

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl⁷

[12] 发明专利说明书

[21] ZL 专利号 95197446.7

C07D233/54

A61K 31/415

C07D401/06 C07D401/12

C07D401/14 C07D403/12

C07D401/04 C07D403/04

C07D403/14 C07D409/04

C07D409/14

[45] 授权公告日 2002 年 7 月 24 日

[11] 授权公告号 CN 1088062C

[22] 申请日 1995. 11. 22

[21] 申请号 95197446.7

[30] 优先权

[32] 1994. 11. 23 [33] US [31] 08/344,154

[32] 1994. 11. 23 [33] US [31] 08/344,552

[32] 1995. 3. 9 [33] US [31] 08/401,201

[86] 国际申请 PCT/US95/15262 1995. 11. 22

[87] 国际公布 WO96/16040 英 1996. 5. 30

[85] 进入国家阶段日期 1997. 7. 23

[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 雷蒙德. F. 霍瓦斯

袁 军 约翰. M. 彼得森

[56] 参考文献

WO9212134

1992. 7. 23

CA:108;112930 1988. 1. 1 TOJA, EMILIO

审查员 耿文军

[74] 专利代理机构 北京市柳沈律师事务所

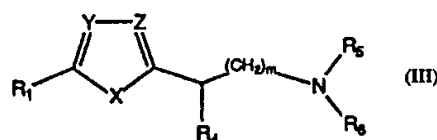
代理人 巫肖南

权利要求书 5 页 说明书 73 页 附图页数 0 页

[54] 发明名称 某些 4-氨基甲基-2-取代的咪唑衍生物
2-氨基甲基-4-取代的咪唑衍生物
新的一族多巴胺受体亚型特异性配体

[57] 摘要

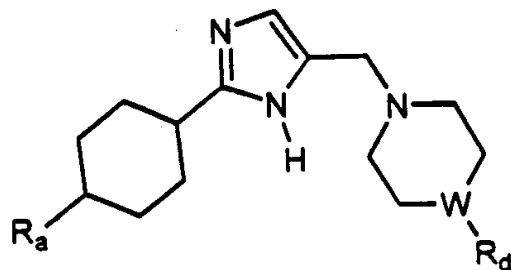
公开了式(III)化合物及其药学可接受的加成盐,其中 R_1 为任意取代的芳基、杂芳基、芳烷基或环烷基;X, Z 和 Y 为任意取代的氮或碳原子; R_3 和 R_4 为无机或有机取代基,它们可以共同形成环结构;m 为 0, 1 或 2; 且 R_5 和 R_6 为有机或无机取代基;该化合物是对脑多巴胺受体亚型高度选择性的部分兴奋剂或拮抗剂或其前药,可用于诊断和治疗精神病例如精神分裂症和抑郁症,以及运动疾病例如帕金森症。



权利要求书

1. 下式化合物或其药学可接受的盐:

5



10

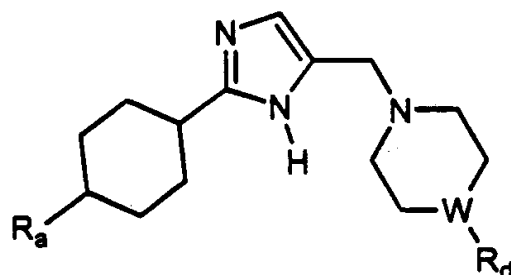
其中 W 为 N 或 CH;

R_a 为氢或 C₁-C₆ 烷基; 和

R_d 为吡啶基, 嘧啶基, 苯烷基或苯基, 每个均任意被卤原子、羟基、C₁-C₆ 烷基或 C₁-C₆ 烷氧基取代。

2. 根据权利要求 1 的下式化合物或其药学可接受的盐:

15



20

其中 W 为 N;

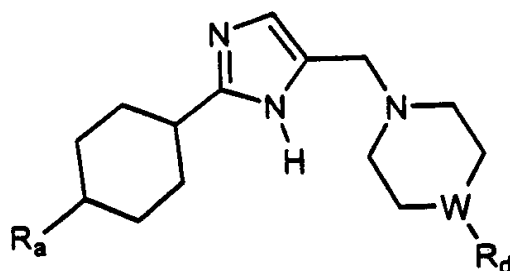
R_a 为氢或 C₁-C₆ 烷基; 和

R_d 为吡啶基, 嘧啶基, 苯烷基或苯基, 每个均任意被卤原子、羟基、C₁-C₆ 烷基或 C₁-C₆ 烷氧基取代。

25

3. 根据权利要求 1 的下式化合物或其药学可接受的盐:

30



其中 W 为 CH;



R_a 为氢或 C_1-C_6 烷基；和

R_d 为吡啶基，嘧啶基，苯烷基或苯基，每个均任意被卤原子、羟基、 C_1-C_6 烷基或 C_1-C_6 烷氧基取代。

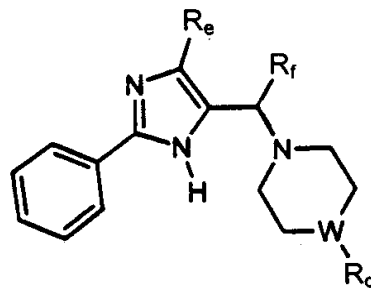
4. 权利要求 1 的化合物，选自下列化合物及其无毒药学可接受盐：

2-环己基-4(5)-[(4-(2-嘧啶基)-哌嗪-1-基)-甲基]-咪唑；

2-环己基-4(5)-[(4-(4-苄基-哌啶-1-基)-甲基)-咪唑；以及

2-(4-甲基环己基)-4(5)-[(4-(2-嘧啶基)-哌嗪-1-基)-甲基]-咪唑。

5. 下式化合物或其药学可接受的盐：



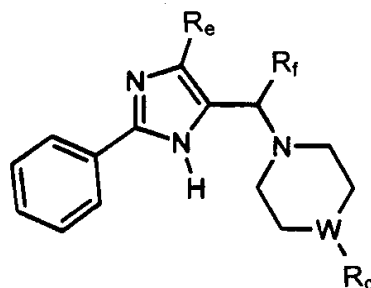
其中 W 为 N 或 CH；

R_e 为卤原子或 C_1-C_6 烷基；

R_f 为 H 或 C_1-C_6 烷基；和

R_d 为吡啶基，嘧啶基，苯烷基或苯基，每个均任意被卤原子、羟基、 C_1-C_6 烷基或 C_1-C_6 烷氧基取代。

6. 权利要求 5 的下式化合物或其药学可接受的盐：



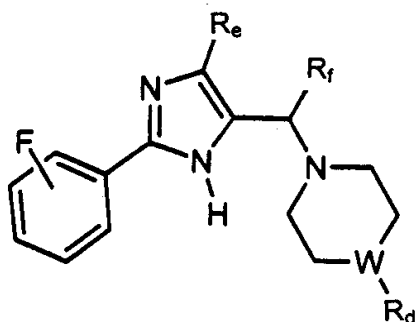
其中 W 为 N；

R_e 为卤原子或 C_1-C_6 烷基；

R_f 为 C_1-C_6 烷基；和

R_d 为吡啶基，嘧啶基，苯烷基或苯基，每个均任意被卤原子、羟基、

5

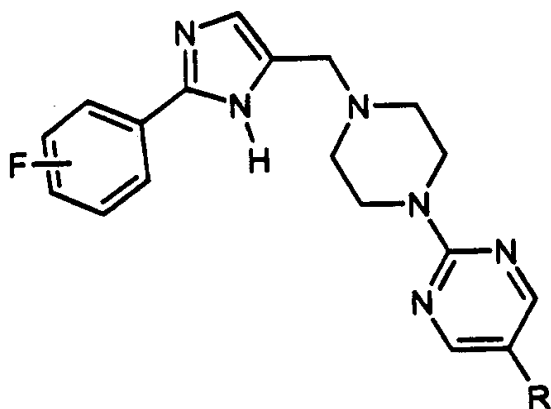


10

R_f 为 H 或 C_1-C_6 烷基; 和

8. 下式化合物或其药学可接受的盐:

15



20

9. 权利要求 8 的化合物, 选自下列化合物及其无毒药学可接受盐:

25

2-(2-氟苯基-4(5)-[(4-(2-嘧啶基)-哌嗪-1-基)-甲基]-咪唑;

2-(2-氟苯基-4(5)-[(4-(5-氟-2-嘧啶基)-哌嗪-1-基)-甲
30 基]-咪唑;

3

基]-咪唑。

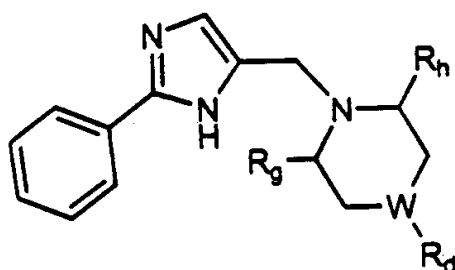
10. 权利要求 7 的化合物，选自下列化合物及其无毒药学可接受盐：

2-(2-氟苯基)-5-甲基-4(5)-[(4-(5-氟嘧啶-2-基)哌嗪-1-基)甲基]-咪唑。

11. 一种化合物，其为 2-苯基-4(5)-[1-((4-苄基-哌啶-1-基)-乙-1-基)]-咪唑或其无毒药学可接受盐。

12. 一种化合物，其为 2-苯基-4(5)-[(4-(2-嘧啶基)-哌嗪-1-基)-乙-1-基]-咪唑或其无毒药学可接受盐。

13. 下式化合物或其药学可接受的盐：



其中 W 为 N 或 CH；

R_g 和 R_h 为甲基，或

R_g 和 R_h 形成一亚乙基并与它们所连接的环系统一起形成氮杂双环(3.2.1)辛基；和

R_d 为吡啶基，嘧啶基，苄烷基或苯基，每个均任意被卤原子、羟基、C₁-C₆ 烷基或 C₁-C₆ 烷氧基取代。

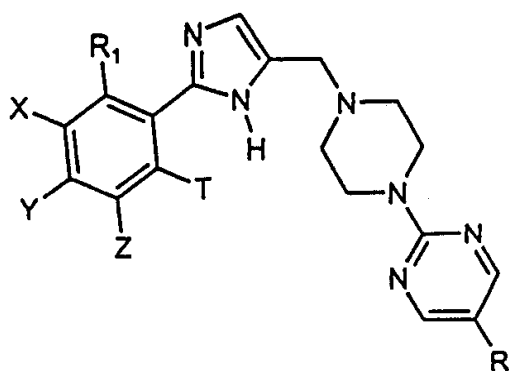
14. 权利要求 13 的化合物，选自下列化合物及其无毒药学可接受盐：

2-苯基-4(5)-[(4-(2-嘧啶基)-顺-2,6-二甲基哌嗪-1-基)-甲基]-咪唑；

2-苯基-4(5)-[(8-(2-嘧啶基)-3-8-二氮杂双环(3.2.1)辛-3-基)-甲基]-咪唑。

15. 权利要求 13 的化合物，其为 2-苯基-4(5)-[(4-(2-嘧啶基)-反-2,5-二甲基哌嗪-1-基)-甲基]-咪唑或其无毒药学可接受盐。

16. 下式化合物或其药学可接受的盐：



5

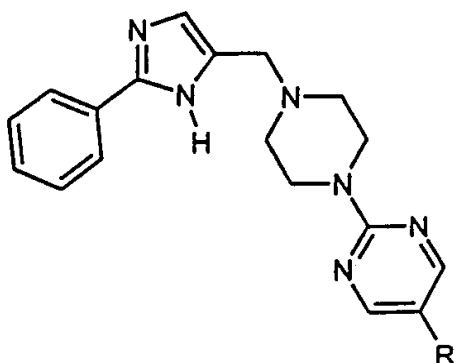
其中 R 为卤原子、具有 1~6 个碳原子的烷氧基或羟基;

R₁ 和 T 独立为 H、卤原子、羟基、C₁-C₆ 烷基或 C₁-C₆ 烷氧基;

X, Y 和 Z 独立为 H, 卤原子, 羟基, C₁-C₆ 烷基或 C₁-C₆ 烷氧基。

10

17. 权利要求 16 的下式化合物或其药学可接受的盐:



15

其中 R 为 F、甲氧基或羟基。

18. 权利要求 17 的化合物, 其为 2-苯基-4(5)-[(4-(5-氟-2-嘧啶基)-哌嗪-1-基)-甲基]-咪唑或其无毒药学可接受的盐。

20

19. 一种化合物, 其为 2-环己基-4(5)-[(N-甲基-N-苄基)-甲基]-咪唑或其无毒药学可接受的盐。

20. 权利要求 5 的化合物, 选自下列化合物及其无毒药学可接受盐:

2-苯基-5-甲基-4(5)-[(4-(2-嘧啶基)哌嗪-1-基)甲基]-咪唑;

25

2-苯基-5-碘-4(5)-[(4-(2-嘧啶基)哌嗪-1-基)甲基]-咪唑;

和

2-苯基-5-甲基-4(5)-[(4-(5-氟嘧啶-2-基)哌嗪-1-基)甲基]-咪唑。

30

21. 一种药物组合物, 包括权利要求 1-20 中任一项的化合物和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。

说明书

某些 4 - 氨基甲基 - 2 - 取代的咪唑衍生物和
2 - 氨基甲基 - 4 - 取代的咪唑衍生物;
5 新的一族多巴胺受体亚型特异性配体

本申请是美国专利申请 S.N.68/344,154(1994 年 11 月 23 日提交)、
S.N.08/401,201(1995 年 3 月 9 日提交)和 S.N.08/344,552(1994 年 11 月 23 日提
交)的部分继续申请,它们均是 S.N.08/313,345(1994 年 9 月 27 日提交)的部分
10 继续申请,而该申请是 S.N.08/081317(93 年 11 月 8 日提交)的部分继续申请,
而该申请又是 S.N.07/635,256(1990 年 12 月 28 日提交,现为美国专利
5,159,083)的部分继续申请。

本发明涉及某些 4 - 氨基甲基 - 2 - 取代的咪唑衍生物和 2 - 氨基甲基
- 4 - 取代的咪唑衍生物,它们选择性与脑多巴胺受体亚型结合。本发明也
15 涉及含这些化合物的药物。进一步涉及这些化合物用于治疗精神病,例如精
神分裂症和抑郁症,以及运动疾病例如帕金森氏症,还可治疗与使用常规精
神抑制药相关的锥体外副作用。

精神分裂症或精神病是描述一组原因不明疾病的术语,在美国约有 250
万患有此症。这类脑病由多种症状表征,被分为阳性症状(思维混乱,幻觉和
20 妄想)和阴性症状(社交恐惧和反应迟钝)。这些病始发于青春期或成年早期并
持续很多年。这些病在患者一生中倾向于加重,并可导致持续的固定化。在
今日的美国,约 40 % 的住院精神病人患有精神分裂症。

在 50 年代,医生们称他们可以治疗精神病人,所用疗法为精神抑制法
(neuroleptics)。这一类的抗精神病疗法是基于这些药物引起的神经系统的活化
25 (抑制精神的)特性。接着,精神抑制药升高了在脑中多巴胺代谢物的浓度,
这提示着改变了多巴胺系统的神经鞘。另有证据表明多巴胺可以提高纹状体
的腺苷酸环化酶的活性,该作用能被精神抑制药逆转。所以,由此累积的资
料显示和以后的实验充分推断神经传递质多巴胺参与了精神分裂症。

抗精神病的一个重要疗法就是阻断脑中的多巴胺受体。似乎有几种多巴
30 胺系统存在于脑中,并至少有 5 种多巴胺受体似乎调节这传递质的作用。这
些多巴胺系统的药理特定作用不尽相同,并且起初以不同化学系列的药理差

异进行分类。丁酰苯类，含有许多有力的抗精神病的药物，对于活化腺苷酸环化酶的多巴胺受体(现称 D₁ 多巴胺受体)作用很弱。相反地，它们结合于亚纳摩尔级的其它多巴胺受体(称 D₂ 受体)和纳摩尔级的第三类型 D₃。也确定了两种多巴胺受体亚型，D₅ 有点类似 D₁，且 D₄ 与 D₃ 和 D₂ 受体类型密切相关。碳酸噻嗪对所有三种多巴胺受体均有纳摩尔级的亲和力。也开发了其它一些药物，可以对 D₁ 和 D₂ 受体亚型具有专一性。

开发了一组药物(如舒必利和氯氮原)，它们比传统精神抑制药对锥体外副作用小。另外，有些现象表明它们可能更好地治疗某些患者的阴性病症。这类药物常称为非典型抗精神病药。因为并非所有 D₂ 阻断剂具有类似状况，也调查了解释差异的假设。最大的区别在于精神抑制药的抗胆碱能作用，和被认为调节抗精神病反应的多巴胺受体可能在运动区不同于那些在四肢区。D₃、D₄ 和 D₅ 以及其它未知多巴胺受体的存在可能导致这种状况。有些非典型化合物在 D₂、D₃ 和 D₄ 受体具有相似的活性。本专利的实施例落入这些分子的通常范围内。

使用分子生物学技术，有可能克隆用于编码药理学定义的每个受体的 cDNAs。至少有两种形式的 D₁ 型受体和两种形式的 D₂ 型受体，前者分类为 D₁ 和 D₅ 而后者分类为 D₂ 和 D₄ 多巴胺受体。另外，至少有一种形式的 D₃ 多巴胺受体。本专利的来自取代的氨基甲基咪唑衍生物系列的实施例对各种受体亚型具有差别亲和力。

精神分裂症的特征在于许多类型的识别障碍。精神分裂症患者比其它组在识别和注意能力上表现差。精神分裂症的阳性和阴性症状的范围也与明显识别缺陷有关。一般讲，阳性症状(思维混乱、幻觉和妄想)与听力过程损伤，包括语言记忆和语言理解缺陷有关。阴性症状(社会恐惧和反应迟钝)与视觉/运动功能丧失有关，包括视觉记忆、运动速度和右侧任务表现差。

这些疾病始于青春期或成年早期，并持续许多年。阳性症状的理论基础为，正面脑系统和海马体隔脑系统的相互作用，以及信息处理和自我监控失常。阴性症状被认为来自正面系统和纹状体系统的相互作用的不正常。因为大部分被诊断为精神分裂症的病人具有识别障碍，理论上认为，若要了解精神分裂症的病因和病理，则必须了解识别疾病的基本障碍。

在精神分裂症中发现的识别紊乱包括，但不限于，词语和视觉记忆缺陷。对动物和人类有许多神经识别任务已发展起来，用于评价各种治疗的记

忆缺陷, 以及记忆增强。许多神经识别行为任务由上述海马体脑系统内的 Eural 活性调整或调节。

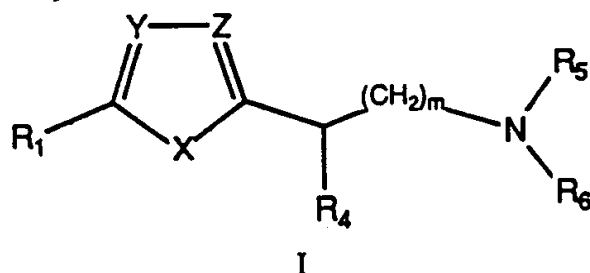
与海马体相互作用的药物可以调节动物的记忆力。用于动物的某些记忆 paradigms 对人体的记忆评价具有构建和预测效果。在动物(啮齿类)中, Paradigm 例如 Step - down Passive Avoidance Task 分析或 Spatial Water Maze Task 分析有效地检测人体由某些药物引起的缺陷。例如, 常用的苯并二氮革类抗焦虑药和镇静用催眠药已知对人的记忆有害, 包括不同程度的顺行性健忘症(与具体用药有关)。在 step - down passive avoidance paradigm 中, 这些相同的药物在信息获取和处理期间的给药破坏动物的记忆力。类似地, 在 spatial water maze task 中, 苯并二氮革类破坏了啮齿类的信息处理和记忆。因此, 这些动物模型可用于预测某些化合物对人的记忆损害效应。相反地, 同样这些动物模型可用于预测某些化合物对人记忆的提高和改善效应。虽然数目较少, 提高人记忆的药物(如吡乙酰胺、 β -吡啶)在这些模型中提高了鼠的记忆力。所以, 啮齿类的 Spatial Water Maze 和 step - down passive avoidance paradigm 可用于预测试验化合物对人的记忆损害和记忆改善的效应。

本发明提供式 I 的新化合物, 它可于多巴胺受体亚型相互作用。

本发明提供含式 I 化合物的药物组合物。本发明也提供用于治疗精神病例如精神分裂症和抑郁症以及运动疾病例如帕金森氏症的化合物。进一步, 本发明的化合物可用于治疗与常规精神抑制药相关的锥体外副作用。

因为多巴胺 D_3 和 D_4 受体亚型特别集中于边缘系统(Taubes 科学, (1994)265,1034), 该系统控制识别和情感, 与这些受体相互作用的化合物可用于治疗识别疾病。这类病可能是识别缺陷, 它是精神分裂症阴性的症状(社交恐惧和反应迟钝)的重要因素。本发明的一些专门与多巴胺 D_3 和/或 D_4 受体亚型相互作用的化合物, 也可以治疗涉及记忆损伤或注意力缺陷疾病的其它病。

因此, 本发明涉及式 I 化合物:



其中,

R_1 是芳基、杂芳基、芳烷基、环烷基或萘基, 每个基任选被至多 3 个取代基取代, 取代基可相同或不同, 且为氢、卤原子、三氟甲基、氰基、羟基、有 1 ~ 6 个 C 原子的直链或支链低级烷基, 有 1 ~ 6 个 C 原子的直链或支链的低级烷氧基, 或 SO_2R_9 , 其中 R_9 为 NH_2 、 $NHCH_3$ 或有 1 ~ 6 个 C 原子的直链或支链的低级烷基;

X 是 $-NR_2$, 其中 R_2 为氢或具有 1 ~ 6 个 C 原子的直链或支链的低级烷基;

Y 是 $-N$ 或 CR_3 ;

10 Z 是 CR_3 或 N ;

前提是 Y 和 Z 不全为 CR_3 ; 和前提是 Y 和 Z 不全为 N ;

R_3 是氢、低级烷基、卤原子、羟基低级烷基或苯基, 它被至多 3 个取代基取代, 取代基可以相同或不同, 且为氢、卤原子、三氟甲基、氰基、亚磺酰氨基、羟基、具有 1 ~ 6 个 C 原子的直链或支链的低级烷基; 或具有 1 ~ 6 个 C 原子的直链或支链的低级烷氧基;

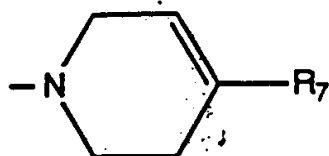
R_4 为氢或具有 1 ~ 6 个 C 原子的直链或支链的低级烷基; 或, 当 Z 为 CR_3 , R_3 和 R_4 一起为 $-(CH_2)_{n_1}-$, 其中 n_1 为 2, 3 或 4; 或 R_2 和 R_4 一起为 $-(CH_2)_{n_2}-$, 其中 n_2 为 2, 3 或 4;

m 为 0, 1 或 2;

20 R_5 和 R_6 可相同或不同, 为氢、具有 1 ~ 6 个 C 原子的直链或支链的低级烷基, 具有 1 ~ 6 个 C 原子的直链或支链的低级烷氧基, 芳基; 或

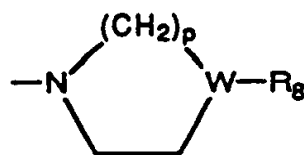
R_4 和 R_5 一起为 $-(CH_2)_{n_3}-$; 其中 n_3 为 2 或 3; 或

