67 (1.6 毫克)、乙酸 (0.5 毫升; 100 %)、 I^{125} (100 微居里) 与 H_2O_2 (0.1 毫升) 的混合物于室温下搅拌。以亚硫酸钠溶液 (1.8 毫升; 1M) 中止反应, 产生 N^2 - [1 - (1, 3 - 苯并间二氧杂环戊烯 - 5 - 基甲基) - 4 - 嘧啶基] - N^4 - 环丙基 - N^2 - 甲基 - 5 - 碘 - ^{125}I - 2, 4 - 嘧啶二胺 (化合物 89) 。

20 表 1 至 5 示出根据上述实例之一制备的式 (I) 化合物。

表 1

5

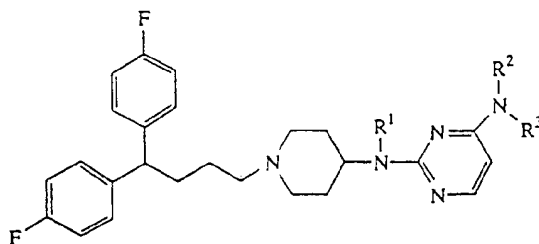


化合物号	实施例号	R ^x	R ^y	Alk	R ¹	R ²	R ³	物理数据
1	B.1	H	H	(CH ₂) ₄	CH ₃	CH ₃	CH ₃	-
2	B.1	H	H	(CH ₂) ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₃	-
3	B.1	H	H	CH(CH ₃) ₂	CH ₃	CH ₃	CH ₃	-
4	B.1	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₃ CH ₃	CH ₃	CH ₃	-
5	B.1	H	H	CH ₂	CH ₃	环丙基	H	-
6	B.1	H	H	CH ₂	CH ₃	CH ₂ CH ₃	H	-
7	B.3	H	H	CH=CHCH ₂	CH ₃	CH ₃	CH ₃	(E)-2-丁烯二酸盐/H ₂ O
8	B.4	H	H	CH ₂	CH ₃	CH ₃	CH ₃	-
9	B.5	H	H	CH ₂	CH ₃	CH ₂ CH ₃	CH ₂ CH ₃	-
10	B.5	H	H	CH ₂	CH ₃	CH ₃	H	-
11	B.6	H	H	(CH ₂) ₂	H	CH ₃	CH ₃	-
12	B.5	H	3-CH ₃	CH ₂	CH ₃	CH ₃	CH ₃	-
13	B.1	H	4-苯基	CH ₂	CH ₃	CH ₃	CH ₃	-
14	B.1	H	2-Cl	CH ₂	CH ₃	CH ₃	CH ₃	-

化合物号	实施例号	R ^x	R ^y	Alk	R ¹	R ²	R ³	物理数据
16	B.1	H	2-F	CH ₂	CH ₃	CH ₃	CH ₃	-
17	B.1	H	3-F	CH ₂	CH ₃	CH ₃	CH ₃	-
18	B.1	H	3-CF ₃	CH ₂	CH ₃	CH ₃	CH ₃	-
19	B.1	H	4-NO ₂	CH ₂	CH ₃	CH ₃	CH ₃	-
20	B.1	H	4-Cl	CH ₂	CH ₃	CH ₃	CH ₃	-
21	B.1	H	3-OCH ₃	CH ₂	CH ₃	CH ₃	CH ₃	-
22	B.1	H	4-OCH ₃	CH ₂	CH ₃	CH ₃	CH ₃	-
23	B.1	H	3-Cl	CH ₂	CH ₃	CH ₃	CH ₃	-
24	B.1	H	4-F	CH ₂	CH ₃	CH ₃	CH ₃	-
25	B.2	H	2-OCH ₃	CH ₂	CH ₃	CH ₃	CH ₃	mp. 168.4°C/ .2(COOH) ₂
26	B.2	H	3-OCH ₃	CH ₂	CH ₃	CH ₃	CH ₃	mp. 104.8°C
27	B.4	H	4-Cl	CH ₂	CH ₃	CH ₃	CH ₃	-
28	B.5	H	2-CH ₃	CH ₂	CH ₃	CH ₃	CH ₃	-
29	B.5	H	4-CH ₃	CH ₂	CH ₃	CH ₃	CH ₃	-
30	B.5	H	2-CF ₃	CH ₂	CH ₃	CH ₃	CH ₃	-
31	B.5	H	4-CF ₃	CH ₂	CH ₃	CH ₃	CH ₃	-
32	B.5	H	2-OCH ₃	CH ₂	CH ₃	CH ₃	CH ₃	-
33	B.5	H	4-OH	CH ₂	CH ₃	CH ₃	CH ₃	-
34	B.5	H	4-CH(CH ₃) ₂	CH ₂	CH ₃	CH ₃	CH ₃	-
35	B.1	2-CH ₃	5-CH ₃	CH ₂	CH ₃	CH ₃	CH ₃	-
36	B.1	2-Cl	6-Cl	CH ₂	CH ₃	CH ₃	CH ₃	-
37	B.5	3-OCH ₃	4-OCH ₃	CH ₂	CH ₃	CH ₃	CH ₃	-
38	B.5	H	H	CH ₂	CH ₃	-(CH ₂) ₄ -*		-

*: R² 和 R³ 连在一起形成二价基

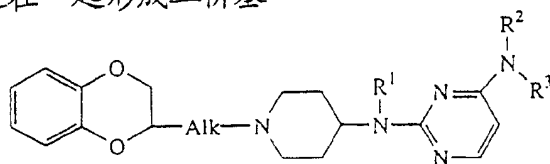
表 2



化合物号	实施例号	R ¹	R ²	R ³	物理数据
39	B.3	CH ₃	H	H	mp. 253.4°C/.2 (COOH) ₂
40	B.3	CH ₃	H	CH ₃	mp. 111.8°C
41	B.3	CH ₃	环丙基	H	mp. 168.9°C/.2 (COOH) ₂
42	B.3	CH ₃	CH ₂ CH ₃	H	mp. 168.9°C/.2 (COOH) ₂
43	B.3	CH ₃	(CH ₂) ₃ CH ₃	H	mp. 186.7°C/.2 (COOH) ₂
44	B.3	CH ₃	CH ₃	CH ₃	mp. 106.3°C
45	B.3	CH ₃	CH(CH ₃) ₂	H	mp. 177.1°C/.3/2 (COOH) ₂
46	B.3	(CH ₂) ₃ CH ₃	CH ₃	CH ₃	mp. 102.1°C
47	B.3	CH ₃	-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -*		mp. 173.2°C/.2 (COOH) ₂

*: R²和R³连在一起形成二价基

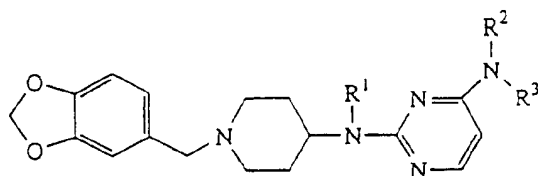
表 3



化合物号	实施例号	Alk	R ¹	R ²	R ³	物理数据
48	B.1	CH ₂	H	CH ₃	CH ₃	mp. 126.9°C
49	B.4	CH ₂	CH ₃	H	H	mp. 147.6°C
50	B.1	CH ₂	CH ₃	CH ₃	H	mp. 128.8°C
51	B.4	CH ₂	CH ₃	CH ₃	CH ₃	mp. 97.4°C
52	B.1	CH ₂	CH ₃	(CH ₂) ₃ CH ₃	H	mp. 189.1°C/2(COOH) ₂
53	B.1	CH ₂	CH ₃	CH(CH ₃) ₂	H	mp. 194.2°C/2(COOH) ₂
54	B.1	CH ₂	CH ₃	CH ₂ CH ₃	H	mp. 170°C/ ³ / ₂ (COOH) ₂
55	B.1	CH ₂	CH ₃	环丙基	H	mp. 166°C/ .3/2 (COOH) ₂ .H ₂ O
56	B.1	CH ₂	CH ₃	CH ₂ CH ₃	CH ₂ CH ₃	mp. 153.9°C/ .2 (COOH) ₂ .H ₂ O
57	B.1	CH ₂	CH ₂ CH ₃	CH ₃	CH ₃	mp. 141.7°C/ .2 (COOH) ₂ .H ₂ O
58	B.1	CH ₂	(CH ₂) ₃ CH ₃	CH ₃	CH ₃	mp. 132.5°C/2(COOH) ₂
59	B.1	CH ₂	(CH ₂) ₂ CH ₃	(CH ₂) ₂ CH ₃	H	mp. 132.8°C/2(COOH) ₂
60	B.5	CH(CH ₃)	CH ₃	CH ₃	CH ₃	mp. 211°C/ .2(E)-2-丁烯二酸盐
61	B.1	CH ₂	CH ₃	-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -*		mp. 107°C