NR_5R_6 一起为 2 - (1, 2, 3, 4 - 四氢异喹啉基), 它未被取代或被卤原子、羟基、具有 1 ~ 6 个 C 原子的直链或支链的低级烷基、或具有 1 ~ 6 个 C 原子的直链或支链的低级烷氧基单或双取代; 或 NR_5R_6 为



其中 R_7 为苯基、苄基或苯乙基, 其中每个的苯环任选或被至多三个取代基取代, 取代基可相同或不同, 且选自氢、卤原子、三氟甲基、羟基、具有 1 ~ 6 个 C 原子的直链或支链的低级烷基、或具有 1 ~ 6 个 C 原子的直

链或支链的低级烷氧基；或 NR_5R_6 为



5

其中 p 为 1, 2 或 3;

W 为 N 或 CH ; 且

10 W 为 N 且 R_8 为氢、三氟甲基、苯基、吡啶基或嘧啶基; 每个任选, 或被下列基团单或双取代: 卤原子、羟基、具有 1 ~ 6 个 C 原子的直链或支链的低级烷基、或具有 1 ~ 6 个 C 原子的直链或支链的低级烷氧基; 或

W 为 CH 和 R_8 为任选取代的苯基或芳烷基, 例如苯烷基, 其中的苯环可以被独立选自下列的至多三个基团取代: 氢、卤原子、三氟甲基、羟基、具有 1 ~ 6 个 C 原子的直链或支链的低级烷基、或具有 1 ~ 6 个 C 原子的直链或支链的低级烷氧基。

15

这些化合物对脑多巴胺受体亚型是高度选择性的部分兴奋剂或拮抗剂或其前药, 并可用于诊断和治疗精神病症如精神分裂症和抑郁症, 以及某些运动疾病如帕金森氏症。另外, 本发明化合物可用于治疗与使用常规精神抑制药相关的锥体外副作用。另外, 本发明化合物可用于治疗识别紊乱。这些紊乱包括识别缺陷或其它涉及记忆损伤或注意力缺陷的紊乱, 该识别缺陷是精神分裂症的阴性症状(社交恐惧和反应迟钝)的重要因素。

20

本发明的化合物是结合于在鼠和人的海马体中的多巴胺 D_4 受体的拮抗剂。例如 2 - 苯基 - 4(5) - [(4 - (2 - 嘧啶基) - 哌嗪 - 1 - 基) - 甲基] - 咪唑的二氢氯化物(化合物 23), 2 - 苯基 - 4(5) - [(4 - (2 - 吡啶基) - 哌嗪 - 1 - 基) - 甲基] - 咪唑的二氢氯化物(化合物 24)和 2 - 苯基 - 4(5) - [(4 - 苯基 - 哌嗪 - 1 - 基) - 甲基] - 咪唑的二氢氯化物(化合物 45)。

25

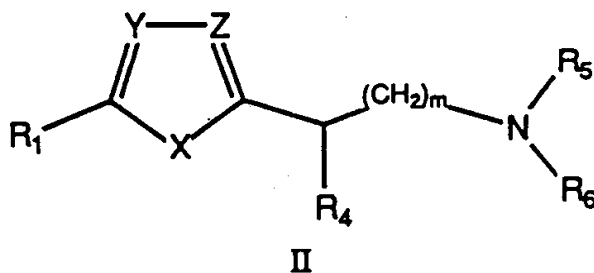
正如上所述, 海马体与精神分裂症和人的一般记忆过程相关。对啮齿类, 化合物 23 在 step - down passive avoidance 分析和 spatial water maze 分析中均产生记忆增强效应。并不受限于一种具体理论, 相信海马体的 D_4 受体调节本发明化合物的记忆增强效应。因此, 因为(1)化合物 23 在动物模型中有活性, 该模型可预测提高识别力, 和特别提高记忆力和学习能力, 和(2)化合物 23 结合于海马体的 D_4 受体上, D_4 组的多巴胺拮抗剂, 包括本发明化合

30

物, 可用于提高人的记忆力。

所以, 本发明进一步提供一种提高哺乳动物识别力, 和特别是学习能力和记忆力的方法。这些方法包括让哺乳动物如人服用提高识别力有效量的本发明化合物。

5 除上述式 I 化合物, 本发明还包括下式 II 的化合物:



10 其中

R_1 , X , Y , Z 和 m 如式 I 中定义。

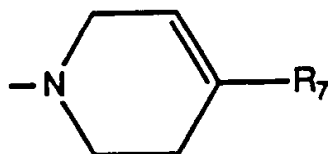
R_3 为氢、卤原子, 具有 1 ~ 6 个 C 原子的直链或支链的低级烷基;

R_4 为氢或具有 1 ~ 6 个 C 原子的直链或支链的低级烷基; 或, 其中 Z 为 CR_3 , R_3 和 R_4 一起为 $-(CH_2)_{n_1}-$, 其中 n_1 为 2, 3 或 4; 或 R_2 和 R_4 一起为 $-(CH_2)_{n_2}-$, 其中 n_2 为 2, 3 或 4;

R_2 和 R_5 一起可为 $-(CH_2)_{n_3}-$, 其中 n_3 为 2 或 3;

R_6 为氢, 直链或支链低级烷基, 苯基或芳烷基; 或 NR_5R_6 表示

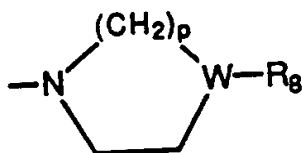
20



其中 R_7 如式 I 的定义。

NR_5R_6 为

25



其中 p 为 1、2 或 3;

W 为 N 且 R_8 为苯基、吡啶基或嘧啶基, 未取代或被下列基团单或双取代: 卤原子、羟基、具有 1 ~ 6 个 C 原子的直链或支链的低级烷基、或具有 1 ~ 6 个 C 原子的直链或支链的低级烷氧基; 或

30 W 是 CH 且 R_8 是任选取代的苯基或 R_8 为任选取代的芳烷基, 例如苯烷基; 其中的苯环可以被独立选自下列的至多三个基团取代: 氢、卤原子、三

5

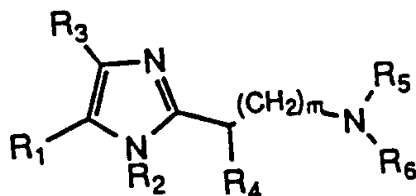
$$\begin{array}{c} \text{---N} \quad \text{---W---R}_8 \\ \quad \quad \quad \text{(CH}_2\text{)}_p \end{array}$$

10

15

20

本发明也包括式 IIA 的化合物:

**IIA**

25

30

7

R_3 为 H、低级烷基、卤原子、羟基低级烷基或苯基(未被取代, 或至多被三个独立选自下列的基团所取代: H、卤原子、三氟甲基、氰基、亚磺酰基氨基、羟基、具有 1 ~ 6 个 C 原子的直链或支链的低级烷基、或具有 1 ~ 6 个 C 原子的直链或支链的低级烷氧基;

- 5 R_4 为 H 或具有 1 ~ 6 个 C 原子的直链或支链的低级烷基, 或 R_3 和 R_4 一起为 $-(CH_2)_{n_1}-$, 其中 n_1 为 2, 3 或 4; 或 R_2 和 R_4 一起可为 $-(CH_2)_{n_2}-$, 其中 n_2 为 2, 3 或 4;

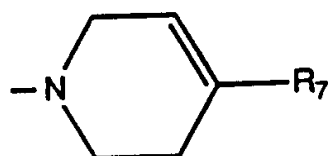
m 为 0, 1 或 2;

- 10 R_5 和 R_6 可相同或不同, 且为 H、具有 1 ~ 6 个 C 原子的直链或支链的低级烷基、或具有 1 ~ 6 个 C 原子的直链或支链的低级烷氧基; 或

R_4 和 R_5 一起为 $-(CH_2)_{n_3}-$, 其中 n_3 为 2 或 3; 或

NR_5R_6 一起为 2-(1, 2, 3, 4-四氢异喹啉基), 未被取代或被下列单或双取代: 卤原子、羟基、具有 1 ~ 6 个 C 原子的直链或支链的低级烷基、或具有 1 ~ 6 个 C 原子的直链或支链的低级烷氧基; 或

- 15 NR_5R_6 为:



- 20 其中 R_7 为苯基、苄基或苯乙基, 苯环未被取代或被至多三个不同或相同的取代基取代: H、卤原子、三氟甲基、羟基、具有 1 ~ 6 个 C 原子的直链或支链的低级烷基、或具有 1 ~ 6 个 C 原子的直链或支链的低级烷氧基; 或

NR_5R_6 为



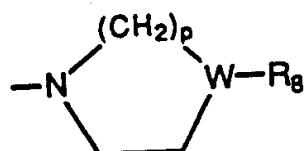
其中 p 为 1, 2 或 3;

- 30 W 是 N 和 R_8 为 H、苯基、吡啶基或嘧啶基, 未被取代或被下列单或双取代: 卤原子、羟基、具有 1 ~ 6 个 C 原子的直链或支链的低级烷基、或具有 1 ~ 6 个 C 原子的直链或支链的低级烷氧基; 或

W 为 CH 和 R_8 为任选取代的苯基, 任选取代的苄氧基, 或芳烷基, 例

如, 苯烷基, 其中苯环可被至多三个独立选自下列的取代基所取代: 氢、卤原子、三氟甲基、羟基、具有 1 ~ 6 个 C 原子的直链或支链的低级烷基、或具有 1 ~ 6 个 C 原子的直链或支链的低级烷氧基。

- 5 优选的式 IIA 化合物是那些化合物, 其中 R_1 是任意取代的苯基; R_2 和 R_4 为氢, 且 R_5 为烷基和 R_6 为芳烷基, 优选任意取代的, 更优选未取代的, 苄基; 或 NR_5R_6 为



- 10 其中 p 、 W 和 R_5 如式 I 中定义。

特别优选的式 IIA 化合物是那些化合物, 其中 R_1 为任选取代的苯基, R_2 和 R_4 为氢; R_5 为烷基和 R_6 为芳烷基, 优选任意取代的, 和更优选未取代的, 苄基; 或 NR_5R_6 为:



其中 p 为 2。

W 为 N 和 R_8 为苯基, 吡啶基或嘧啶基, 未取代的或被卤原子, 或具有 1 ~ 6 个 C 原子的直链或支链的低级烷氧基单或双取代的。

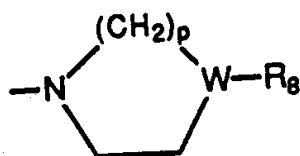
- 20 特别优选的式 IIA 化合物是那些化合物, 其中 R_1 为任意取代的苯基; R_2 和 R_4 为氢; R_3 为氢; R_5 为烷基和 R_6 为芳烷基; 优选任意取代的, 更优选未取代的, 苄基; 或 NR_5R_6 为



其中 p 为 2;

W 为 N 和 R_8 为苯基, 吡啶基或嘧啶基, 未取代的或被卤原子, 具有 1 ~ 6 个 C 原子的直链或支链的低级烷氧基单取代或双取代。

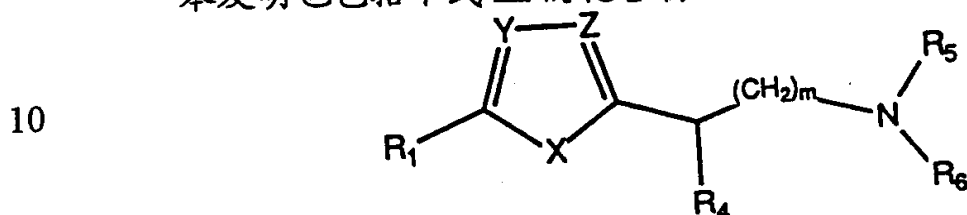
- 30 其它特别优选的式 IIA 化合物是那些化合物, 其中 R_1 为苯基; R_2 和 R_4 为 H; R_3 为 H; 且 NR_5R_6 为:



其中 p 为 2; 和

- 5 W 是 CH 和 R₈ 为任选卤化的或烷氧化的苯基或芳烷基, 例如, 苯烷基(其中苯环是任意被至多三个独立选自下列基团取代: H, 卤原子或具有 1 ~ 6 个 C 原子的直链或支链的低级烷氧基。

本发明也包括下式 III 的化合物:



III

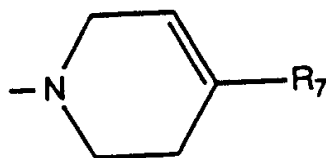
- 其中 R₁ 为芳基、杂芳基或萘基; 每个均任意被至多三个取代基取代, 这些取代基可以相同或不同, 且为 H、卤原子、三氟甲基、氰基、具有 1 ~ 6 个 C 原子的直链或支链的低级烷基、羟基、具有 1 ~ 6 个 C 原子的直链或支链的低级烷氧基, 或 SO₂R₉, 其中 R₉ 为 NH₂ 或 NHCH₃;

X、Y、Z 和 m 如式 I 中定义;

R₃ 为 H, 卤原子或具有 1 ~ 6 个 C 原子的直链或支链的低级烷基;

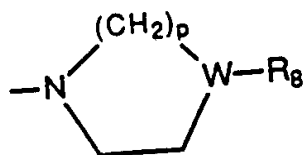
- 20 R₄ 为氢或具有 1 ~ 6 个 C 原子的直链或支链的低级烷基, 或, 当 Z 为 CR₃, R₃ 和 R₄ 一起可为 -(CH₂)_{n₁}-, 其中 n₁ 为 2、3 或 4;

NR₅R₆ 为:



- 25 其中 R₇ 如式 I 中定义; 或

NR₅R₆ 为:



- 30 其中 p 为 1, 2 或 3;

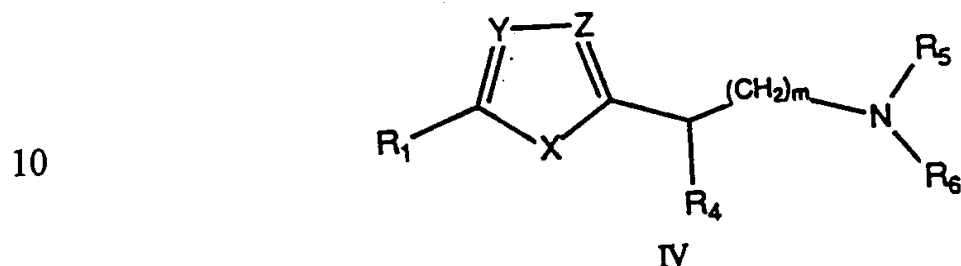
W 为 N 和 R₈ 为苯基, 吡啶基或嘧啶基, 每个均被卤原子、羟基、具有

1 ~ 6 个 C 原子的直链或支链的低级烷基、或具有 1 ~ 6 个 C 原子的直链或支链的低级烷氧基单或双取代；或

W 为 CH 和 R_8 为任选取代的苯基或芳烷基，例如，苯烷基，其中苯环可被至多三个独立选自下列的取代基取代：H、卤原子、三氟甲基、羟基、

5 具有 1 ~ 6 个 C 原子的直链或支链的低级烷基、或具有 1 ~ 6 个 C 原子的直链或支链的低级烷氧基。

另外，本发明包括式 IV 的化合物：



其中

R_1 为苯基或萘基，每个均被至多三个独立选自下列的取代基取代：H、卤原子、三氟甲基、氟基、具有 1 ~ 6 个 C 原子的直链或支链的低级烷基、羟基、具有 1 ~ 6 个 C 原子的直链或支链的低级烷基、具有 1 ~ 6 个 C 原子的直链或支链的低级烷氧基、或 SO_2R_9 ，其中 R_9 为 NH_2 或 $NHCH_3$ ；

15

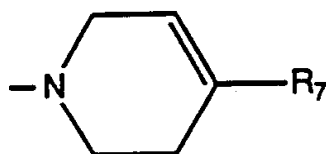
X, Y, Z 如式 I 中定义；

R_3 为 H、卤原子、具有 1 ~ 6 个 C 原子的直链或支链的低级烷基；

R_4 为 H 或具有 1 ~ 6 个 C 原子的直链或支链的低级烷基；

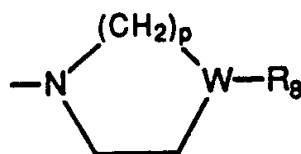
20 m 为 0；

NR_5R_6 为：



25 其中 R_7 如式 I 中定义；或

NR_5R_6 为：



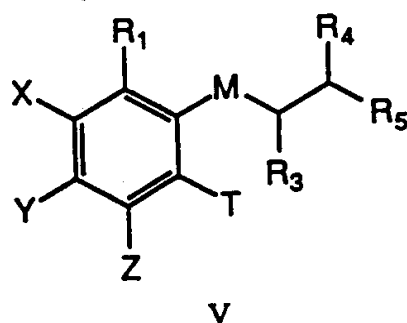
30 其中 p 为 1, 2, 或 3；

W 为 N 和 R_8 为苯基、吡啶基或嘧啶基，未取代或被下列基团单或双取

代：卤原子、羟基、具有 1 ~ 6 个 C 原子的直链或支链的低级烷基、或具有 1 ~ 6 个 C 原子的直链或支链的低级烷氧基；或

W 为 CH 和 R₈ 为任意取代的苯基或芳烷基，例如苯烷基，其中苯环可被至多三个独立选自下列的基团取代：H、卤原子、三氟甲基、羟基、具有 1 ~ 6 个 C 原子的直链或支链的低级烷基、或具有 1 ~ 6 个 C 原子的直链或支链的低级烷氧基。

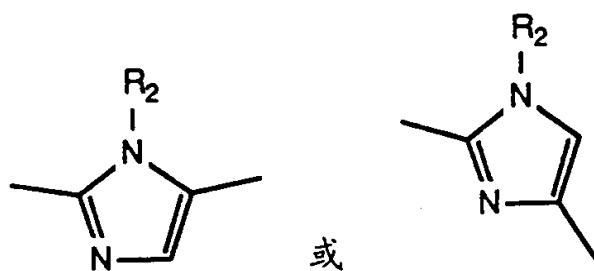
本发明进一步包括下式 V 化合物及其药学可接受无毒盐：



其中

R₁ 和 T 相同或不同且为氢、卤原子、羟基、具有 1 ~ 6 个 C 原子的直链或支链的低级烷基或具有 1 ~ 6 个 C 原子的直链或支链的低级烷氧基；

M 为：



20 其中 R₂ 为 H 或具有 1 ~ 6 个 C 原子的直链或支链的低级烷基，或 R₁ 和 R₂ 一起可为 -(CH₂)_{n₁} -，其中 n₁ 为 1，2 或 3；

X 和 Z 为相同或不同且为 H、卤原子、羟基、具有 1 ~ 6 个 C 原子的直链或支链的低级烷基，具有 1 ~ 6 个 C 原子的直链或支链的低级烷氧基或 SO₂R₆，其中 R₆ 为具有 1 ~ 6 个 C 原子的直链或支链的低级烷基；

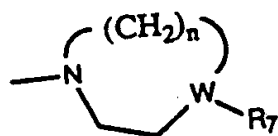
25 Y 为 H、卤原子、氨基、或具有 1 ~ 6 个 C 原子的直链或支链的低级烷基；

R₃ 为 H 或具有 1 ~ 6 个 C 原子的直链或支链的低级烷基，或 R₃ 和 R₄ 一起为 -(CH₂)_{n₂} -，其中 n₂ 为 3 或 4；和

R₄ 和 R₅ 相同或不同，且为 H、具有 1 ~ 6 个 C 原子的直链或支链的低级烷基、或苯烷基或吡啶烷基，其中每个烷基为具有 1 ~ 6 个 C 原子的直链或支链的低级烷基；或

R_2 和 R_5 一起为 $-(CH_2)_{n_3}-$, 其中 n_3 为 2 或 3; 或

NR_4R_5 为 2-(1, 2, 3, 4-四氢异喹啉基), 或被单或双取代的 2-(1, 2, 3, 4-四氢异喹啉基), 取代基为卤原子、羟基、具有 1~6 个 C 原子的直链或支链的低级烷基, 或具有 1~6 个 C 原子的直链或支链的低级烷氧基; 或



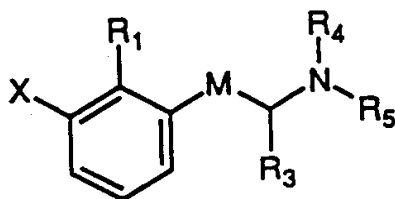
其中 W 为 N 或 CH; 和

10 R_7 为 H, 吡啶基、苯基或嘧啶基, 或苯基、吡啶基或嘧啶基, 每个均被下列基团单或双取代: 卤原子、羟基、具有 1~6 个 C 原子的直链或支链的低级烷基、或具有 1~6 个 C 原子的直链或支链的低级烷氧基; 或

$W-R_7$ 为 O 或 S; 和

n 为 1, 2 或 3.

15 本发明进一步包括下列 VI 的化合物:

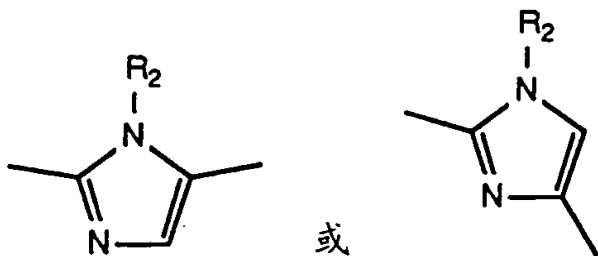


VI

20 其中

R_1 为 H、卤原子、羟基、具有 1~6 个 C 原子的直链或支链的低级烷基, 或具有 1~6 个 C 原子的直链或支链的低级烷氧基;

M 为:



或

其中 R_2 为 H 或具有 1~6 个 C 原子的直链或支链的低级烷基, 或 R_1 和 R_2 一起可为 $-(CH_2)_{n_1}-$, 其中 n_1 为 1, 2 或 3;

30 X 为 H、卤原子、羟基、具有 1~6 个 C 原子的直链或支链的低级烷氧基, 具有 1~6 个 C 原子的直链或支链的低级烷氧基或 SO_2R_6 , 其中 R_6 为

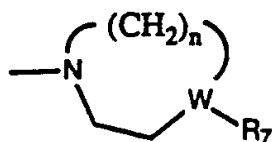
具有 1 ~ 6 个 C 原子的直链或支链的低级烷基;

R_3 为 H 或具有 1 ~ 6 个 C 原子的直链或支链的低级烷基, 或 R_3 和 R_4 一起可为 $-(CH_2)_{n_2}-$, 其中 n_2 为 3 或 4; 和

R_4 和 R_5 相同或不同, 为 H、具有 1 ~ 6 个 C 原子的直链或支链的低级
5 烷基、苯烷基或吡啶烷基, 其中每个烷基为具有 1 ~ 6 个 C 原子的直链或支链的低级烷基; 或

R_2 和 R_5 一起可为 $-(CH_2)_{n_3}-$, 其中 n_3 为 2 或 3; 或

NR_4R_5 为 2-(1, 2, 3, 4-四氢异喹啉基), 或 2-(1, 2, 3, 4-四氢异喹啉基), 其被卤原子、羟基、具有 1 ~ 6 个 C 原子的直链或支链的
10 低级烷基, 或具有 1 ~ 6 个 C 原子的直链或支链的低级烷氧基单或双取代;
或



15 其中,

W 为 N 或 CH;

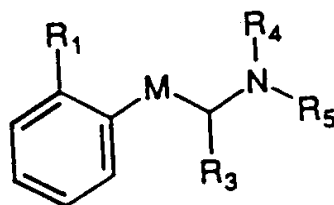
R_7 为 H、苯基、吡啶基或嘧啶基, 或苯基、吡啶基或嘧啶基, 每个均被
卤原子、羟基、具有 1 ~ 6 个 C 原子的直链或支链的低级烷基或具有 1 ~ 6
个 C 原子的直链或支链的低级烷氧基单或双取代; 或

20 $W - R_7$ 为 O 或 S, 和

n 为 1, 2 或 3.