: R²和R³连在一起形成二价基

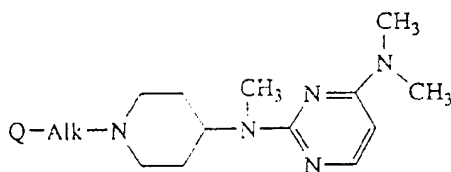
表 4



化合物号	实施例号	R ¹	R ²	R ³	物理数据
62	B.5	CH ₃	CH ₃	H	-
63	B.4	CH ₃	CH ₃	CH ₃	mp. 127.1°C
64	B.5	CH ₃	(CH ₂) ₂ CH ₃	(CH ₂) ₂ CH ₃	-
65	B.5	CH ₃	CH ₂ CH ₃	CH ₂ CH ₃	-
66	B.5	CH ₃	环丙基	H	-
67	B.5	CH ₃	环丙基	H	乙二酸盐(1:2)
68	B.5	CH ₃	CH ₂ CH ₃	H	-
69	B.5	(CH ₂) ₃ CH ₃	CH ₃	CH ₃	-
70	B.5	CH ₃	-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -*		-

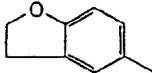
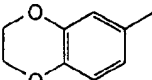
*: R²和R³连在一起形成二价基

5 表 5



化合物号	实施例号	Q	Alk	物理数据
71	B.3	苯氧基	-CH(CH ₃)CH ₂ -	.2 (COOH) ₂ .H ₂ O ; mp. 142.5°C
72	B.4	苯氧基	(CH ₂) ₂	.2 (COOH) ₂ ; mp. 192.6°C
73	B.4	苯氧基	(CH ₂) ₄	.2 (COOH) ₂ ; mp. 162.8°C
74	B.4	4-氟苯氧基	(CH ₂) ₃	mp. 113.8°C
75	B.4	2-乙酰基苯氧基	(CH ₂) ₂	mp. 133.2°C
76	B.4	2-氯-6-甲基苯氧基	(CH ₂) ₂	.2 (COOH) ₂ ; mp. 171.9°C
77	B.1	2-吡啶基	CH ₂	-
78	B.5	3-吡啶基	CH ₂	-
79	B.5	4-吡啶基	CH ₂	-
80	B.5	2-噻吩基	CH ₂	-
81	B.1	1-萘基	CH ₂	-

5

化合物号	实施 例号	Q	Alk	物理数据
83	B.5	2 - 萘基	CH ₂	-
84	B.1	2 - 喹啉基	CH ₂	-
85	B.4	3 - 吲哚基	(CH ₂) ₂	mp. 201.2°C
86	B.4		CH ₂	mp. 142.1°C
87	B.2		CH ₂	.3/2 (E)-2-丁二酸盐 ; mp. 226.3°C