本发明进一步包括下列 VII 的化合物:

25

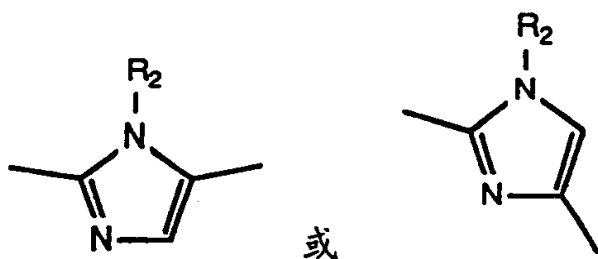


VII

其中

R_1 为 H、卤原子、羟基、具有 1 ~ 6 个 C 原子的直链或支链的低级烷
基或具有 1 ~ 6 个 C 原子的直链或支链的低级烷氧基;

30 M 为:



或

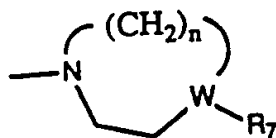
5 其中 R_2 为 H, 或具有 1 ~ 6 个 C 原子的直链或支链的低级烷基, 或 R_1 和 R_2 一起可为 $-(CH_2)_{n_1}-$, 其中 n_1 为 1, 2 或 3;

R_3 为 H, 或具有 1 ~ 6 个 C 原子的直链或支链的低级烷基, 或 R_3 和 R_4 一起可为 $-(CH_2)_{n_2}-$, 其中 n_2 为 3 或 4; 或

10 R_4 和 R_5 相同或不同, 且为 H, 具有 1 ~ 6 个 C 原子的直链或支链的低级烷基, 芳基; (具有 1 ~ 6 个 C 原子的直链或支链的低级烷基) 或 R_2 和 R_5 一起可为 $-(CH_2)_{n_3}-$, 其中 n_3 为 2 或 3; 或

NR_4R_5 为 2-(1, 2, 3, 4-四氢异喹啉基), 或 2-(1, 2, 3, 4-四氢异喹啉基), 其被卤原子、羟基、具有 1 ~ 6 个 C 原子的直链或支链的低级烷基, 或具有 1 ~ 6 个 C 原子的直链或支链的低级烷氧基单或双取代;

15 或



其中

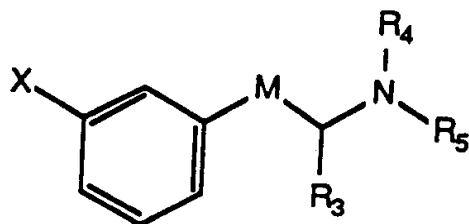
20 W 为 N 或 CH;

R_7 为 H、苯基、吡啶基或嘧啶基, 或苯基、吡啶基或嘧啶基, 其被卤原子、羟基、具有 1 ~ 6 个 C 原子的直链或支链的低级烷基或具有 1 ~ 6 个 C 原子的直链或支链的低级烷氧基单或双取代; 或

W - R_7 为 O 或 S, 和

25 n 为 1, 2 或 3.

另外, 本发明包括下列 VIII 的化合物:

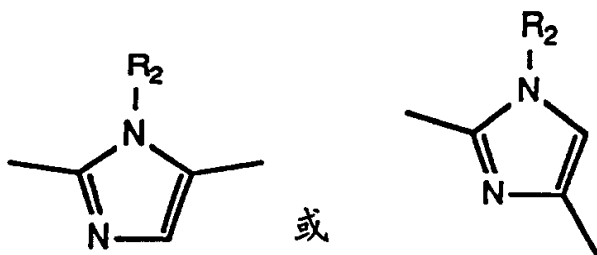


VIII

其中,

M 为:

5



其中 R_2 为 H 或具有 1 ~ 6 个 C 原子的直链或支链的低级烷基, 或 R_1 和 R_2 一起为 $-(CH_2)_{n_1}-$, 其中 n_1 为 1, 2 或 3;

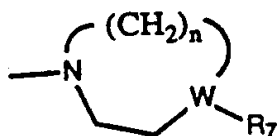
10 X 为 H、卤原子、羟基、具有 1 ~ 6 个 C 原子的直链或支链的低级烷基, 具有 1 ~ 6 个 C 原子的直链或支链的低级烷氧基, 或 SO_2R_6 , 其中 R_6 为具有 1 ~ 6 个 C 原子的直链或支链的低级烷基;

R_3 为 H, 或具有 1 ~ 6 个 C 原子的直链或支链的低级烷基, 或 R_3 和 R_4 一起可为 $-(CH_2)_{n_2}-$, 其中 n_2 为 3 或 4; 和

15 R_4 和 R_5 可相同或不同, 且为 H, 具有 1 ~ 6 个 C 原子的直链或支链的低级烷基, 苯烷基或吡啶烷基, 其中每个烷基为具有 1 ~ 6 个 C 原子的直链或支链的低级烷基; 或

R_2 和 R_5 一起可为 $-(CH_2)_{n_3}-$, 其中 n_3 为 2 或 3; 或

20 NR_4R_5 为 2 - (1, 2, 3, 4 - 四氢异喹啉基), 或被下列单或双取代的 2 - (1, 2, 3, 4 - 四氢异喹啉基): 卤原子、羟基、具有 1 ~ 6 个 C 原子的直链或支链的低级烷基、或具有 1 ~ 6 个 C 原子的直链或支链的低级烷氧基; 或



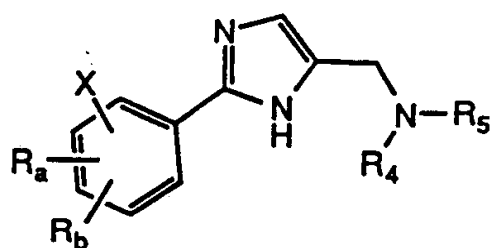
其中 W 为 N 或 CH;

25 R_7 为 H、苯基、吡啶基或嘧啶基, 或被下列单或双取代的苯基、吡啶基或嘧啶基: 卤原子、羟基、具有 1 ~ 6 个 C 原子的直链或支链的低级烷基, 或具有 1 ~ 6 个 C 原子的直链或支链的低级烷氧基; 或

W - R_7 为 O 或 S, 和

n 为 1, 2 或 3.

30 本发明也提供下式 IX 化合物:



IX

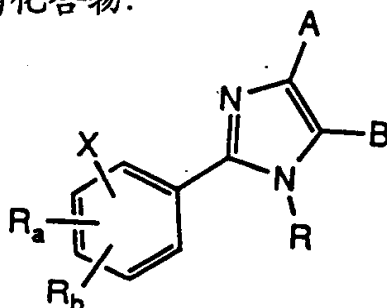
5 其中

X 为 H 或卤原子;

R_a 和 R_b 相同或不同且为 H 或烷氧基; 和

NR₄R₅ 为 4 - 苯基哌嗪 - 1 - 基或 4 - 苯基 - 哌啶 - 1 - 基, 其中每个苯基可被 H、卤原子、烷基或烷氧基取代。

10 本发明也提供下式 X 的化合物:



X

15 其中

X 为 H 或卤原子;

R 为 H 或烷基;

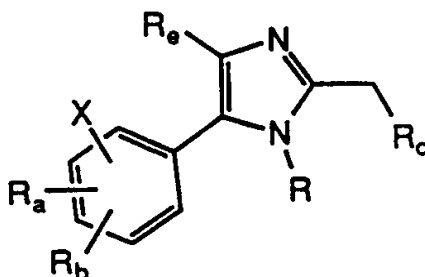
R_a 和 R_b 相同或不同且为 H 或烷氧基; 和

A 和 B 相同或不同且独立为 H 或 (4 - (2 - 任意取代的嘧啶基)哌嗪 - 1 - 基)甲基。

20 - 基)甲基。

优选的式 X 化合物为那些化合物, 其中 R 为 H 或甲基和 X, R_a 和 R_b 为 H。特别优选的式 X 化合物为那些化合物, 其中 R 为氢或甲基, X, R_a 和 R_b 为 H, 且 A 和 B 不同且为 H 或 (4 - (2 - 嘧啶基)哌嗪 - 1 - 基)甲基, 其中嘧啶基任选被 H, 羟基或烷氧基取代; 优选的烷氧基是甲氧基。

25 本发明也包括下式 XI 的化合物:



XI

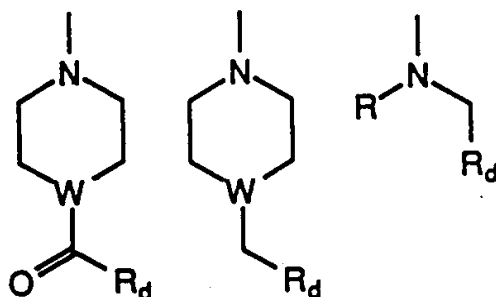
30 其中

X 代表氢或卤原子;

R 为 H 或烷基;

R_a 和 R_b 相同或不同且为 H、卤原子或烷氧基; 和

R_c 为下式基团:



其中

W 为 N 或 CH;

R 为烷基;

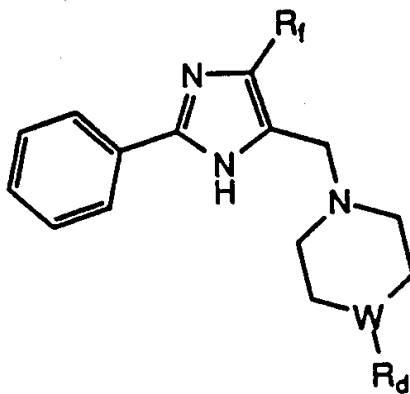
R_d 为吡啶基、嘧啶基, 苯烷基或被卤原子、烷基或烷氧基任意取代的苯

基; 和

R_e 为烷基。

优选的式 XI 化合物是那些化合物, 其中 X, R_a , R_b 和 R_c 为 H 和 R_c 为 4-取代的哌嗪-1-基或哌啶-1-基。特别优选的式 X2 化合物是那些化合物, 其中 4-取代的哌嗪-1-基或哌啶-1-基任意被苯基、苯烷基、2-吡啶基或 2-嘧啶基取代。其它优选的式 X2 化合物是那些化合物, 其中 X, R_a , R_b 和 R_c 为 H, R_e 为甲基和 R_c 为哌嗪-1-基或哌啶-1-基, 每个均在 4 位被苄基、吡啶基或嘧啶基取代。

本发明也提供下式 XII 的化合物:



其中

W 为 N 或 CH;

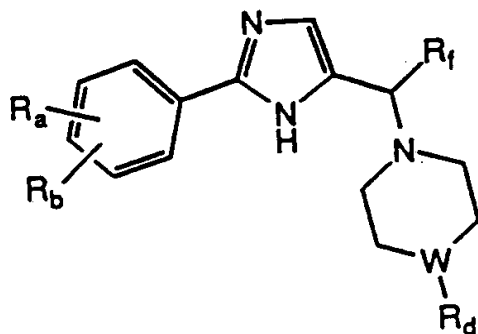
R_f 为卤原子或烷基;

R_a 为吡啶基, 嘧啶基, 苯烷基或苯基, 每个均任意被卤原子、烷基或烷氧基取代。

优选的式 XII 化合物是那些化合物, 其中 R_f 为卤原子或甲基, W 为 N, 和 R_d 为吡啶基, 嘧啶基, 或苄基。特别优选的式 XII 化合物是那些化合物,

5 其中 R_f 为卤原子和甲基; W 为 N, 和 R_d 嘧啶基。

本发明还包括下式 XIII 的化合物:



其中

XIII

W 为 N 或 CH;

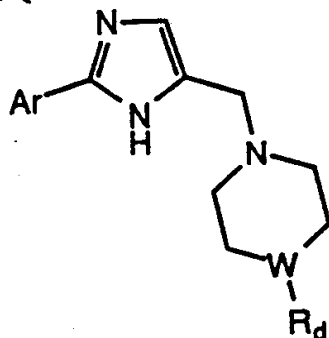
R_a 和 R_b 独立为 H、卤原子或烷氧基;

15 R_f 为烷基; 和

R_d 为吡啶基、嘧啶基, 苯烷基或苯基, 任选被卤原子, 烷基或烷氧基取代。

优选的式 XIII 化合物为那些化合物, 其中 R_f 为甲基, W 为 N 和 R_d 为吡啶基, 嘧啶基或苄基。特别优选的式 XIII 化合物为那些化合物, 其中 R_f 为甲基, W 为 N, 和 R_d 为任意被卤原子, 羟基或烷氧基取代的嘧啶基; 且至少 R_a 和 R_b 的一个为卤原子。

本发明进一步提供下式 XIV 的化合物



其中

XIV

Ar 为 1 - 或 2 - 萘基, 2 -, 3 -, 或 4 - 吡啶基, 2 - 哌嗪基, 2 -

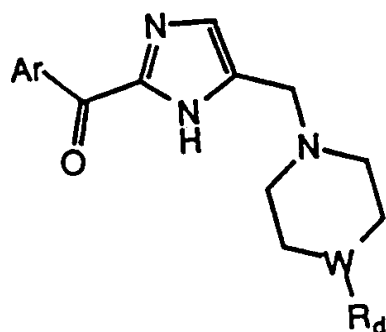
30 噻吩基或 2 - 噻啉基,

W 为 N 或 CH;

R_a 为吡啶基、嘧啶基，苯烷基或苯基，任选被卤原子，烷基或烷氧基取代。

优选的式 XIV 化合物为那些化合物，其中 W 为 CH，和 R_d 为吡啶基，嘧啶基或苄基。

5 本发明也提供下式 XV 化合物



XV

其中

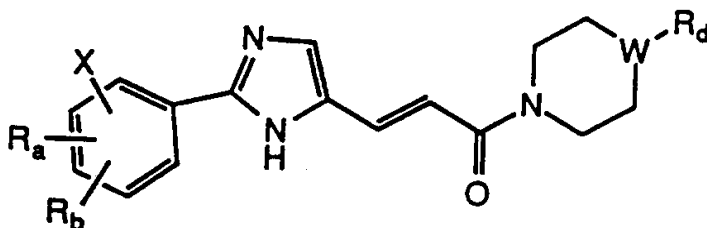
Ar 为 1 - 或 2 - 萘基，苯基或被烷基，烷氧基或卤原子单、双或三取代的苯基；

15 W 为 N 或 CH；

R_d 为吡啶基、嘧啶基，苯烷基或苯基，任选被卤原子，烷基或烷氧基取代。

优选的式 XV 化合物为那些化合物，其中 Ar 为苯基，W 为 CH 和 R_d 为吡啶基，嘧啶基或苄基。

20 本发明也包括下式 XVI 化合物：



XVI

25 其中，

X 为 H 或卤原子；

R_a 和 R_b 相同或不同，且为氢、卤原子或烷氧基；

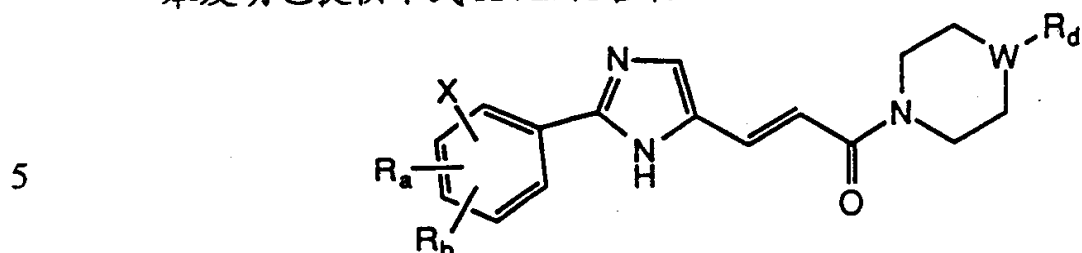
W 为 N 或 CH；

R_d 为吡啶基，嘧啶基，苯烷基或苯基，每个均任选被卤原子、羟基、烷基或烷氧基取代。

30 优选的式 XVI 化合物为那些化合物，其中 X， R_a 和 R_b 为 H，W 为 CH，

R_d 为任选取代的吡啶基、嘧啶基或苄基。

本发明也提供下式 XVII 化合物:



其中

X 为 H 或卤原子;

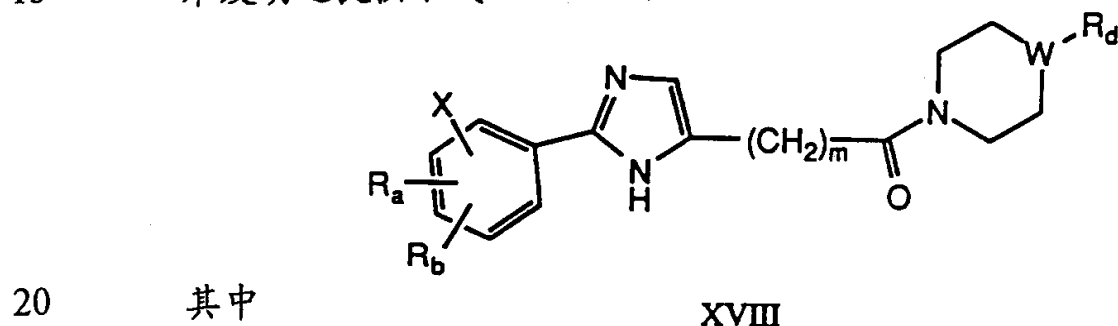
R_a 和 R_b 相同或不同且为 H、卤原子或烷氧基;

10 W 为 N 或 CH;

R_d 为吡啶基、嘧啶基、苄烷基或苄基, 每个均任意被卤原子、羟基、烷基或烷氧基取代。

优选的式 XVII 化合物为那些化合物, 其中 X, R_a 和 R_b 为 H, W 为 N, 和 R_d 为吡啶基、嘧啶基或苄基, 每个均被卤原子, 羟基或烷氧基任意取代。

15 本发明还提供下式 XVIII 化合物:



其中

m 为 0, 1 或 2;

X 为 H 或卤原子;

R_a 和 R_b 相同或不同且为 H, 卤原子或烷氧基;

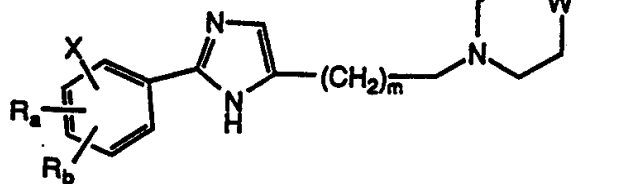
W 为 N 或 CH;

25 R_d 为吡啶基、嘧啶基、苄烷基或苄基, 每个均任意被卤原子、羟基、烷基或烷氧基取代。

优选的式 XVIII 化合物为那些化合物, 其中 X, R_a 和 R_b 为 H, W 为 N, 和 R_d 为吡啶基、嘧啶基或苄基, 每个均被卤原子, 羟基或烷氧基取代。

本发明还提供下式 XIX 的化合物:

30



XIX

其中

m 为 0, 1 或 2;

X 为 H 或卤原子;

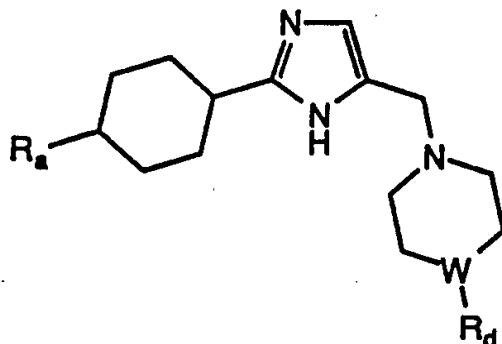
R_a 和 R_b 相同或不同且为 H, 卤原子或烷氧基;

W 为 N 或 CH;

R_d 为吡啶基、嘧啶基、苯烷基或苯基, 每个均任意被卤原子、羟基、烷基或烷氧基取代。

- 10 优选的式 XIX 化合物为那些化合物, 其中 X, R_a 和 R_b 为 H, W 为 N, 且 R_d 为吡啶基、嘧啶基或苄基。其它优选的式 XIX 化合物为那些, 其中 X, R_a 和 R_b 为 H, W 为 CH; 和 R_d 为苯基或嘧啶基, 任选被卤原子和/或羟基取代。

本发明还提供下式 XX 的化合物:



XX

其中

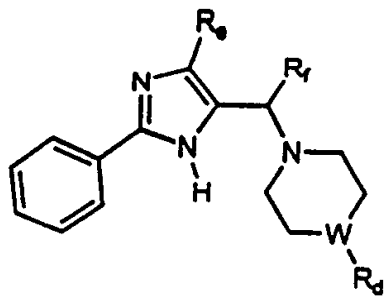
R_a 为 H 或烷基;

W 为 N 或 CH;

R_d 为吡啶基、嘧啶基、苯烷基, 或苯基, 每个均任意被卤原子、烷基或烷氧基取代。

- 25 优选的式 XX 化合物为那些化合物, 其中 W 为 N, R_a 为 H 或甲基, 和 R_d 为吡啶基、嘧啶基或苄基, 每个均任意被卤原子、羟基、烷基或烷氧基。其它优选的式 XX 化合物为那些化合物, 其中 W 为 CH, R_a 为 H 或甲基, 和 R_d 为取代的吡啶基、嘧啶基或苄基, 每个均任意被卤原子、羟基或烷氧基取代。

- 30 本发明也提供下式化合物或其药学可接受的盐:



5

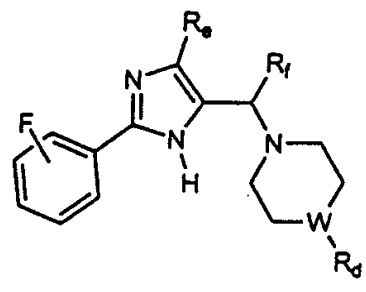
其中 W 为 N 或 CH ;

R_e 为卤原子或低级烷基 ;

R_f 为低级烷基 ; 和

10 R_d 为吡啶基, 嘧啶基, 苯烷基或苯基, 每个均任意被卤原子、羟基、低级烷基或低级烷氧基取代。

本发明也提供下式化合物或其药学可接受的盐 :



15

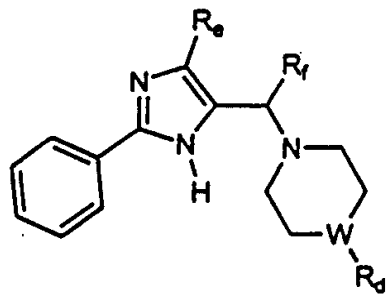
其中 W 为 CH ;

R_e 为卤原子或低级烷基 ;

R_f 为低级烷基 ; 和

20 R_d 为吡啶基, 嘧啶基, 苯烷基或苯基, 每个均任意被卤原子、羟基、低级烷基或低级烷氧基取代。

本发明也提供下式化合物或其药学可接受的盐 :



25

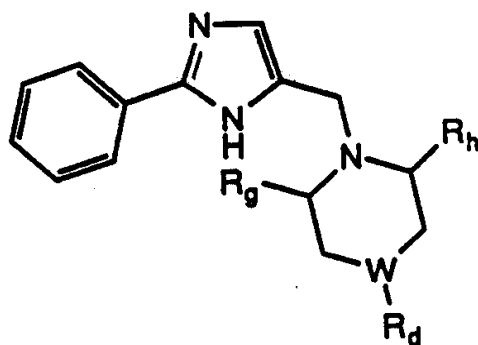
其中 W 为 N ;

R_e 为卤原子或低级烷基 ;

R_f 为低级烷基 ; 和

30 R_d 为吡啶基, 嘧啶基, 苯烷基或苯基, 每个均任意被卤原子、羟基、低级烷基或低级烷氧基取代。

本发明也提供下式XXI化合物 :



XXI

其中

W 为 N 或 CH;

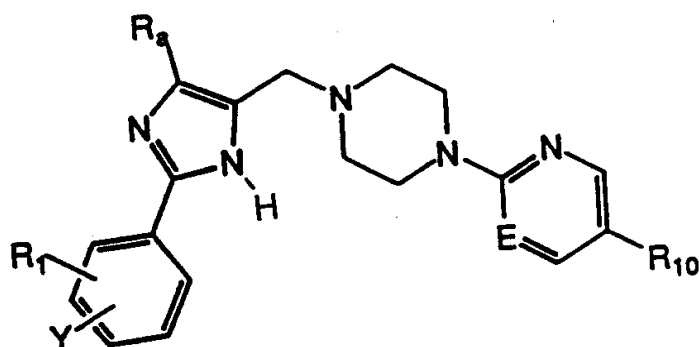
R_g 和 R_h 独立为 H, 低级烷基, 或一起为形成环的亚烷基桥; 和

R_d 为吡啶基、嘧啶基、苯烷基, 或苯基, 任选被卤原子、烷基或烷氧基

取代。

优选的式 XXI 化合物为那些化合物, 其中 W 为 N, R_g 和 R_h 为 H, 且 R_d 为任选取代的吡啶基、嘧啶基或苯基。其它式 XXI 优选化合物为那些化合物, 其中 W 为 CH, R_g 和 R_h 为 H, 和 R_d 为任选取代的吡啶基、嘧啶基或苯基。

本发明也提供下式 XXII 化合物:



XXII

其中

R_a 为 H 或低级烷基;

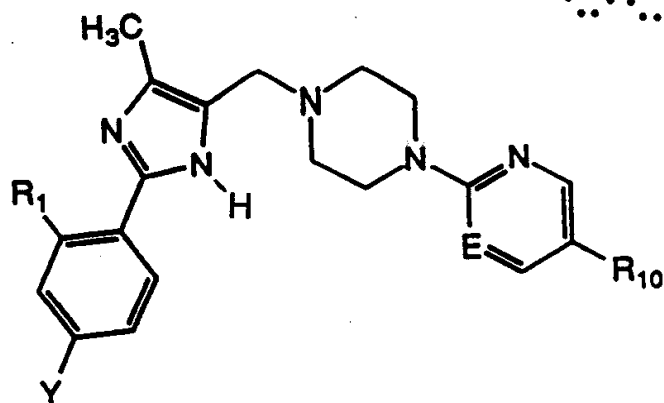
R₁ 和 Y 独立为 H、低级烷基或卤原子,

R₁₀ 为氢、羟基、低级烷氧基或卤原子; 和

E 代表 CH 或 N。

优选的式 XXII 化合物为那些化合物, 其中 E 为 N, R₁ 和 Y 独立为 H 或卤原子, 且 R₁₀ 为卤原子、羟基或低级烷氧基。特别优选的式 XXII 化合物为那些化合物, 其中 E 为 N, R₁ 和 Y 为 H 或 F, 前提是两者不能均为 F; 和 R₁₀ 为 F。

本发明也提供下式 XXIII 化合物:



其中

XXIII

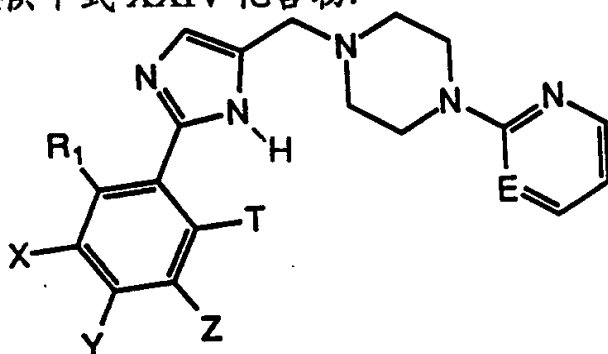
R_1 和 Y 独立为 H、低级烷基或卤原子,

R_{10} 为 H、OH、低级烷氧基或卤原子; 和

E 为 CH 或 N.

- 10 优选的式 XXIII 化合物为那些化合物, 其中 E 为 N, R_1 和 Y 独立为 H 或卤原子, 且 R_{10} 为卤原子、OH 或低级烷氧基. 特别优选的式 XXIII 化合物为那些化合物, 其中 R_a 为 H 或甲基, E 为 N, R_1 为 H 或 F, R_{10} 为 F 和 Y 为 H.

本发明也提供下式 XXIV 化合物:



其中

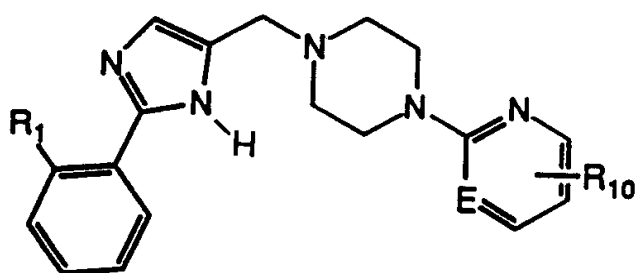
XXIV

R_1 和 T 独立为 H, 卤原子, OH, 低级烷基或低级烷氧基;

X , Y 和 Z 独立为 H, 卤原子, OH, 低级烷基, 低级烷氧基或 $-SO_2R_6$, 其中 R_6 为低级烷基; 和

E 为 CH 或 N.

- 25 本发明也提供下式 XXV 化合物:



其中:

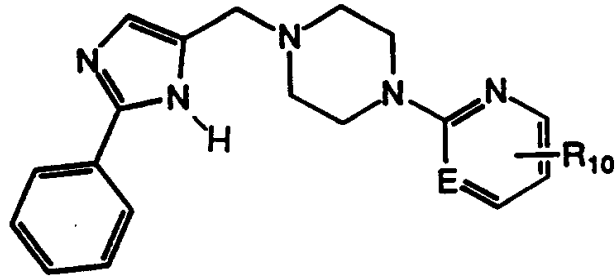
XXV

R_1 为 H、卤原子、OH、低级烷基或低级烷氧基;

R_{10} 为 H、OH、卤原子或低级烷氧基; 和

E 为 CH 或 N.

本发明也提供下式 XXVI 化合物:



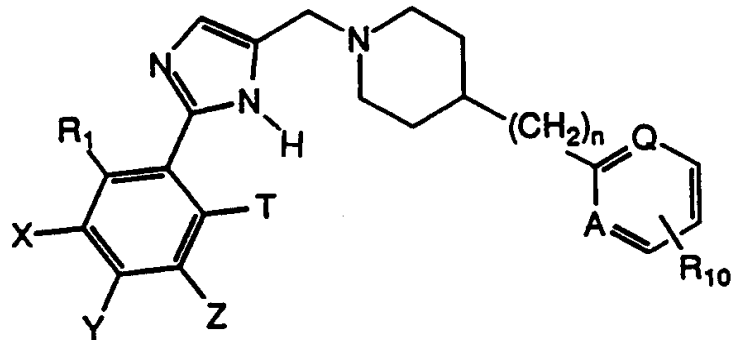
XXVI

其中:

R_{10} 为 H、OH、卤原子或低级烷氧基; 和

E 为 CH 或 N.

本发明也提供下式 XXVII 化合物:



其中:

XXVII

R_1 和 T 独立为 H、卤原子、OH、低级烷基或低级烷氧基;

X, Y 和 Z 独立为 H, 卤原子, OH, 低级烷基, 低级烷氧基或 $-SO_2R_6$,

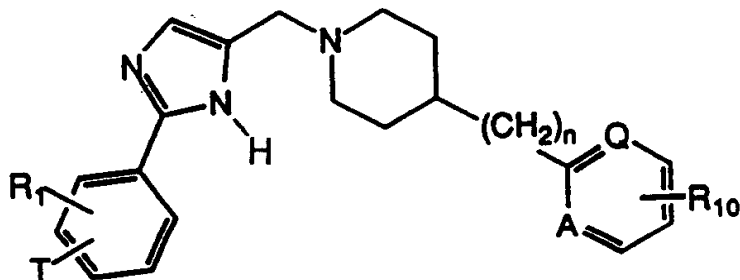
其中 R_6 为低级烷基;

n 为 0 或 1;

R_{10} 为 H、OH、卤原子、或低级烷氧基, 和

A 和 Q 相同或不同且为 CH 或 N.

本发明也提供下式 XXVIII 化合物:



XXVIII

其中

n 为 0 或 1;

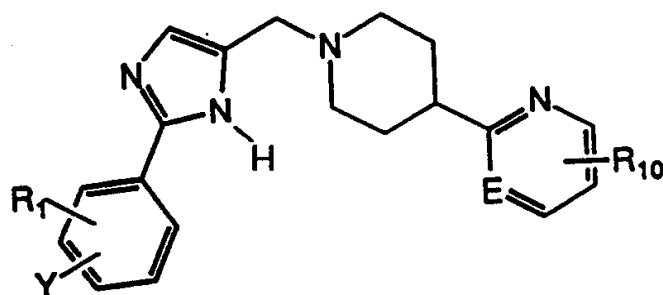
R₁ 和 T 独立为 H、卤原子、OH、低级烷基或低级烷氧基;

R₁₀ 为 H、OH、卤原子或低级烷氧基; 和

5 A 和 Q 相同或不同, 且为 CH 或 N.

本发明也提供或 XXIX 化合物:

10



XXIX

其中:

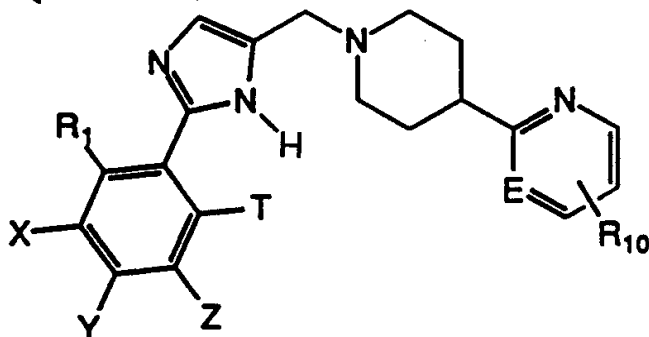
R₁ 和 T 独立为 H、卤原子、OH、低级烷基或低级烷氧基;

R₁₀ 为 H、OH、卤原子或低级烷氧基; 和

15 E 为 CH 或 N.

本发明也提供下式 XXX 化合物:

20



XXX

其中:

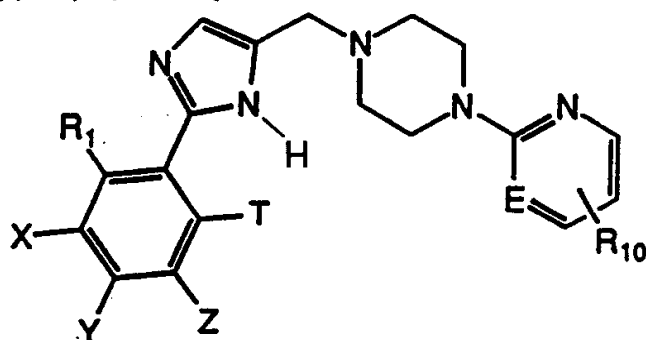
R₁₀ 为 H、OH、卤原子或低级烷氧基;

R₁、T、X、Y、Z 独立为 H 或低级烷基; 和

25 E 为 CH 或 N.

本发明也提供下式 XXXI 化合物:

30



XXXI

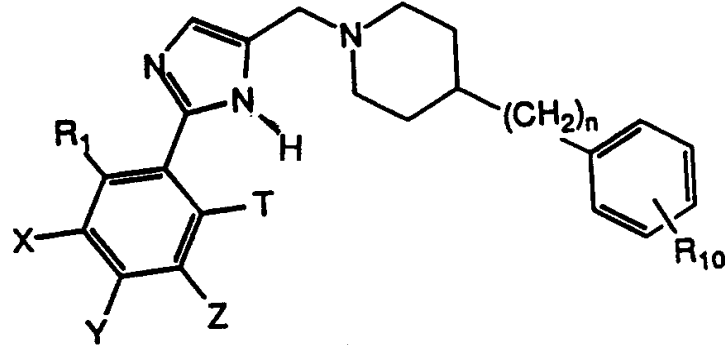
其中:

R_{10} 为 H、OH、卤原子或低级烷氧基; 和

R_1 、T、X、Y、Z 独立为 H 或低级烷基; 和

E 为 CH 或 N.

5 本发明也提供下式 XXXII 化合物:



其中:

XXXII

R_{10} 为 H、OH、卤原子或低级烷氧基;

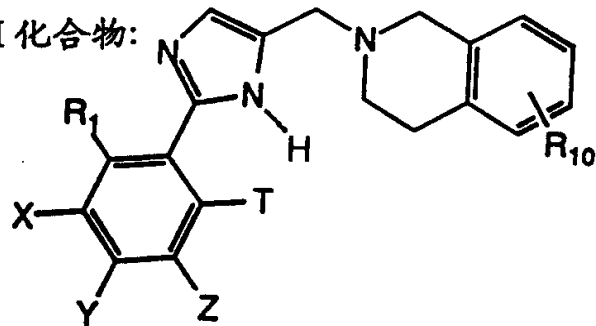
R_1 和 T 独立为 H、卤原子、OH、低级烷基或低级烷氧基; 和

X、Y 和 Z 独立为 H、卤原子、OH、低级烷基、低级烷氧基或 $-SO_2R_6$,

15 其中 R_6 为低级烷基.

n 为 0 或 1.

本发明也提供下式 XXXIII 化合物:



其中:

XXXIII

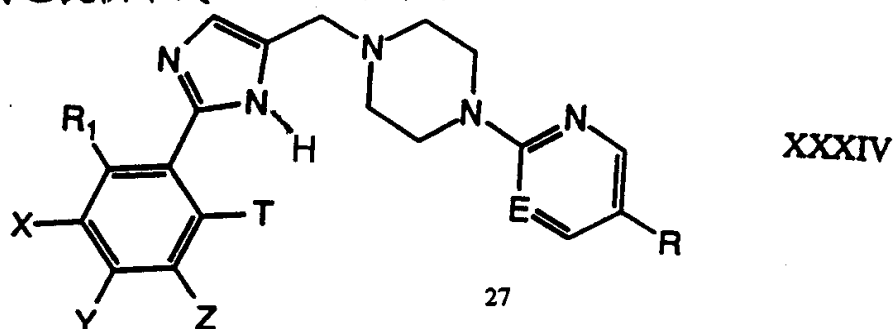
R_{10} 为 H、OH、卤原子或低级烷氧基;

R_1 和 T 独立为 H、卤原子、OH、低级烷基或低级烷氧基; 和

25 X、Y 和 Z 独立为 H、卤原子、OH、低级烷基、低级烷氧基或 $-SO_2R_6$,

其中 R_6 为低级烷基.

本发明也提供下式 XXXIV 化合物:



XXXIV

其中,

R 为卤原子, 具有 1 ~ 6 个 C 原子的烷氧基或 OH;

R₁ 和 T 独立为 H、卤原子、OH、低级烷基或低级烷氧基;

X、Y 和 Z 独立为 H、卤原子、OH、低级烷基、低级烷氧基或 -SO₂R₆,

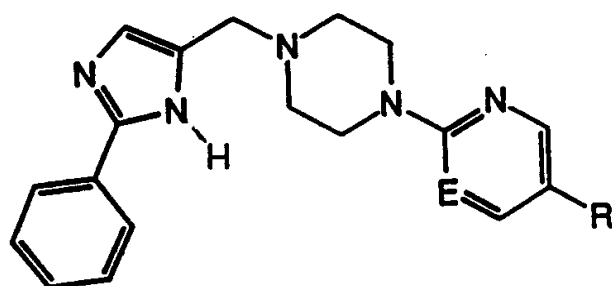
5 其中 R₆ 为低级烷基; 和

E 为 CH 或 H.

优选的式 XV 化合物为那些化合物, 其中 R₁、T、X、Y 和 Z 为 H.

特别优选的式 XV 化合物为那些化合物, R₁、T、X、Y 和 Z 为 H, E 为 N, 和 R 为 OH、F 或甲氧基.

10 本发明也提供下式 XXXV 化合物:



XXXV

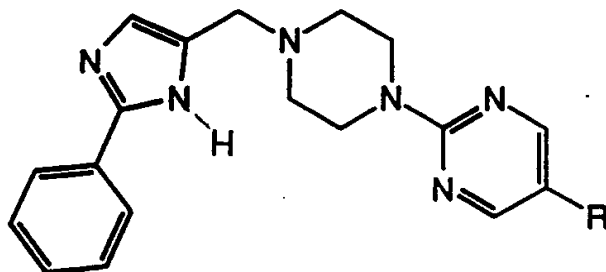
其中,

R 为卤原子, 具有 1 ~ 6 个 C 原子的烷氧基或 OH;

E 为 CH 或 N.

20 优选的式 XVI 化合物为那些化合物, 其中 E 为 N. 特别优选的式 XVI 化合物为那些化合物, 其中 E 为 N 和 R 为 OH、F 或甲氧基.

本发明也提供下式 XXXVI 化合物:



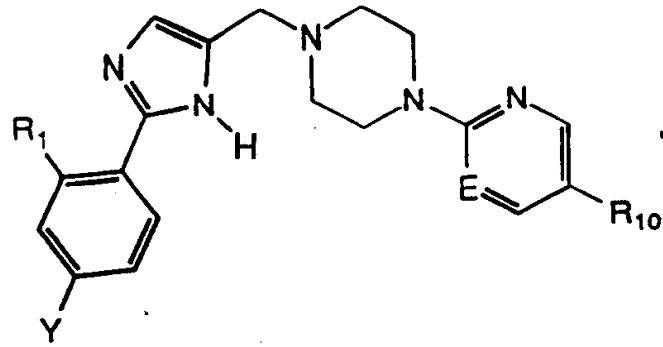
XXXVI

其中,

R 为卤原子, 具有 1 ~ 6 个 C 原子的烷氧基或羟基.

30 优选的式 XVII 化合物为那些化合物, 其中 R 为 OH、F 或甲氧基.

另外, 本发明提供下式 XXXVII 化合物:



XXXVI

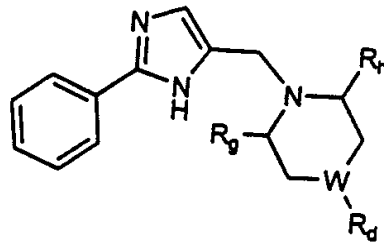
其中，

R_1 和 Y 独立为 H，低级烷基或卤原子，

R_{10} 为 H，OH，低级烷氧基或卤原子；和

E 为 CH 或 N。

本发明也提供下式化合物或其药学可接受的盐：



其中 W 为 N 或 CH；

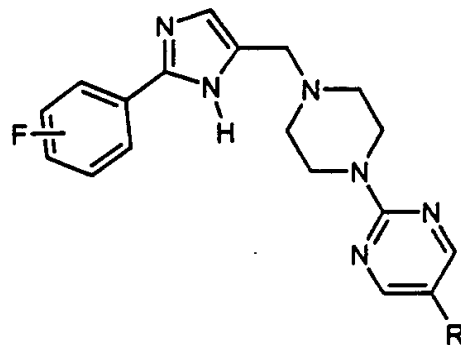
R_g 和 R_h 为甲基，或

R_g 和 R_h 形成一亚乙基并与它们所连接的环系统一起形成氮杂双环(3.2.1)

辛基；和

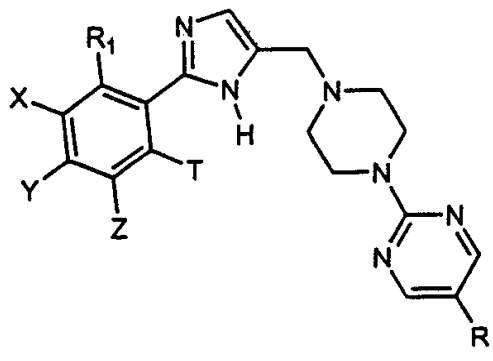
R_d 为吡啶基，嘧啶基，苯烷基或苯基，每个均任意被卤原子、羟基、低级烷基或低级烷氧基取代。

本发明也提供下式化合物或其药学可接受的盐：



其中 R 为 H 或 F。

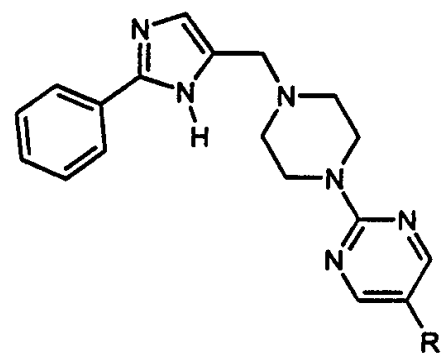
本发明也提供下式化合物或其药学可接受的盐：



5

其中 R 为卤原子、具有 1~6 个碳原子的烷氧基、或羟基；
 R₁ 和 T 独立为 H、卤原子、羟基、低级烷基或低级烷氧基；
 X, Y 和 Z 独立为 H, 卤原子, 羟基, 低级烷基或低级烷氧基。
 本发明也提供下式化合物或其药学可接受的盐：

10



15

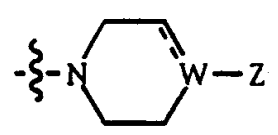
其中 R 为 F、甲氧基或羟基。

20

优选的式 XVIII 化合物为那些化合物，其中 E 为 N, R₁ 和 Y 为 H 或卤原子，且 R₁₀ 为卤原子，羟基或低级烷氧基。特别优选的式 XV 化合物为那些化合物，其中 E 为 N, R₁ 和 Y 为 H 或 F, 前提是两者不全为 F；和 R₁₀ 为 F。