C. 药理实例

10 实例 C. 1: 对多巴胺 D₄ 受体的试管内结合亲和性

于试管内放射性配位体结合实验中分析式 (I) 化合物与多巴胺 D₄ 受体的交互作用。

取对多巴胺 D₄ 受体具高度结合亲和性的低浓度 ³H - 斯比能 (spiperone) 与可在经缓冲的培养基中表现选殖的人类 D₄ 受体的转感
 15 染的中国仓鼠卵巢 (CHO) 细胞的膜标本样本 (美国马里兰州受体生物
 公司, Receptor Biology, Maryland, USA) 培养。当达到结合作用平衡
 点时, 使结合受体的放射活性与未结合的放射活性分离, 计算结合受体
 的放射活性。依薛特 (Schotte) 等人所述 (Psychopharmacology, 1996),
 于竞争性结合实验中分析加至培养混合物中的各种不同浓度的试验化合
 20 物与多巴胺 D₄ 受体的交互作用。编号 1、2、5 - 10、12 - 14、16
 - 14、26 - 32、34 - 45、52、53、55、59、61 - 63、66、
 68、70、73 - 76、78、80、81 与 83 - 88 的 pIC₅₀ 大于或等于 7
 (pIC₅₀ 的定义为 -log IC₅₀, 其中 IC₅₀ 为抑制 50 % 多巴胺 D₄ 受体时的
 试验化合物浓度)。

25 D. 组合物实例

此等实例中所采用的“活性成分” (A. 1) 有关式 (I) 化合物、
 其医药上可接受的加成盐或其立体化学异构体。

实例 D. 1: 胶囊

取 20 克 A. 1., 6 克月桂基硫酸钠, 56 克淀粉。56 克乳糖, 0.8 克
 30 胶体二氧化硅, 及 1.2 克硬脂酸镁共同激烈搅拌。所得混合物填入 1000
 个合适的硬明胶囊中, 各含 20 毫克 A. 1..

实例 D. 2.: 膜衣片剂

片剂核心的制法

取含 100 克 A. 1., 570 克乳糖与 200 克淀粉的混合物混合均匀, 然后经 5 克十二烷基硫酸钠与 10 克聚乙烯吡咯烷酮的约 200 毫升水溶液湿化。湿粉末混合物过筛, 干燥, 再过筛一次。添加 100 克微晶纤维素与 15 克氢化植物油。全部混合均匀, 压成片剂, 产生 10,000 个各含 10 毫克活性成分的锭剂。

包衣

添加 5 克乙基纤维素的 150 毫升二氯甲烷溶液至含 10 克甲基纤维素的 75 毫升变性乙醇溶液中。然后添加 75 毫升二氯甲烷与 2.5 毫升 1, 2, 3 - 丙三醇。取 10 克聚乙二醇融化并溶于 75 毫升二氯甲烷中。后项溶液加至前项溶液, 再添加 2.5 克十八烷酸镁, 5 克聚乙烯吡咯烷酮及 30 毫升浓缩著色悬浮液, 全部均质化。于包覆设备中, 以所得混合物包覆片剂核心。

实例 D. 3.: 口服液

取 9 克 4 - 羟基苯甲酸甲酯与 1 克 4 - 羟基苯甲酸丙酯溶于 4 升沸纯水中。在 3 升此溶液中先溶解 10 克 2, 3 - 二羟基丁二酸, 然后再溶解 20 克 A. I.。后项溶液与前项溶液其余部分合并, 添加 12 升 1, 2, 3 - 丙三醇与 3 升山梨糖醇 70 % 溶液。取 40 克糖精钠溶于 0.5 升水中, 添加 2 毫升覆盆子香精与 2 毫升醋栗香精。后项溶液与前项溶液合并, 加适量水至 20 升体积, 形成每茶匙 (5 毫升) 含 5 毫克活性成分口服液。所得溶液填入适当容器中。

实例 D. 4.: 注射液

取 1.8 克 4 - 羟基苯甲酸甲酯与 0.2 克 4 - 羟基苯甲酸丙酯溶于约 0.5 升注射用的沸水中。冷却至约 50 °C 后, 搅拌添加 4 克乳酸, 0.05 克丙二醇与 4 克 A. I.。溶液冷却至室温, 以适量注射用水补充至 1 升, 产生含 4 毫克/毫升 A. I. 的溶液。溶液经过滤除菌, 填入无菌容器内。