式 I 和 V 的特别优选的 NR₅R₆ 和 NR₄R₅ 分别为下式：

25



其中 W 为 CH 或 N；和

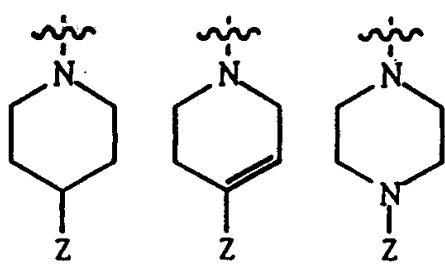
30

Z 为苯基、吡啶基或嘧啶基，每个均被卤原子、OH 或低级烷氧基单或双任意取代。

该式示为饱和杂环系统，如哌啶基和哌嗪基，以及不饱和杂环系统，如

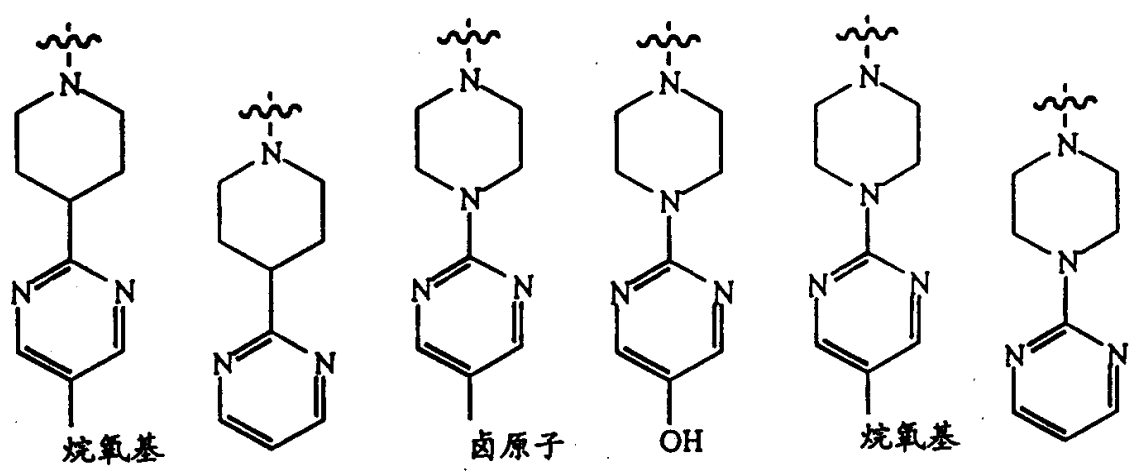
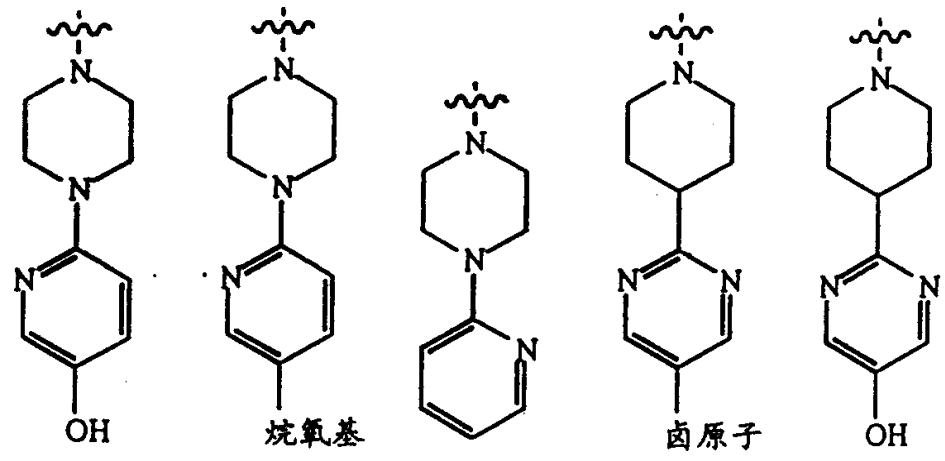
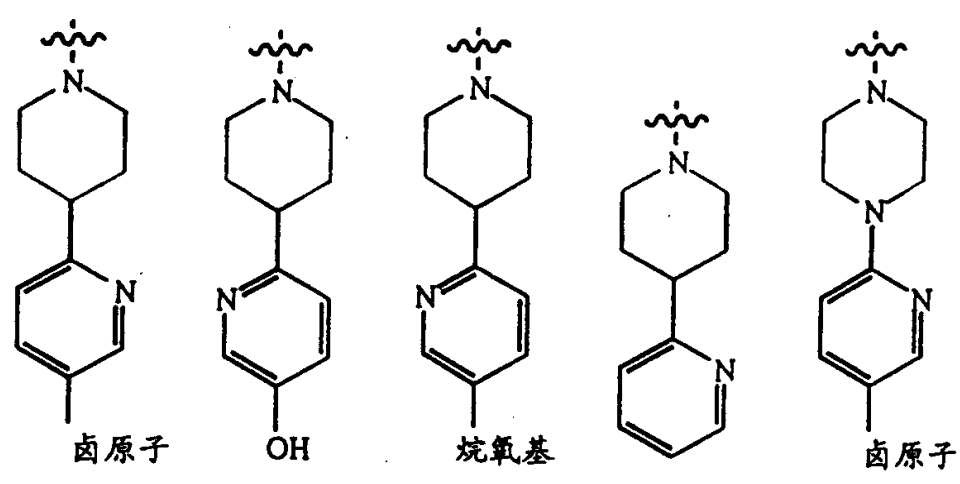
1, 2, 3, 6-四氢吡啶。这些基团包括：

5



其中 Z 如上定义。

最优的 NR_5R_6 和 NR_4R_5 包括：



本发明的代表性化合物示于下表 A。表 A 化合物为自由碱形式；而不是实施例所述的盐的形式。

注：Me 表示甲基。

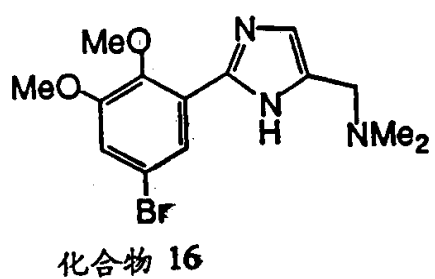
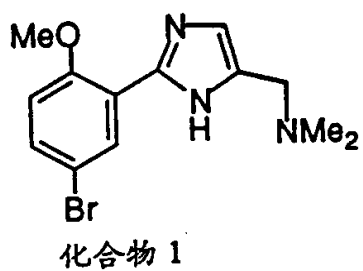
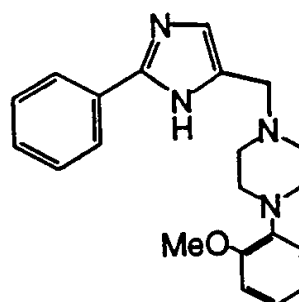
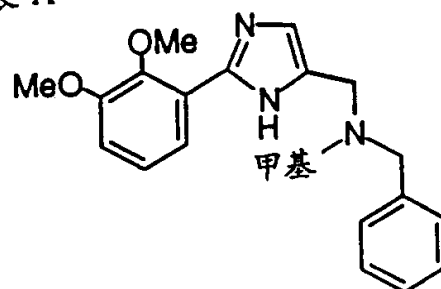
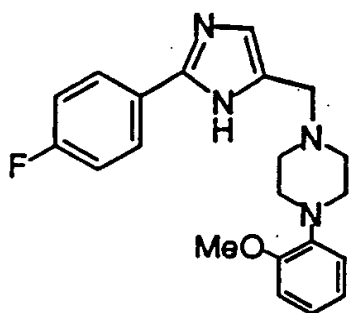
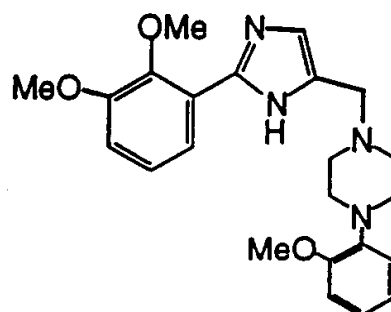


表 A

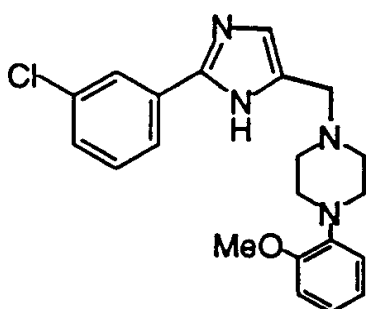




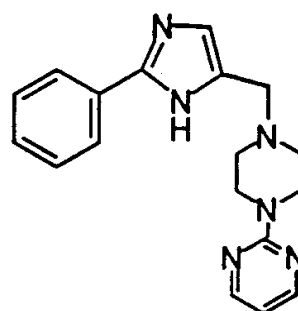
化合物 20



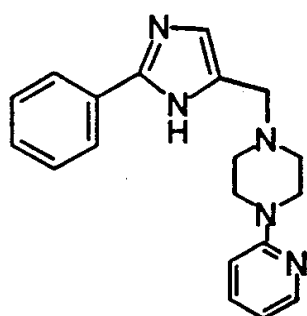
化合物 21



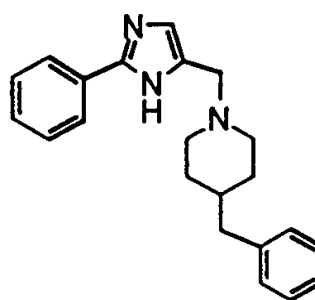
化合物 22



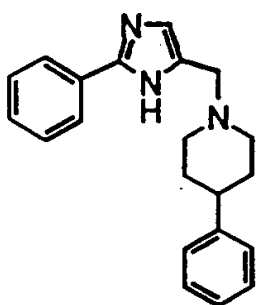
化合物 23A



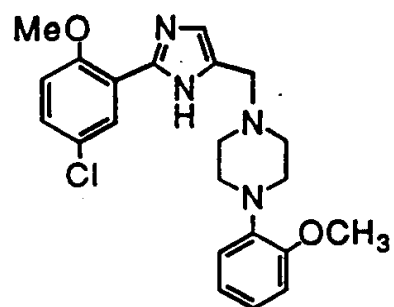
化合物 24



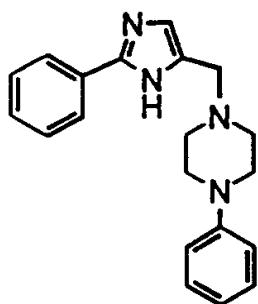
化合物 25



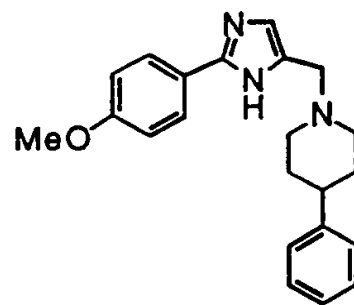
化合物 26



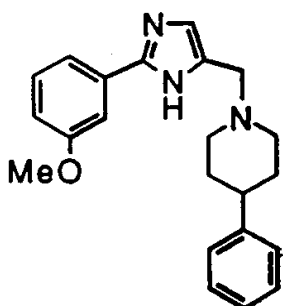
化合物 43



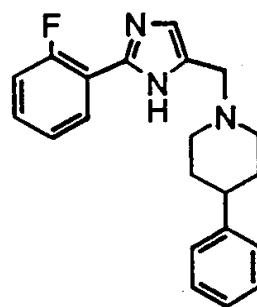
化合物 45



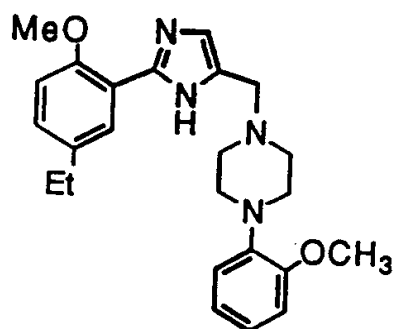
化合物 47



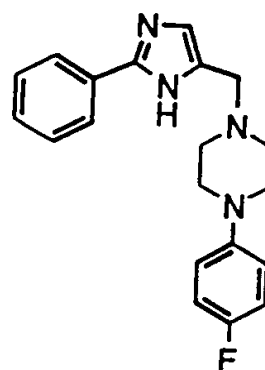
化合物 50



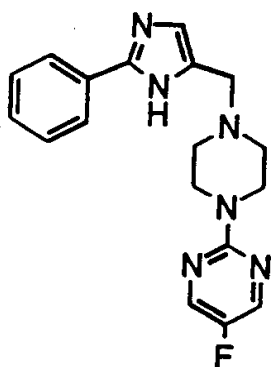
化合物 52



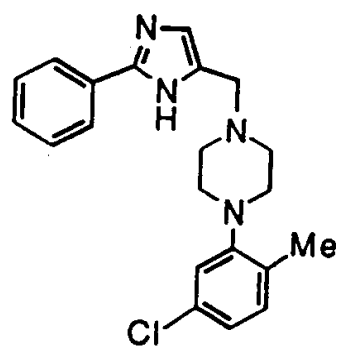
化合物 55



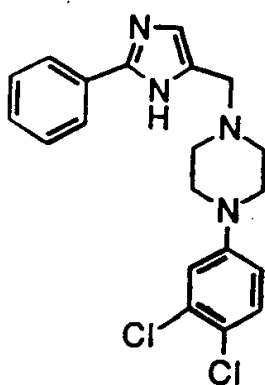
化合物 56



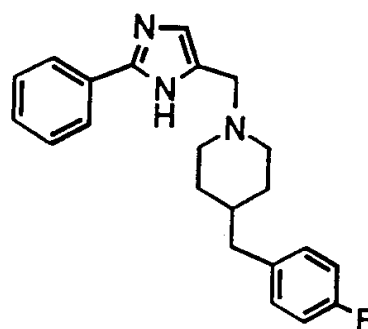
化合物 58



化合物 60



化合物 61



化合物 65

本发明的代表性化合物，属于式 I 的范围，但不限于图 I 化合物及其药
学可接受盐。无毒药可接受盐包括以下酸的盐：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
认识到有许多种无毒的药可接受的加成盐。

- 5 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。

“芳基”和“Ar”表示芳族的碳环；它具有单环(如苯基)，多个环(例
如联苯基)，或其中至少一个芳族的多个稠合的环，(如，1,2,3,4-四氢萘基、
10 萘基、蒽基或苯蒽基)，它们可任意被如卤原子、低级烷基、低级烷氧基、低
级烷硫基、三氟甲基、低级酰氧基、芳基、杂芳基和羟基取代或未取代。

“烷基”或“低级烷基”表示具有 1 ~ 6 个 C 原子的直链或支链的烷基。

“烷氧基”或“低级烷氧基”表示具有 1 ~ 6 个 C 原子的直链或支链烷
氧基。

- 15 “羟基低级烷基”或“羟基烷基”表示至少被一个羟基取代的烷基。优
选的羟基烷基为在末端碳上被一个羟基取代的直链烷基。

“杂芳基”表示 5，6 或 7 元芳香环系统，它具有至少一个选自 N，O
和 S 的杂原子。杂芳基的例子包括吡啶基、嘧啶基、吡咯基、吡唑基、吡嗪
基、哒嗪基、噁唑基、呋喃基、噻啉基、异噻啉基、噻唑基和噻吩基，它们
20 可任意被如卤原子、低级烷基、低级烷氧基，低级烷硫基、三氟甲基、低级
酰氧基；芳基、杂芳基和羟基取代或未取代。

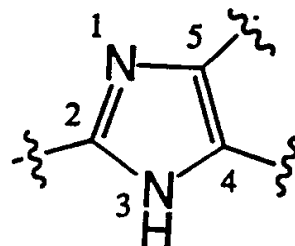
“卤原子”表示 F，Cl，Br 和 I。

“芳烷基”表示 - R - Ar 基团，其中 Ar 为芳基和 R 为直链或支链脂族
基团。芳烷基可任意被下列取代：例如，卤原子、低级烷基、低级烷氧基、
25 低级烷基硫基、三氟甲基、低级酰氧基和羟基。上述各式中 W 为 CH 或 R₈
为芳烷基的优选芳烷基基团为苯烷基，其中烷基部分为低级烷基。特别优选
的苯烷基为苄基，其中的苯环可任意被独立选自下列的至多三个基团所取
代：H，卤原子，三氟甲基、羟基、具有 1 ~ 6 个 C 原子的直链或支链的低
级烷基，具有 1 ~ 6 个 C 原子的直链或支链的低级烷氧基。

- 30 “环烷基”表示具有 3 ~ 8 个碳原子的环状碳氢化合物。这些环状烃基
团可任意被独立选自下列至多三个的取代基所取代：H、卤原子，三氟甲基、

氨基、羟基、具有 1 ~ 6 个 C 原子的直链或支链的低级烷基，具有 1 ~ 6 个 C 原子的直链或支链的低级烷氧基，或 SO_2R_9 ，其中 R_9 为 NH_2 或 NHCH_3 。

表示咪唑环的位次系统如下所示：



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和性的分析来说明。

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，或者收获含有重组生产的 D2 或 D3 受体的 BHK293 细胞。在 40°C 以及 $\text{pH}7.4$ 条件下，将样品用 100 倍体积[重量/体积(w/vol)]的 0.05M Tris(三羟甲基氨基甲烷)HCl 缓冲液匀浆。再于 $30,000 \times g$ 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。将该组织以 1: 20(w/vol)再悬浮于含 100mM NaCl 的 0.05M Tris HCl 缓冲液中。

在 48°C 下温育，1.0ml 的总的温育(物)中有 0.5ml 组织样品、 $0.5\text{nM } ^3\text{H}$ - 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*	$\text{IC}_{50}(\text{mM})$
1	0.900
8	0.011
16	0.014
19	0.100
21	0.018
24	0.620
26	0.200

*化合物编号与实施例和/或上表 A 中所示的化合物相关。

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 40 ℃ 下，于 50mM Tris pH 7.4 缓冲液中裂解，该缓冲液含有 120mM NaCl、1mM EDTA(乙二胺四乙酸)和 5mM MgCl₂。在 4 ℃ 于下 48000xg 将匀浆液离心 10 分钟。将所得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 100ml 的一份用于蛋白质测定。余下的均浆物如上述一样离心，除去上清液，并于 4 ℃ 保存该沉淀丸直至需要时，届时，恰好在使用之前用 50mM Tris 缓冲液(pH 7.4)和 120mM NaCl 再悬浮该沉淀丸至终浓度为 625mg/ml(250mg/样品)。在 0.1nM [³H]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 × 4ml 冰冷的 50mM Tris(pH7.4)和 120mM NaCl 的洗液洗涤。以 1mM 螺哌啶酮(spiperone)来测定非特异性结合，并通过 LKB β - 计数器计数来测定放射性。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 K_i。本发明某些实施例的对多巴胺 D4 结合分析的结合特征示于表 2。一般地，所列化合物用如上方法测试，且均发现对来自人多巴胺 D4 受体亚型的 [³H]YM - 09151 - 2 取代的 K_i 值低于 500nM。某些特别数据列于表 2。

表 2

化合物编号*	K _i (mM)
19	0.001
20	0.014
22	0.048
23	0.003
24	0.001
25	0.002
43	0.014
45	0.005
47	0.053
50	0.005
52	0.002
55	0.500
56	0.450

58	0.003
60	0.015
61	0.013
65	0.013

*化合物编号与实施例和/或上表 A 中所示化合物相关。

具有通式 I 的化合物可通过口服、局部给药、非肠胃给药、吸服、喷雾或者经直肠，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“非肠胃给药”一词包括皮下注射、静脉注射、肌肉注射、腹膜注射或以输注技术给药。此外，还提供了包含通式 I 的化合物和一种药物可接受的载体组成的药物配方。可以有一种或多种具有通式 I 的化合物，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，如果需要，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)。药片可以不包衣，或者以公知的技术包衣来延迟在胃道里的崩解和吸收，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(如卵磷脂)，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酐的偏酯的缩
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(如对羟基苯甲酸乙酯或正丙酯)、一种或多种着色剂、一种或多种
5 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
10 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
有其它的赋形剂, 如增甜剂、调味剂和着色剂。

15 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、酐衍生的酯或偏酯(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
20 酯)。乳化液也可以含有增甜剂和调味剂。

糖浆和酏剂可以用增甜剂(如甘油、丙二醇、山梨醇(sorbitol)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
也可以是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
25 剂也可以是在无毒的非肠胃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
30 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

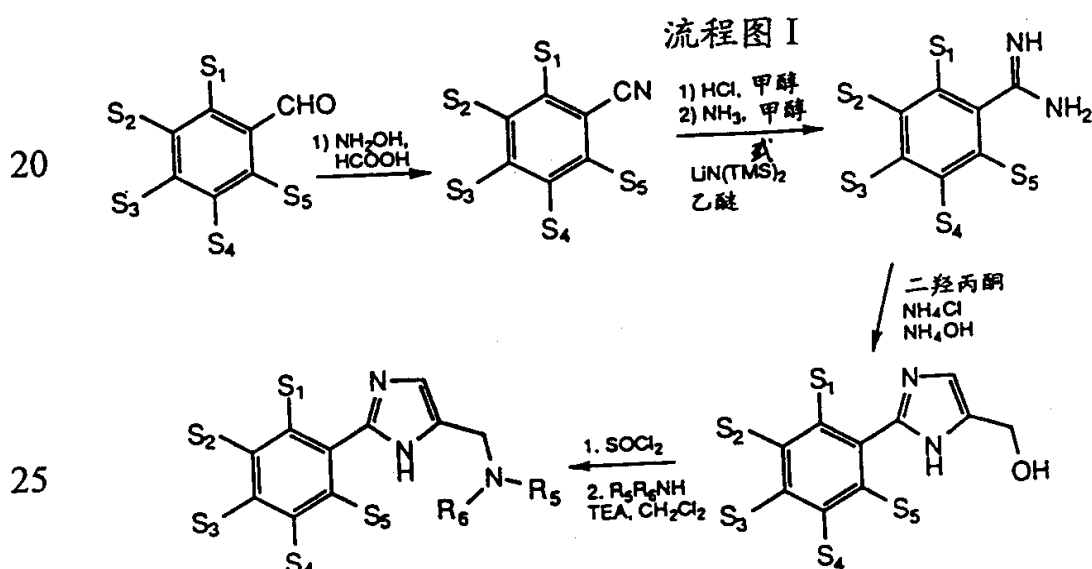
组合物可以通过将药物与适宜的非刺激性赋形剂混合来制成，该赋形剂在常温时为固体，但在直肠温度下为液体，因此会在直肠中溶化来释放药物。这类物质为可可油和聚乙二醇。

5 具有通式 I 的化合物可以在无菌介质中非肠胃给药。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 0.1mg 至大约 140mg/公斤体重/天范围的剂量水平有助于治疗上述病症(大约 0.5mg 至大约 7g/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及给药的特定方式来变化。单剂一般含 10 1 ~ 500mg 的活性成份。

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。

15 对制备本发明的代表性化合物 2 - 苯基 - 4 - 氨基甲基 - 咪唑的说明见流程图 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。

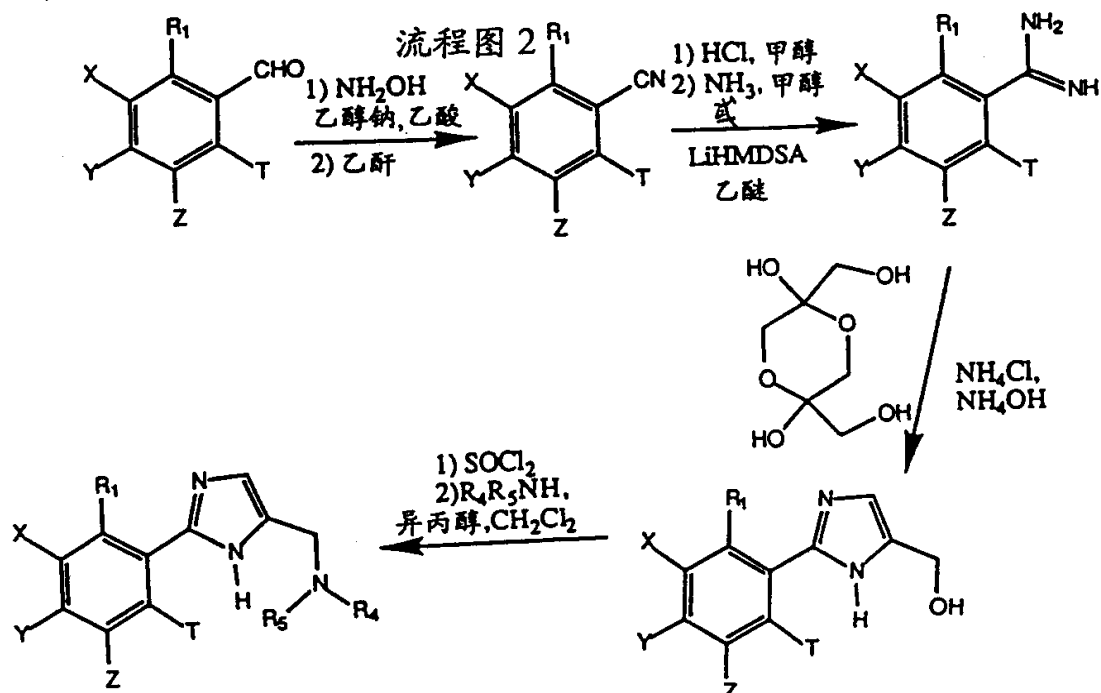


其中 S_1 , S_2 , S_3 , S_4 和 S_5 相同或不同，且为 H、卤原子、三氟甲基、氟基、具有 1 ~ 6 个 C 原子的直链或支链的低级烷基、羟基、具有 1 ~ 6 个 C 原子的直链或支链的低级烷氧基，或 SO_2R_9 ，其中 R_9 为 NH_2 或 $NHCH_3$ ；

30 R_5 和 R_6 如式 I 中定义；或

NR_5R_6 一起为如式 I 定义的环状基团。

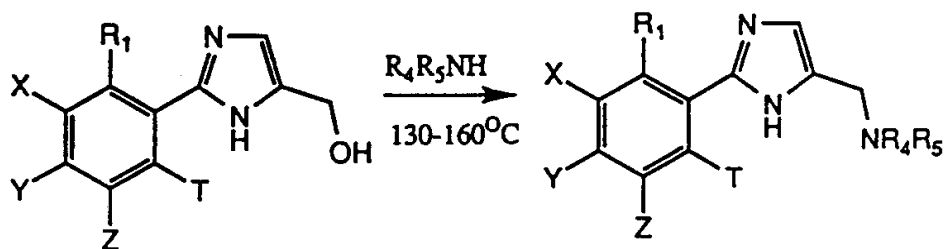
另外, 本发明化合物可由流程图 2 的反应来制备。



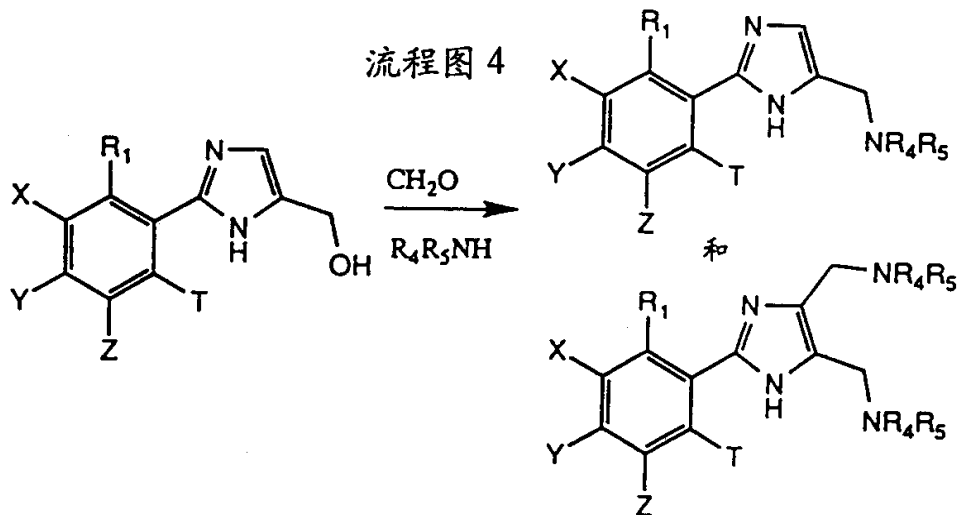
其中 R_1 , T , M , X , Y , Z , R_4 和 R_5 如上式 V 定义。

制备本发明的其它化合物的方法示于流程图 3 和 4。起始物质的取代基和试剂如式 I 中定义。

流程图 3



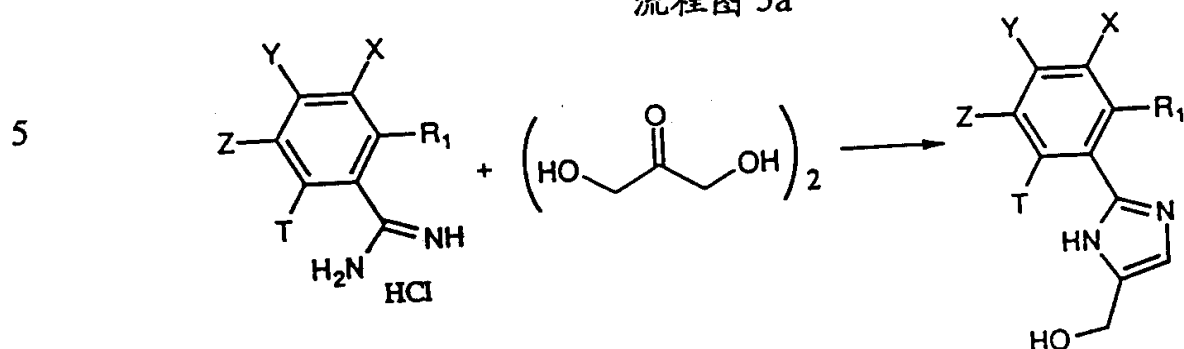
流程图 4



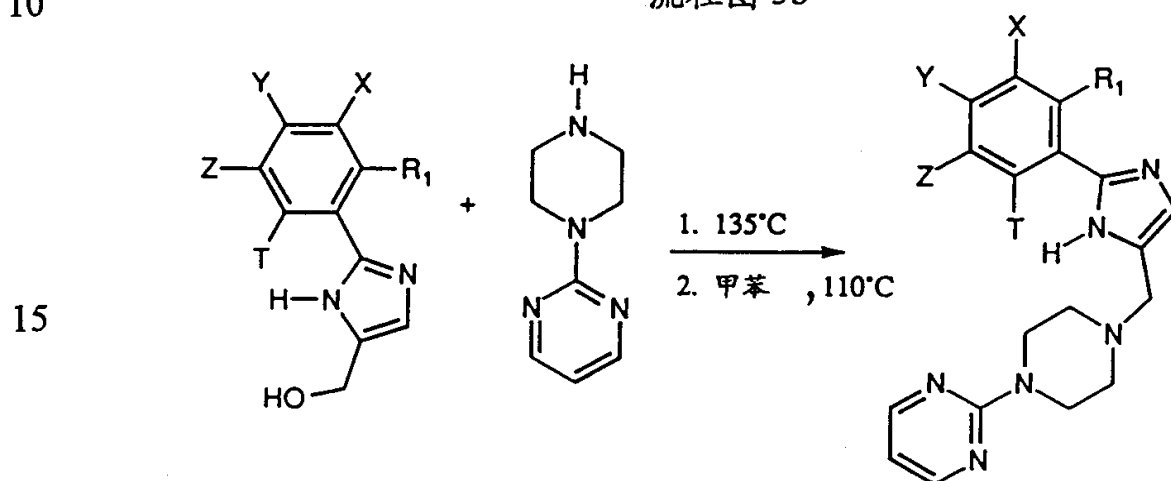
下面流程图 5a - c 描述了本发明化合物合成途径的其它例子, 它表示

了嘧啶衍生物的制备。制备以不同基团取代嘧啶基的本发明化合物，其起始物质可作相应变化。起始物质的取代基和试剂如上式 I 中定义。

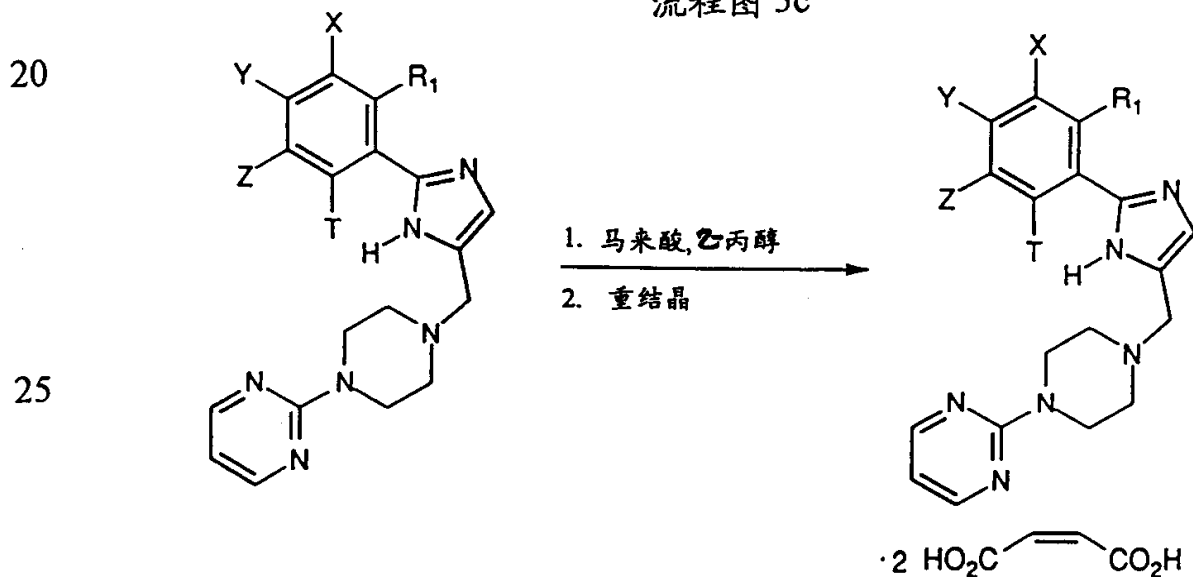
流程图 5a



流程图 5b

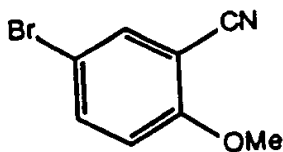


流程图 5c



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 1

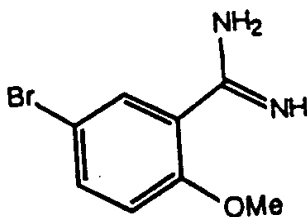


5

在 100 °C 和搅拌下加热 5 - 溴 - 邻甲氧基苯甲醛(6.45g)、盐酸羟胺(2.2g)、甲酸钠(4.1g)和甲酸(20ml)的混合物 1 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。用乙醚萃取产物，用硫酸镁干燥乙醚萃取物，并真空除去溶剂。将剩余物从乙醚/己烷中结晶出来，得到 5 - 溴 - 2 - 甲氧基 - 苯基肟。

10

实施例 2



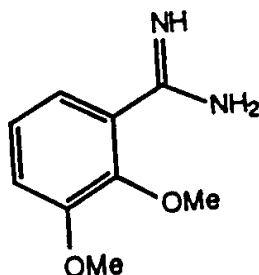
15

于室温下，用 HCl 气体饱和 5 - 溴 - 2 - 甲氧基 - 苯基肟(4.0g)、3A 分子筛(5g)和无水甲醇(60ml)的混合物，并使其在 0 °C 下放置 24 小时。用真空除去溶剂，将剩余物溶于 75ml 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 °C 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脎。用 50 % NaOH 使水层呈碱性，并用 10 % 的溶于二氯甲烷中的甲醇萃取产物三次。用碳酸钾干燥合并的有机萃取物，并用真空除去溶剂，得到呈玻璃状固体 5 - 溴 - 2 - 甲氧基 - 苯甲脒。

20

25

实施例 3

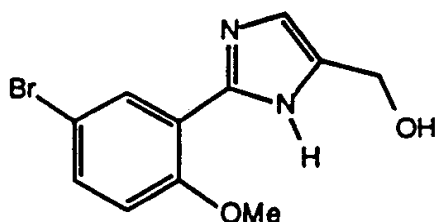


30

向干乙醚(150ml)中的 1, 1, 1, 3, 3, 3 - 六甲基二硅氮烷(20g)

的溶液中加入己烷中的 2.4M 正丁基锂(5ml)。于室温下 10 分钟后，加入一份 2, 3 - 二甲氧基苯基氟(16.3g)，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，并用溶于二氯甲烷的 10 % 甲醇萃取三次。用碳酸钾干燥合并的有机萃取物，并用真空除去溶剂，得到呈玻璃状固体的 2, 3 - 二甲氧基 - 苯甲脒。

实施例 4

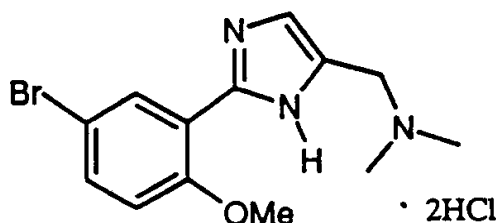


10

于 90 °C 温度下，加热 5 - 溴 - 2 - 甲氧基 - 苯甲脒(1.5g)、1, 3 - 二羟基 - 丙酮二聚物(1.0g)、氯化铵(1.3g)、四氢呋喃(3ml)和浓氢氧化铵水溶液(10ml)3 小时。用冰冷却反应混合物，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。

15

实施例 5



20

(化合物 1)

在 80 °C 下加热 2 - (5 - 溴 - 2 - 甲氧基苯基) - 5 - 羟甲基咪唑(500mg)和亚硫酸氯(1.5ml)的混合物 15 分钟，然后减压浓缩。加入乙醚(15ml)，收集得到的固体，并用乙醚洗涤。该固体以一份加入到二甲胺(3ml)、异丙醇(15ml)和二氯甲烷(30ml)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。用硫酸镁干燥有机萃取物，用真空除去溶剂，用乙醇的盐酸/乙醚处理剩余物，得到 2 - (5 - 溴 - 2 - 甲氧基苯基) - 4(5)[(N, N - 二甲基) - 氨基甲基] - 咪唑二氢氯化物(化合物 1)，熔点： 242 - 243 °C。

25

30

实施例 6

以下化合物基本上是根据实施例 1 ~ 5 所描述的方法来制备的:

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

5 (b) 2 - 苯基 - 4(5) - (哌啶子基甲基) - 咪唑二氢氯化物(化合物 3), 熔点: 245 - 247 °C;

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

10 (d) 2 - (2 - 甲氧基苯基) - 4(5) - [(N, N - 二甲基)氮甲基] - 咪唑二氢氯化物(化合物 5), 在 X °C 熔化;

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

(f) 2 - (2, 3 - 二甲氧基苯基) - 4(5) - [(N, N - 二甲基)氮甲基] - 咪唑二氢氯化物(化合物 7), 熔点: 220 - 221 °C;

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

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

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

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

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

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

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

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

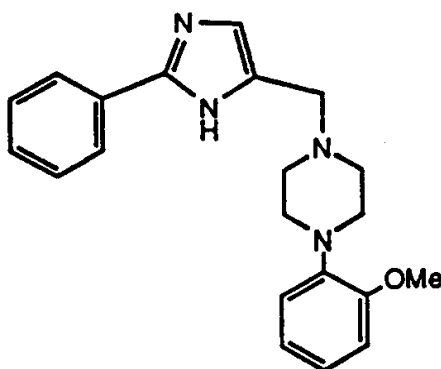
(o) 2 - (5 - 溴 - 2, 3 - 二甲氧基苯基) - 4(5) - [(N, N - 二甲基)氮甲

基]-咪唑二氢氯化物(化合物 16), 熔点: 194 - 194 °C;

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

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

实施例 7



(化合物 19)

15 在 80 °C 下, 加热 2-苯基-5-羟甲基-咪唑(350mg)和亚硫酰氯(3ml)的混合物 15 分钟。真空除去过量的亚硫酰氯, 并将剩余物溶于 20ml 二氯甲烷中。将该溶液加入到二氯甲烷(20ml)中的三乙胺(1ml)和 1-(2-甲氧基苯基)-哌嗪(410mg)的混合物中, 并搅拌混合物 20 分钟。真空除去溶剂, 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。用硫酸镁干燥有机萃取物, 真空除去溶剂, 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 °C.

实施例 8

基本上依据实施例 7 中所描述的方法来制备以下化合物:

25 (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 °C;

(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;

30 (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 °C;

(d) 2-苯基-4(5)-[(4-(2-噻啉基)-哌嗪-1-基)-甲基]-咪唑

二氢氯化物(化合物 23), 熔点: 246 - 248 °C;

(d') 2 - 苯基 - 4(5) - [(4 - (2 - 嘧啶基) - 哌嗪 - 1 - 基) - 甲基] - 咪唑
(化合物 23A);

(d'') 2 - 苯基 - 4(5) - [(4 - (2 - 嘧啶基) - 哌嗪 - 1 - 基) - 甲基] - 咪唑

5 马来酸氢盐(化合物 23B), 熔点: 176 - 178 °C;

(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 °C;

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

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

(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).

(i) 2 - 苯基 - 4(5) - 2 - 苄基 - 5, 6, 7, 8 - 四氢苯并咪唑咪唑二
15 氢氯化物(化合物 76).

实施例 9

基本上依据实施例 1 ~ 7 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 °C;

20 (b) 2 - (4 - 甲氧基苯基) - 4(5) - [(N - 甲基 - N - 苄基)氮甲基] - 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)氮甲基]
- 咪唑二氢氯化物(化合物 30);

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

(e) 2 - (5 - 氯 - 2 - 甲氧基苯基) - 4(5) - [(N - 甲基 - N - 苄基)氮甲
基] - 咪唑(化合物 32); 熔点: 88 - 89 °C;

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

30 (g) 2 - (5 - 氯 - 2 - 甲氧基苯基) - 4(5) - [(N - 甲基)氮甲基] - 咪唑二
氢氯化物(化合物 34); 熔点: 225 - 227 °C;

- (h) 2 - (5 - 氯 - 2 - 甲氧基苯基) - 4(5) - [(N - 苄基)氨基甲基] - 咪唑二氢氯化物(化合物 35); 熔点: 184 - 186 °C;
- (i) 2 - (5 - 氯 - 2 - 苄氧基苯基) - 4(5) - [(N - 甲基 - N - 苄基)氨基甲基] - 咪唑二氢氯化物(化合物 36); 熔点: 118 - 123 °C;
- 5 (j) 2 - (2 - 苄氧基苯基) - 4(5) - [(N - 甲基 - N - 苄基)氨基甲基] - 咪唑二氢氯化物(化合物 37); 熔点: 199 - 200 °C;
- (l) 2 - (3 - 乙基苯基) - 4(5) - [(N - 甲基 - N - 苄基)氨基甲基] - 咪唑二氢氯化物(化合物 38); 熔点: 234 - 235 °C;
- (m) 2 - (5 - 氯 - 2 - 甲氧基苯基) - 4(5) - [(N - 甲基 - N - (4 - 氯苄基))氨基甲基] - 咪唑二氢氯化物(化合物 39), 熔点: 186 - 188 °C.
- 10 (n) 2 - (5 - 氯 - 2 - 羟基苯基) - 4(5) - [(N - 甲基 - N - 苄基)氨基甲基] - 咪唑二氢氯化物(化合物 40), 熔点: 227 - 288 °C.
- (o) 2 - (5 - 溴 - 2 - 苄基氧基苯基) - 4(5) - [(N - 甲基 - N - 苄基)氨基甲基] - 咪唑二氢氯化物(化合物 41).
- 15 (p) 2 - (5 - 乙基 - 2 - 甲氧基苯基) - 4(5) - [(N - 甲基 - N - 苄基)氨基甲基] - 咪唑二氢氯化物(化合物 42), 熔点: 114 - 115 °C.
- (q) 2 - (5 - 氯 - 2 - 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 43), 熔点: 138 - 143 °C.
- (r) 2 - (5 - 氯 - 2 - 甲氧基苯基) - 4(5) - [(4 - 苄基 - 哌啶 - 1 - 基) - 甲基] - 咪唑二氢氯化物(化合物 44), 熔点: 138 - 143 °C.
- 20 (s) 2 - 苄基 - 4(5) - [(4 - 苄基 - 哌嗪 - 1 - 基)甲基] - 咪唑 (化合物 45), 熔点: 189 - 191 °C.
- (t) 2 - (4 - 氟苯基) - 4(5) [(4 - 苄基 - 哌啶 - 1 - 基) - 甲基] - 咪唑二氢氯化物(化合物 46), 熔点: 260 - 264(分解).
- 25 (u) 2 - (4 - 甲氧基苯基) - 4(5) [(4 - 苄基 - 哌啶 - 1 - 基) - 甲基] - 咪唑二氢氯化物(化合物 47), 熔点: 196 - 199 °C.
- (v) 2 - 苄基 - 4(5) [(4 - (3 - 三氟甲基苯基) - 哌嗪 - 1 - 基) - 甲基] - 咪唑(化合物 48), 熔点: 182 - 184 °C.
- (w) 2 - (2 - 甲氧基苯基) - 4(5) - [4 - 苄基 - 哌啶 - 1 - 基) - 甲基] - 咪唑二氢氯化物(化合物 49).
- 30 (x) 2 - (3 - 甲氧基苯基) - 4(5) - [(4 - 苄基 - 哌啶 - 1 - 基) - 甲基] -

咪唑 二氢氯化物(化合物 50), 熔点: 114 - 117 °C.

(y) 2 - (3 - 氟苯基) - 4(5) - [(4 - 苯基 - 哌啶 - 1 - 基) - 甲基] - 咪唑(化合物 51), 熔点: 110 - 112 °C.

(z) 2 - (2 - 氟苯基) - 4(5) - [(4 - 苯基 - 哌啶 - 1 - 基) - 甲基] - 咪唑

5 马来酸氢盐(化合物 52), 熔点: 142 - 144 °C.

(aa) 2 - (2 - 甲基苯基) - 4(5) - [(4 - 苄基 - 哌啶 - 1 - 基) - 甲基] - 咪唑 二氢氯化物(化合物 53), 熔点: 242 - 244 °C.

(ab) 2 - (5 - 乙基 - 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 54), 熔点: 76 - 78 °C.

10 (ac) 2 - (5 - 乙基 - 2 - 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 55), 熔点: 61 - 64 °C.

(ad) 2 - 苯基 - 4(5) - [(4(4 - 氟苯基) - 哌啶 - 1 - 基) - 甲基]咪唑二氢氯化物(化合物 56), 熔点: 64 - 68 °C.

(ae) 2 - (5 - 乙基 - 2 - 甲氧基苯基 - 4(5) - [(4 - (2 - 嘧啶基) - 哌啶 - 1 - 基) - 甲基] - 咪唑 二氢氯化物(化合物 57), 熔点: 75 - 78 °C.

(af) 2 - 苯基 - 4(5) - [(4 - (5 - 氟 - 2 - 嘧啶基) - 哌啶 - 1 - 基) - 甲基] - 咪唑 二氢氯化物(化合物 58), 熔点: 188 - 190 °C.

(ag) 2 - (4 - 氟苯基) - 4(5) - [(4 - (2 - 嘧啶基) - 哌啶 - 1 - 基) - 甲基] - 咪唑 二氢氯化物(化合物 59), 熔点: 181 - 184 °C.

20 (ah) 2 - 苯基 - 4(5) - [(4 - (5 - 氯 - 2 - 甲基苯基) - 哌啶 - 1 - 基) - 甲基] - 咪唑 二氢氯化物(化合物 60), 熔点: 142 - 145 °C.

(ai) 2 - 苯基 - 4(5) - [(4 - (3, 4 - 二氯苯基) - 哌啶 - 1 - 基) - 甲基] - 咪唑(化合物 61), 熔点: 179 - 181 °C.

(aj) 2 - 苯基 - 4(5) - [(4 - (4 - 氟苯基) - 哌啶 - 1 - 基) - 甲基] - 咪唑 25 马来酸氢盐(化合物 62), 熔点: 148 - 149 °C.

(ak) 2 - (3 - 氟苯基) - 4(5) - [(4 - 苄基 - 哌啶 - 1 - 基) - 甲基] - 咪唑 马来酸氢盐(化合物 63), 熔点: 148 - 149 °C.

(al) 2 - (4 - 氟苯基) - 4(5) - [(4 - 苄基 - 哌啶 - 1 - 基) - 甲基] - 咪唑 二氢氯化物(化合物 64), 熔点: 254 - 256 °C.

30 (am) 2 - 苯基 - 4(5) - [(4 - 氟苄基) - 哌啶 - 1 - 基) - 甲基] - 咪唑 二氢氯化物(化合物 65).

(an) 2 - (2 - 氟苯基 - 4(5) - [(4 - (2 - 嘧啶基) - 哌嗪 - 1 - 基) - 甲基] - 咪唑(化合物 66), 熔点: 159 - 161 °C.

(ao) 2 - (4 - 甲基苯基 - 4(5) - [(4 - (2 - 嘧啶基) - 哌嗪 - 1 - 基) - 甲基] - 咪唑(化合物 67), 熔点: 176 - 179 °C.

5 (ap) 2 - (2 - 氟苯基) - 4(5) - [(4 - 苄基 - 哌嗪 - 1 - 基) - 甲基] - 咪唑马来酸氢盐(化合物 68), 熔点: 113 - 115 °C.

(aq) 2 - (4 - 氟苯基 - 4(5) - [(4 - (2 - 吡啶基) - 哌嗪 - 1 - 基) - 甲基] - 咪唑(化合物 69), 熔点: 176 - 177 °C.

10 (ar) 2 - 苯基 - 4(5) - [(4 - (4 - 氟 - 2 - 嘧啶基) - 哌嗪 - 1 - 基) - 甲基] - 咪唑马来酸氢盐(化合物 70).

(as) 2 - (2 - 氟苯基 - 4(5) - [(4 - (4 - 氟 - 2 - 嘧啶基) - 哌嗪 - 1 - 基) - 甲基] - 咪唑马来酸氢盐(化合物 71).

(at) 2 - (4 - 氟苯基 - 4(5) - [(4 - (4 - 氟 - 2 - 嘧啶基) - 哌嗪 - 1 - 基) - 甲基] - 咪唑马来酸氢盐(化合物 72).

15 (au) 2 - (2 - 氟苯基 - 4(5) - [(4 - (5 - 氟 - 2 - 嘧啶基) - 哌嗪 - 1 - 基) - 甲基] - 咪唑马来酸氢盐(化合物 72A), 熔点: 170 - 171 °C.

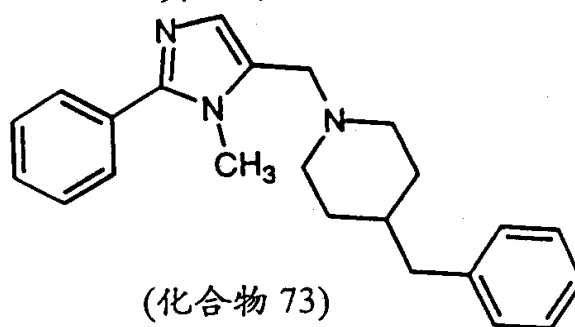
(av) 2 - (4 - 氟苯基 - 4(5) - [(4 - (5 - 氟 - 2 - 嘧啶基) - 哌嗪 - 1 - 基) - 甲基] - 咪唑马来酸氢盐(化合物 72B), 熔点: 180 - 181 °C.

20 (aw) 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 72B).

(ax) 2 - 苯基 - 4(5) - [(4 - (5 - 氟嘧啶 - 2 - 基) - 哌嗪 - 1 - 基) - 甲基] - 咪唑马来酸氢盐(化合物 72E), 熔点: 185 - 186 °C.

实施例 10

25



30 含 2 - 苯基咪唑(1.0g)的 40ml 四氢呋喃溶液冷却至 0 °C, 且 4ml 的 2M 二异丙基酰胺锂滴入其中, 形成白色悬浮液。在 0 °C 混合物搅拌 10 分钟, 然后加入 0.7ml 的硫酸二甲酯。反应物在室温下再搅拌 30 分钟, 这时溶液均匀

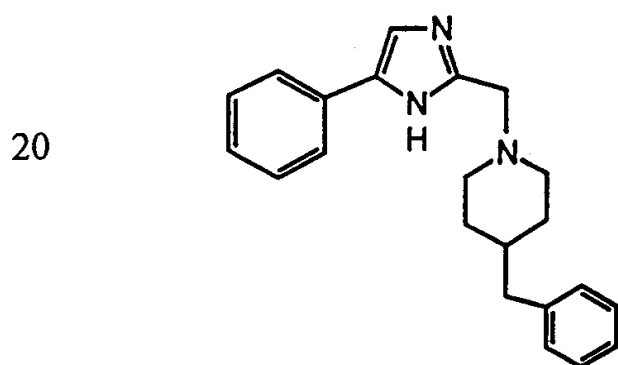
化。加入氯化铵水溶液，减压蒸去四氢呋喃。水相以 $2 \times 100\text{ml}$ 等份的二氯甲烷萃取。合并的有机萃取物稀氢氧化铵和盐水洗涤。合并的有机萃取物用无水 Na_2SO_4 干燥，减压下浓缩，生成 1 克 1 - 甲基 - 2 - 苯基咪唑，它无需进一步纯化或表征，即可用于下一步中。

- 5 在 10ml 乙酸中的 1g 1 - 甲基 - 2 - 苯基咪唑的溶液中加入 0.4ml 的 37 % 甲醛水溶液和 1.2ml 的 4 - 苄基哌啶。反应混合物加热至 100°C 10 小时，然后减压下蒸去乙酸。残留物溶于水中，并用 5 % NaOH 使之碱化，并用 $2 \times 100\text{ml}$ 的二氯甲烷萃取。合并的萃取物用无水 Na_2SO_4 干燥，并在减压下浓缩至小体积，得到 1 - 甲基 - 2 - 苯基 - 4 - [(4 - 苄基哌啶 - 1 - 基)甲基] - 咪唑。

下列化合物的制备基本同实施例 10 的方法，使用 2 - 苯基 - 4(5) - [(4 - (2 - 嘧啶)哌嗪 - 1 - 1 - 基)甲基咪唑(化合物 22)作为起始原料。所得异构体色谱法在硅胶上分离，用乙酸乙酯作洗脱剂。

- a) 1 - 甲基 - 2 - 苯基 - 4 - [(4 - (2 - 嘧啶基) - 哌嗪 - 1 - 基)甲基] - 咪唑(化合物 74)。
- 15 b) 1 - 甲基 - 2 - 苯基 - 5 - [(4 - (2 - 嘧啶基) - 哌嗪 - 1 - 基) - 甲基] - 咪唑(化合物 75)。

实施例 11



- 乙硫基草氨酸盐(3g)，2 - 氨基乙酰苯氢氯化物(4.25g)和乙酸钠(3.69g)溶于 20ml 的乙酸中并回流加热 3 小时。反应混合物冷却至室温，并且乙酸在减压下蒸除。残留物以 Na_2CO_3 水溶液碱化，并用 $2 \times 100\text{ml}$ 乙酸乙酯萃取。合并的萃取物以 $2 \times 100\text{ml}$ 盐水洗涤，用无水 Na_2SO_4 干燥，溶剂在减压下除去，得到 2.8g 的 4 - 苄基咪唑 - 2 - 羧酸乙酯固体，无需进一步纯化和表征化即可用于下一步骤。

- 30 于 2.75g 4 - 苄基咪唑 - 2 - 羧酸乙酯在 20ml 四氢呋喃溶液中加入 0.5g 氯化锂铝在 30ml 四氢呋喃中的悬浮液。反应混合物在室温搅拌过夜，倾入

100ml 冰水中并用 2 × 100ml 乙酸乙酯萃取。合并的萃取物自 2 × 100ml 盐水洗涤，用无水 Na₂SO₄ 干燥，并减压蒸除溶剂，得到 2g 2-羟甲基-4-苯基咪唑；无需进一步纯化和表征即可用于下一步。

将 1g 的 2-羟甲基-4-苯基咪唑在 10ml 的亚硫酸氯中的溶液于 60
5 °C 加热 1 小时。减压蒸除过量亚硫酸氯后，残留物用 50ml 氯仿中的 1g 4-苄基哌啶和 2g N, N-二异丙基乙胺的溶液处理。反应混合物于 60 °C 下搅拌 1 小时，冷却至室温并依次以 50ml 的 1N NaOH 溶液和 50ml 水洗涤。有机相用无水硫酸钠干燥，减压下蒸除溶剂，得到 850mg 的 4-苯基-2(5)-
10 [(4-苄基哌啶-1-基)-甲基]咪唑，它再转化为其单富马酸盐(化合物 77)，熔点 155 - 157 °C。

实施例 12

下列化合物的制备基本上按实施例 11 的方法进行。

(a) 4-苯基-2(5)-[(N-甲基-N-苄基)氨基甲基]-咪唑 二氢氯化物(化合物 78)，熔点：229 - 231 °C。

15 (b) 4-苯基-2(5)-[(4-(2-噻啶基)-哌嗪-1-基)-甲基]-咪唑 二氢氯化物(化合物 79)，熔点：178 - 180 °C。

(c) 4-苯基-2(5)-[4-(4-氟-苄基-哌啶-1-基)-甲基]-咪唑 二氢氯化物(化合物 80)，熔点：216 - 218 °C。

20 (d) 4-苯基-2(5)-[(4-苯基-哌啶-1-基)-甲基]-咪唑 二氢氯化物(化合物 81)，熔点：182 - 184 °C。

(e) 4-苯基-2(5)-[(4-(4-氟苯基)-哌嗪-1-基)-甲基]咪唑 二氢氯化物(化合物 82)，熔点：161 - 163 °C。

(f) 4-苯基-2(5)-[(4-(2-甲氧基苯基)-哌嗪-1-基)-甲基]-咪唑 二氢氯化物(化合物 83)，熔点：229 - 231 °C。

25 (g) 4-苯基-2(5)-[(4-(2-吡啶基)-哌嗪-1-基)-甲基]-咪唑 三氢氯化物(化合物 84)，熔点：165 - 167 °C。

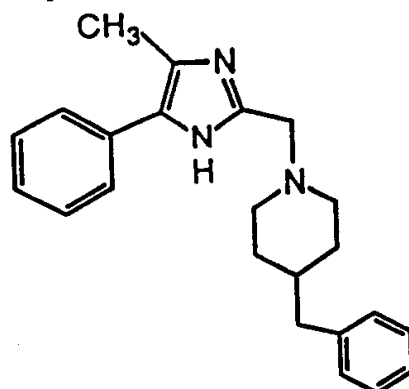
(h) 4-苯基-2(5)-[(4-苯基-哌嗪-1-基)甲基]咪唑 二氢氯化物(化合物 85)，熔点：182 - 184 °C。

30 (i) 4-苯基-2(5)-[(4-苄氧基-哌啶-1-基)-甲基]-咪唑 二氢氯化物(化合物 86)，熔点：200 - 202 °C。

(j) 4-苯基-2(5)-[(4-(4-氟-苄氧基-哌啶-1-基)-甲基)-咪

唑二氢氯化物(化合物 87), 熔点: 173 - 175 °C.

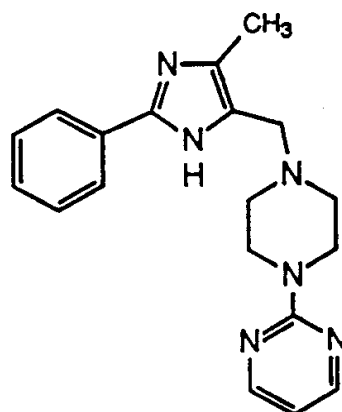
实施例 13



将 50ml 甲酰胺中的 10g 苯基·2-溴丙苯酮 180 °C 加热过夜。反应物冷却至室温, 并倾入 250ml 冰水中。混合物用 1N NaOH 调节至 pH9 并过滤收集沉淀物, 用水洗涤并干燥, 生成 6.0g 4-甲基-5-苯基咪唑固体, 无需进一步纯化即可用于下一步。

128mg 的 4-甲基-5-苯基咪唑, 180mg 的 4-苄基哌啶和 85mg 的 37% 甲醛(于 10ml 乙酸中)的混合物回流加热 8 小时。减压下蒸除乙酸, 且残留物溶于 50ml 乙酸乙酯。乙酸乙酯溶液依次以 50ml 稀 NaOH 溶液和水洗涤。乙酸乙酯萃取物然后用无水 Na₂SO₄ 干燥, 减压蒸除溶剂, 得到 5-甲基-4-苯基-2(5)-[(4-苄基-哌啶-1-基)甲基]咪唑油状物, 它再用色谱法在硅胶上纯化, 洗脱液为二氯甲烷中 5% 甲醇。用乙醇盐酸处理该纯化的自由碱, 得到 5-甲基-4-苯基-2(5)-[(4-苄基-哌啶-1-基)-甲基]咪唑二氢氯化物(化合物 88)。

实施例 14



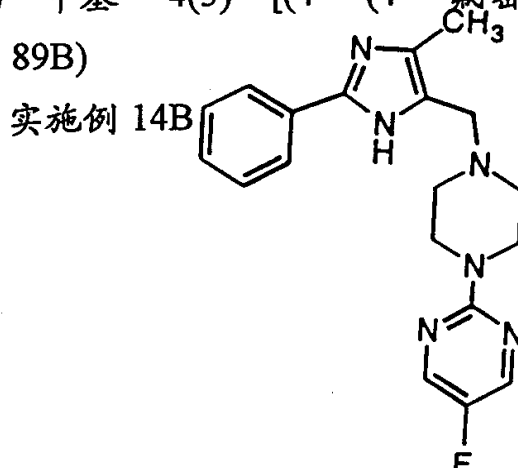
于 50ml 乙醇中的 14.3g 2-苯基-4(5)甲基咪唑和 13.8g 的 1-(2-嘧啶基)哌啶溶液中加入 7.1ml 的甲醛水溶液。所得混合物在回流温度下加热 2 小时, 并冷却至室温。过滤收集固体并干燥得到 20g 的 2-苯基-5-甲基-4(5)-[(4-(2-嘧啶基)哌啶-1-基)甲基]咪唑, 它再用 2 当量的异丙醇中马来酸处理, 得到 2-苯基-5-甲基-4(5)-[(4-2-嘧啶基)哌啶-1-基)甲基]咪唑马来酸氢盐(化合物 89), 熔点: 172 - 174 °C。

实施例 14A

下列化合物的制法基本按实施例 14 的方法进行。

(a) 2 - 苯基 - 5(4) - 甲基 - 4(5) - [(4 - (4 - 氟嘧啶 - 2 - 基)哌嗪 - 1 - 基)甲基]咪唑(化合物 89A)

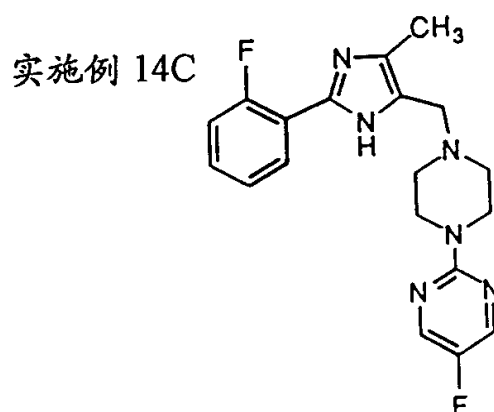
5 (b) 2 - (2 - 氟苯基) - 5(4) - 甲基 - 4(5) - [(4 - (4 - 氟嘧啶 - 2 - 基)哌嗪 - 1 - 基)甲基]咪唑(化合物 89B)



2 - 苯基 - 5(4) - 甲基 - 4(5) - [(4 - (5 - 氟嘧啶 - 2 - 基)哌嗪 - 1 - 基)甲基]咪唑(化合物 89C)

15 于乙醇(15ml)中的 1 - (5 - 氟嘧啶 - 2 - 基)哌嗪(1.44g, 7.9mmol)和甲醛(0.7ml, 37 %)的溶液中加入固体 2 - 苯基 - 4 - 甲基咪唑(1.25g), 所得混合物搅拌约 2 小时。冷却混合物, 形成白色固体。过滤收集固体, 用少量冷乙醇(1.0g)洗涤。固体溶于异丙醇(20ml)并与异丙醇(10ml)中的马来酸(0.66g)溶液混合。所得溶液浓缩至总体积 15ml, 放置。过滤收集结晶马来酸氢盐

20 (1.4g), 熔点: 178 - 179 °C.



25 2 - (2 - 氟苯基) - 5(4) - 甲基 - 4(5) - [(4 - (5 - 氟嘧啶 - 2 - 基) - 哌嗪 - 1 - 基)甲基]咪唑(化合物 89D)

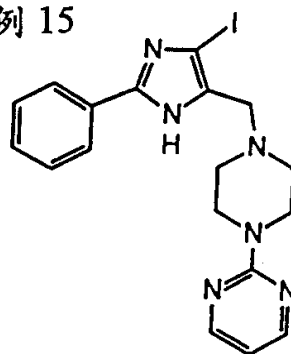
将 6N HCl(50ml)中的 2 - 氟苯基亚氨酸甲酯(26.9mmol)和 2 - 氨基丙醛二甲基乙缩醛(20.8g)溶液加热至 100 °C 12 小时, 然后冷却。冷却的混合物倾入冰中, 用 50 % NaOH 碱化, 并用氯仿萃取。萃取物合并, 干燥并浓缩。

30

在异丙醇中制备所得 2-(2-氟苯基)-4-甲基咪唑的草酸盐。

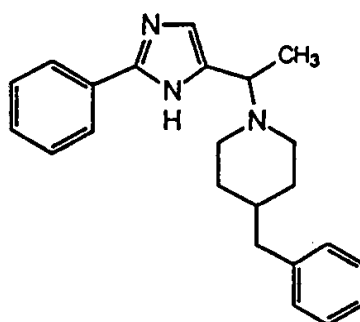
于乙醇(10ml)中的 1-(5-氟嘧啶-2-基)哌嗪(0.53g, 2.87mmol)和甲
醛(0.5ml, 37%)溶液中加入固体 2-(2-氟苯基)-4-甲基咪唑(1.25g), 所得
5 混合物搅拌约 12 小时。混合物冷却, 浓缩以得到固体。过滤收集固体, 并用
少量冷乙醇(1.0g)洗涤。固体溶于异丙醇(15ml), 且与异丙醇(5ml)中的马来酸
(0.645g)溶液合并。所得溶液浓缩至总体积 7ml, 并放置过夜。过滤收集结晶
马来酸氢盐(0.8g)。熔点: 138 - 139 °C

实施例 15



向 100mg 的 2-苯基-4(5)-[(4-(2-嘧啶基)哌嗪-1-基)甲基]咪
15 唑于 10ml 氯仿中的溶液中加入一当量(80mg)的碘(于 5ml 氯仿中), 然后加入
0.5ml 三乙胺。反应混合物于室温搅拌 30 分钟, 在此期间溶液中有固体结晶
出。过滤收集固体, 得到 52mg 的 2-苯基-5-碘-4(5)-[(4-(2-嘧啶
基)哌嗪-1-基)甲基]-咪唑氢碘酸盐(化合物 90), 熔点: 196 - 199 °C。

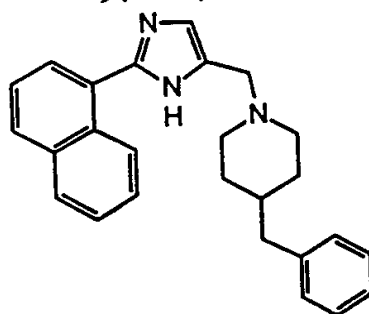
实施例 16



于 220mg 的 2-苯基-4-咪唑羧酸盐在 5ml 四氢呋喃中的溶液中加入
6.4ml 的 1L 甲基锂在四氢呋喃中的溶液。反应混合物以 50ml 水骤冷, 反应
混合物以 2 × 50ml 等份乙酸乙酯萃取。合并的乙酸乙酯萃取物用无水 Na₂SO₄
干燥、过滤、溶剂减压蒸除, 生成 250mg 的 2-苯基-4(5)-(1-羟乙基)
咪唑, 直接用于下一步而无需纯化或表征。2-苯基-4(5)-(1-羟乙基)
30 咪唑残留物溶于 8ml 的亚硫酸氯, 回流温度下加热 30 分钟。然后减压蒸馏除
去亚硫酸氯, 生成 250mg 的 2-苯基-4(5)-(1-氯乙基)咪唑油, 直接用于

下一步而无需纯化和表征。该油溶于 10ml 氯仿并于此溶液中加入 224mg 的 4-苄基哌啶和 2ml 三乙胺。反应物室温下放置 10 分钟，然后 50ml 1N NaOH 洗涤。氯仿萃取物被分离并用无水 Na_2SO_4 干燥、过滤、减压蒸除溶剂，生成 2-苄基-4(5)-[1-(4-苄基-哌啶-1-基)-乙基]咪唑，色谱法硅胶上纯化，用 10% 甲醇/二氯甲烷为洗脱剂。用乙醇的 HCl 处理，生成 2-苄基-4(5)-[1-((4-苄基-哌啶-1-基)-乙-1-基)]咪唑二氢氯酸盐(化合物 91)，熔点：169 - 171 °C。

实施例 17



5.5g 的 1-氟基萘于 150ml 干乙醚中的溶液冷却至 0 °C。于此溶液中一次加入 12.1g 的双(三甲基甲硅烷基)酰胺锂。混合物搅拌 12 小时，并升温至室温。反应混合物冷却至 0 °C，然后用添加的 200ml 3N HCl 骤冷。在 0 °C 搅拌 20 分钟后，混合物移至分液漏斗并用 3 × 100ml 乙醚洗涤。水层在冰浴中冷却，并用固体 NaOH 调至 pH14。此溶液用 4 × 100ml 二氯甲烷萃取。合并的有机萃取物用 2 × 100ml 水、1 × 100ml 盐水洗涤，碳酸钾干燥、过滤、减压浓缩、生成 3.6g 所需的脒，无需纯化即可用于下一步。

于压力管内将 3.6g 的粗脒、2.5g 的二羟基丙酮二聚物和 2.5g 的氯化铵混合物悬浮于 35ml 的浓氢氧化铵中。混合物加热至 90 °C 3 小时，在此期间脒溶解，产品沉淀出。反应混合物冷却至室温，产品过滤收集、冷水洗涤、真空干燥，生成 3g 的 2-(1-萘基)-4(5)-(羟甲基)咪唑灰白色晶体，熔点：155 - 158 °C。

62mg 2-(1-萘基)-4(5)-(羟甲基)咪唑的溶液溶于 3ml 亚硫酸氯中，并加热至 60 °C 2 小时。除去溶剂，残留物溶于 3ml 氯仿、加入 53mg 的 4-苄基哌啶，接着加入 47mg 的二异丙基乙基胺。反应混合物于室温搅拌 1 小时，用 3 体积氯仿稀释，3 × 3ml 10% NaOH 洗涤。有机层用无水 Na_2SO_4 干燥、过滤、减压浓缩。色谱法硅胶上纯化残留物，用 5% 甲醇/二氯甲烷洗脱，生成 62mg 的 2-(1-萘基)-4(5)-[(4-苄基-哌啶-1-基)-甲基]

咪唑(化合物 92), 熔点: 81 - 83 °C.

实施例 18

下列化合物可基本根据实施例 17 方法从相应的腈制备.

(a) 2 - (1 - 萘基) - 4(5) - [(4 - (2 - 嘧啶基) - 哌嗪 - 1 - 基) - 甲基] -

5 咪唑(化合物 93), 熔点: 187 - 188 °C.

(b) 2 - (1 - 萘基) - 4(5) - [(4 - (2 - 吡啶基) - 哌嗪 - 1 - 基) - 甲基] -

咪唑(化合物 94), 熔点: 182 - 183 °C.

(c) 2 - (1 - 萘基) - 4(5) - [(N - 甲基 - N - 苄基) - 甲基] - 咪唑(化合物 95), 熔点: 74 - 76 °C.

10 (d) 2 - (2 - 萘基) - 4(5) - [(4 - 苄基 - 哌啶 - 1 - 基) - 甲基] - 咪唑(化合物 96), 熔点: 92 - 94 °C.

(e) 2 - (2 - 萘基) - 4(5) - [(4 - (2 - 嘧啶基) - 哌嗪 - 1 - 基) - 甲基] - 咪唑(化合物 97), 熔点: 218 - 219 °C.

15 (f) 2 - (2 - 萘基) - 4(5) - [(4 - (2 - 吡啶基) - 哌嗪 - 1 - 基) - 甲基] - 咪唑(化合物 98), 熔点: 199 - 201 °C.

(g) 2 - (2 - 萘基) - 4(5) - [(N - 甲基 - N - 苄基) - 甲基] - 咪唑(化合物 99), 熔点: 86 - 87 °C.

(h) 2 - (2 - 吡啶基) - 4(5) - [(4 - (苄基 - 哌啶 - 1 - 基) - 甲基) - 咪唑(化合物 100), 熔点: 96 - 98 °C.

20 (i) 2 - (2 - 吡啶基) - 4(5) - [(4 - (2 - 嘧啶基) - 哌嗪 - 1 - 基) - 甲基] - 咪唑(化合物 101), 熔点: 134 - 135 °C.

(j) 2 - (2 - 吡啶基) - 4(5) - [(4 - (2 - 吡啶基) - 哌嗪 - 1 - 基) - 甲基] - 咪唑(化合物 102), 熔点: 135 - 137 °C.

25 (k) 2 - (2 - 吡啶基) - 4(5) - [(N - 甲基 - N - 苄基) - 甲基] - 咪唑(化合物 103), 熔点: 61 - 63 °C.

(l) 2 - (3 - 吡啶基) - 4(5) - [(4 - (2 - 嘧啶基) - 哌嗪 - 1 - 基) - 甲基] - 咪唑(化合物 104), 熔点: 155 - 157 °C.

(m) 2 - (3 - 吡啶基) - 4(5) - [(N - 甲基 - N - 苄基) - 甲基] - 咪唑(化合物 105), 熔点: 141 - 142 °C.

30 (n) 2 - (4 - 吡啶基) - 4(5) - [(4 - (2 - 嘧啶基) - 哌嗪 - 1 - 基) - 甲基] - 咪唑(化合物 106), 熔点: 154 - 156 °C.

(o) 2-(2-吡嗪基)-4(5)-[(4-苄基-哌啶-1-基)-甲基]-咪唑
(化合物 107), 熔点: 80 - 81 °C.

(p) 2-(2-吡嗪基)-4(5)-[(4-(2-噻啶基)-哌嗪-1-基)-甲基]-
-咪唑(化合物 108), 熔点: 164 - 165 °C.

5 (q) 2-(2-吡嗪基)-4(5)-[(N-甲基-N-苄基)-甲基]-咪唑(化合物 109), 熔点: 93 - 94 °C.

(r) 2-(2-噻吩基)-4(5)-[(4-苄基-哌啶-1-基)-甲基]-咪唑
(化合物 110), 熔点: 77 - 79 °C.

10 (s) 2-(2-噻吩基)-4(5)-[(4-(2-噻啶基)-哌嗪-1-基)-甲基]-
-咪唑(化合物 111), 熔点: 204 - 205 °C.

(t) 2-(2-噻吩基)-4(5)-[(N-甲基-N-苄基)-甲基]-咪唑(化合物 112), 熔点: 132 - 134 °C.

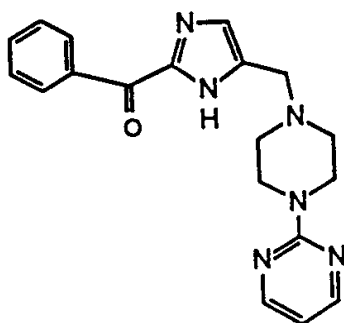
(u) 2-(2-噻吩基)-4(5)-[(4-(2-吡啶基)-哌嗪-1-基)-甲基]-
-咪唑(化合物 113), 熔点: 179 - 181 °C.

15 (v) 2-(2-喹啉基)-4(5)-[(4-(2-噻啶基)-哌嗪-1-基)-甲基]-
-咪唑(化合物 114), 熔点: 263 °C(分解).

(w) 2-(2-喹啉基)-4(5)-[(N-甲基-N-苄基)-甲基]-咪唑(化合物 115), 熔点: 247 °C(分解).

实施例 19

20



25 将193mg的2-苄氧咪唑、330mg的1-(2-噻啶基)-哌嗪和165ml 37
% 甲醛溶液溶于1ml 乙酸, 形成溶液, 所得混合物加热至100 °C 15 小时. 混
合物冷却至0 °C, 用3N 盐酸碱化, 然后用5 × 10ml 乙酸乙酯萃取. 有机萃
取物以2 × 10ml 水、1 × 10ml 盐水洗涤, 用无水Na₂SO₄干燥、过滤、减压
浓缩. 色谱法硅胶上纯化残留物, 用5 % 甲醇/二氯甲烷洗脱、生成43mg 2
30 -(苄氧基)-4(5)-[(4-(2-噻啶基)-哌嗪-1-基)甲基]-咪唑(化合物
116). 熔点: 177 - 179 °C.

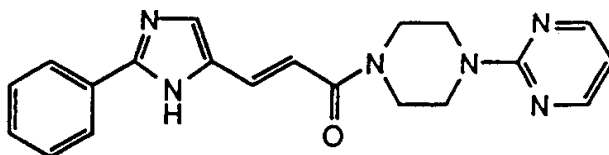
实施例 20

下列化合物基本按实施例 17 的方法制备。

(a) 2 - 苄基 - 4(5) - [(4 - (2 - 嘧啶基) - 哌嗪 - 1 - 基)甲基] - 咪唑(化合物 117)。熔点: 160 - 161 °C

5 (b) 2 - (5 - 甲氧基 - 3, 4 - 二氢 - 萘 - 1 - 基) - 4(5)[(N - 甲基 - N - 苄基) - 甲基] - 咪唑(化合物 118)。熔点: 133 - 134 °C

实施例 21



10

1.25g 2 - 苄基 - 4(5)咪唑丙酸溶液溶于 20ml 亚硫酸氯, 回流温度下加热 2 小时。溶剂除去, 且残余物悬浮于 20ml 氯仿。向此溶液加入 1.7g 1 - (2 - 嘧啶基) - 1 - 哌嗪二氢氯化物, 接着加入 3.5ml 二异丙基乙基胺。反应混合物室温搅拌 6 小时, 然后用 50ml 氯仿稀释, 3 × 20ml 10 % NaOH 溶液洗涤, 无水 Na₂SO₄ 干燥、过滤、减压浓缩。残留物于硅胶上色谱法分离, 用 5 % 甲醇/二氯甲烷洗脱, 生成 554mg 2 - 苄基 - 4(5) - [(4 - (2 - 嘧啶基) - 哌嗪 - 1 - 基) - 丙 - 1 - 酰基] - 咪唑(化合物 119), 熔点: 235 - 236 °C。

15

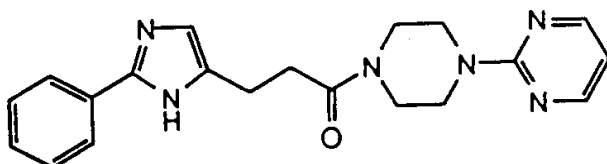
实施例 22

下列化合物按实施例 21 方法制备:

20 (a) 2 - 苄基 - 4(5) - [(4 - 苄基 - 哌嗪 - 1 - 基) - 丙 - 1 - 酰基] - 咪唑(化合物 120)。熔点: 151 - 152 °C

(b) 2 - 苄基 - 4(5) - [(4 - 羟基 - 4 - (4 - 氯苄基) - 哌啶 - 1 - 基) - 丙 - 1 - 酰基] - 咪唑(化合物 121)。熔点: 236 - 240 °C

实施例 23



25

68mg 2 - 苄基 - 4(5) - [(4 - (2 - 嘧啶基) - 哌嗪 - 1 - 基) - 丙 - 1 - 酰基] - 咪唑溶液溶于 2ml 乙酸乙酯和 0.2ml 乙醇的混合物中, 该悬浮液在 H₂ 氛下搅拌 2 天, 用 20 mg Pt/C 作催化剂。混合物硅藻土过滤并除去溶剂。残留物在硅胶上色谱纯化, 用 5 % 甲醇/二氯甲烷洗脱, 生成 37mg 的 2 - 苄基

30

- 4(5) - [(4 - (2 - 嘧啶基) - 哌嗪 - 1 - 基) - 丙 - 1 - 酰基] - 咪唑(化合物 122)。熔点: 143 - 148 °C

实施例 24

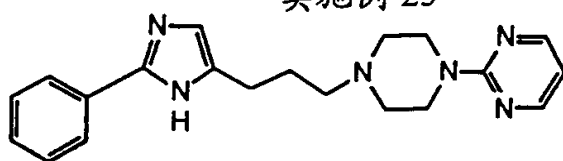
下列化合物根据实施例 23 的方法制备。

5 (a) 2 - 苯基 - 4(5) - [(4 - 苯基 - 哌嗪 - 1 - 基) - 丙 - 1 - 酰基] - 咪唑 (化合物 123)。熔点: 180 - 183 °C

(b) 2 - 苯基 - 4(5) - [(4 - (2 - (3, 4, 5, 6 - 四氢) - 嘧啶基) - 哌嗪 - 1 - 基) - 丙 - 1 - 酰基] - 咪唑(化合物 124)。熔点: 210 - 211 °C

实施例 25

10



于 84mg 2 - 苯基 - 4(5) - [(4 - (2 - 嘧啶基) - 哌嗪 - 1 - 基) - 丙 - 1 - 酰基] - 咪唑在 5ml 无水四氢呋喃中的溶液中室温下加入 18mg 氢化锂铝, 混合物回流温度下加热 2 小时。用乙酸乙酯骤冷后, 减压蒸除溶剂。残留物
15 硅胶上色谱纯化, 用 10 % 甲醇/二氯甲烷洗脱, 生成 20mg 2 - 苯基 - 4(5) - [(4 - (2 - 嘧啶基) - 哌嗪 - 1 - 基) - 丙 - 1 - 基] - 咪唑(化合物 125), 熔点: 133 - 135 °C。

实施例 26

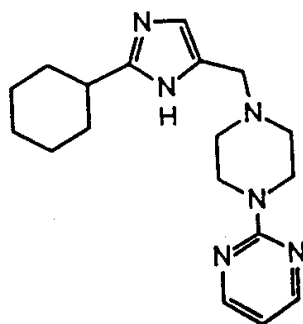
下列化合物按实施例 25 方法制备:

20 (a) 2 - 苯基 - 4(5) - [(4 - 苯基 - 哌嗪 - 1 - 基) - 丙 - 1 - 基] - 咪唑(化合物 126)。熔点: 50 - 54 °C

(b) 2 - 苯基 - 4(5) - [(4 - 羟基 - 4 - (4 - 氯苯基) - 哌啶 - 1 - 基) - 丙 - 1 - 基] - 咪唑(化合物 127)。熔点: 122 - 124 °C

实施例 27

25



30 于 6.8g 2 - 苯基咪唑在 200ml 3N HCl 的溶液中加入 5 % Rh/C, Degussa 型 G10 NB/W。混合物在 100psi(磅/英寸²)下氢化 24 小时。然后硅藻土过滤。

溶液用 25 % NaOH 溶液中和, 2 × 100ml 乙酸乙酯萃取. 合并的萃取物用 200ml 盐水洗涤, 用无水 Na₂SO₄ 干燥. 蒸发溶剂生成 2 - 环己基咪唑絮状白色固体, 无需纯化或表征即可用于下一步.

于 251mg 2 - 环己基咪唑在 8ml 乙酸中的溶液中, 加入 274mg 1 - (2 - 嘧啶基)哌嗪和 88μl 37 % 甲醛. 溶液 100 °C 加热 12 小时, 然后溶剂减压去除. 残余物以水稀释. 用 5 % NaOH 使溶液弱碱化, 2 × 25ml 乙酸乙酯萃取. 合并的萃取物用 25ml 盐水洗涤, 无水 Na₂SO₄ 干燥, 溶剂减压蒸除, 产品于反相硅胶(whatman PLKC18F)分离, 用 0.2M 氯化钠水溶液/80 % 甲醇洗脱. 个别馏份蒸发生成 2 - 环己基 - 4(5) - 羟甲基咪唑和 50mg 所需的 2 - 环己基 - 4(5) - [(4 - (2 - 嘧啶基) - 哌嗪 - 1 - 基)甲基] - 咪唑(化合物 128). 熔点: 210 - 213 °C.

实施例 28

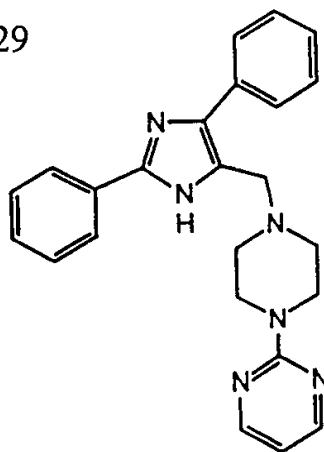
下列化合物基本按实施例 27 方法制备:

(a) 2 - 环己基 - 4(5) - [(4 - 苄基 - 哌啶 - 1 - 基) - 甲基] - 咪唑(化合物 129). 熔点: 185 - 188 °C

(b) 2 - 环己基 - 4(5) - [(N - 甲基 - N - 苄基) - 甲基] - 咪唑(化合物 130). 熔点: 235 - 238 °C

(c) 2 - (4 - 甲基环己基) - 4(5) - [(4 - (2 - 嘧啶基) - 哌嗪 - 1 - 基) - 甲基] - 咪唑(化合物 131).

实施例 29

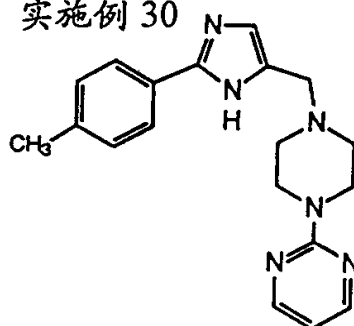


25

环境温度下, 将 790mg 碘在 5ml 氯仿中的溶液加入 1.0g 2 - 苯基 - 4(5) - [(4 - 2 - 嘧啶基) - 哌嗪 - 1 - 基) - 甲基] - 咪唑(溶于 30ml 氯仿). 溶液搅拌 10 分钟后加入 1ml 三乙胺, 继续搅拌, 直至再没有固体形成. 过滤收集固体, 干燥后生成 700mg 2 - 苯基 - 5 - 碘 - 4(5) - [(4 - (2 - 嘧啶基)哌嗪 - 1 - 基)甲基] - 咪唑, 无需进一步纯化或表征即可用于下一步.

于 53mg 的 2 - 苯基 - 5 - 碘 - 4(5) - [(4 - (2 - 嘧啶基)哌嗪 - 1 - 基)甲基] - 咪唑在 1ml 二甲基甲酰胺中的溶液中加入 130 μ l 苯基三甲基锡烷和 3mg 双(三苯基膦)钯(II)氯化物。混合物 100 $^{\circ}$ C 加热 4 小时, 倾入水中, 用 2 $\times$ 10ml 乙酸乙酯萃取, 10ml 10 % 氢氧化铵洗涤。合并的萃取物用无水 Na₂SO₄ 干燥, 减压蒸除溶剂, 所得物硅胶上色谱纯化, 用 5 % 甲醇/二氯甲烷洗脱, 生成 15mg 2, 5 - 二苯基 - 4(5) - [(4 - (2 - 嘧啶基)哌嗪 - 1 - 基)甲基] - 咪唑(化合物 132), 熔点: 221 - 225 $^{\circ}$ C。

实施例 30



环境温度下将 12.4g 对甲苯基氟于 500ml 乙醚中的溶液中加入 23g 固体双(三甲基甲硅烷基)酰胺锂。混合物搅拌 2 小时, 然后在 0 $^{\circ}$ C 用 10 % HCl 水解。混合物再搅拌 30 分钟, 浓缩至干, 生成 6g 4 - 甲基苄脘氢氯化物, 无需纯化直接用于下一步。

用 4.0g 二羟丙酮和 4.8 克氯化铵处理 4g 4 - 甲基苄脘在 60ml 氨水中的溶液。反应混合物在密闭管中加热至 90 $^{\circ}$ C 4 小时。冷却至室温后立即过滤收集形成的固体, 得到 3.0 g 2 - (4 - 甲基苯基) - 5 - 羟甲基咪唑。该化合物按实施例 7 的方法转化生成 2 - (4 - 甲基苯基 - 4(5) - [(4 - (2 - 嘧啶基) - 哌嗪 - 1 - 基) - 甲基] - 咪唑(化合物 133), 熔点: 178 - 180 $^{\circ}$ C。

实施例 31

下列化合物按实施例 30 方法制备:

(a) 2 - (4 - 碘苯基 - 4(5) - [(4 - (2 - 嘧啶基) - 哌嗪 - 1 - 基) - 甲基] - 咪唑(化合物 134) 熔点: 218 - 220 $^{\circ}$ C

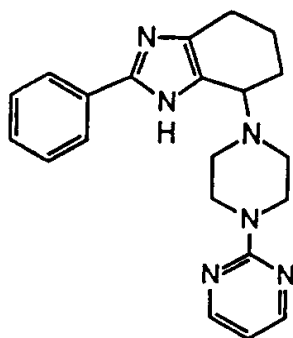
(b) 2 - 苯基 - 4(5) - [(4 - (4 - 氯苯基) - 3 - 甲基哌嗪 - 1 - 基)甲基] - 咪唑(化合物 135) 熔点: 137 - 139 $^{\circ}$ C

(c) 2 - 苯基 - 4(5) - [(4 - (4 - 甲基苯基) - 3 - 甲基 - 哌嗪 - 1 - 基)甲基]咪唑(化合物 136) 熔点: 172 - 174 $^{\circ}$ C

(d) 2 - 苯基 - 4(5) - [(4 - (4 - 甲氧基苯基) - 3 - 甲基哌嗪 - 1 - 基)

甲基]咪唑(化合物 135) 熔点: 188 - 190 °C

实施例 32



5

10 于 6.3g 苕咪氢氯化物在 60ml 氢氧化铵中的溶液中加入 4.6g 2 - 羟基环己酮。反应混合物在密闭管中加热至 90 °C 7 小时。冷却至室温后立即过滤收集形成的结晶，干燥后，生成 3.0g 2 - 苯基 - 4, 5, 6, 7 - 四氢苕咪唑(化合物 136)，熔点: 300 - 301 °C。

15 于 5ml 四氯化碳中的 50mg 2 - 苯基 - 5, 6, 7, 8 - 四氢苕咪唑溶液中加入 40mg 1, 3 - 二溴 - 5, 5 - 二甲基乙内酰脲。混合物加热至回流，500W 钨灯照 30 分钟。暂时降低温度，并加入 41mg 1 - (2 - 嘧啶基)哌嗪溶液。混合物再在回流温度加热 30 分钟。加入 0.5ml 三乙胺，室温下搅拌溶液 1 小时。蒸发物减压蒸除，硅胶上纯化产品，用 10 % 甲醇/二氯甲烷洗脱，生成 28mg 2 - 苯基 - 7 - [(4 - (2 - 嘧啶基) - 哌嗪 - 1 - 基) - 甲基] - 4, 5, 6, 7 - 四氢苕并咪唑(化合物 137) 熔点: 200 - 202 °C。

20

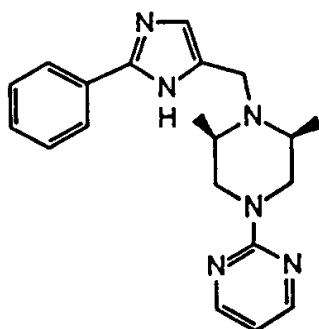
实施例 33

下列化合物按实施例 32 方法制备:

(a) 2 - 苯基 - 7 - [(4 - 苕基 - 哌啶 - 1 - 基) - 甲基] - 4, 5, 6, 7 - 四氢苕并咪唑(化合物 138) 熔点: 189 - 191 °C

25 (b) 2 - 苯基 - 7 - [(N - 甲基 - N - 苕基)氨基甲基] - 4, 5, 6, 7 - 四氢苕并咪唑(化合物 139) 熔点: 181 - 183 °C

实施例 34



30

将 820mg 2-氯嘧啶和 1.6g 顺-2, 6-二甲基哌嗪于 25ml 甲苯中的溶液在回流温度下加热 12 小时。蒸去溶剂，残余物以 5 % NaOH 碱性化，2 × 100ml 二氯甲烷萃取。合并的有机萃取物用无水 Na₂SO₄ 干燥，浓缩生成顺式-2, 6-二甲基-1-(2-嘧啶基)-哌嗪。根据实施例 8 的方法，使用该胺制备 2-苯基-4(5)-[(4-(2-嘧啶基)-顺式-2, 6-二甲基哌嗪-1-基)-甲基]-咪唑(化合物 140) 熔点: 130 - 135 °C。

实施例 35

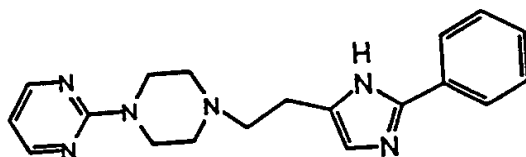
下列化合物按实施例 34 方法制备

(a) 2-苯基-4(5)-[(4-(2-嘧啶基)-反式-2, 5-二甲基哌嗪-1-基)-甲基]-咪唑(化合物 141) 熔点: 175 - 178 °C

(b) 2-苯基-4(5)-[(8-(2-嘧啶基)-3, 8-二氮杂双环(3, 2, 1)癸-3-基)-甲基]-咪唑(化合物 142) 熔点: 190 - 194 °C

实施例 36

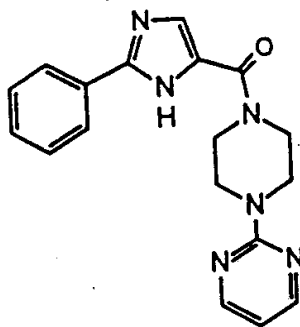
15



在密闭管中，加热 5.0g 1, 4-二羟基-2-丁酮和 7.5g 苄脒二氢氯化物在 70ml 氢氧化铵中的混合物至 90 °C 5 小时。反应混合物以 100ml 水稀释，2 × 50ml 氯仿萃取，无水 Na₂SO₄ 干燥，减压蒸除溶剂。残留物硅胶上色谱纯化，用 10 % 甲醇/二氯甲烷洗脱，生成 1.0g 2-苯基-4(5)-羟基乙基咪唑，该化合物再与 1-(2-嘧啶基)哌嗪按实施例 8 的方法反应，生成 2-苯基-4(5)-[(4-(2-嘧啶基)-哌嗪-1-基)-乙-1-基]-咪唑(化合物 143) 熔点: 142 - 144 °C。

30

实施例 37



77mg 2 - 苯基咪唑 - 4(5) - 羧酸和 5ml 亚硫酸氯混合物在回流温度下加
5 热 1 小时。减压除去亚硫酸氯生成 75mg 2 - 苯基咪唑 - 4 - 羧酸氯化物, 该
化合物溶于 5ml 氯仿中, 用 67mg 1 - (2 - 噻啉基)哌嗪处理。该溶液回流温
度下加热 1 小时, 然后加入 0.5ml 三乙胺。溶液再搅拌 1 小时, 减压浓缩,
残留物硅胶上色谱纯化, 用 10 % 甲醇/二氯甲烷洗脱, 生成 50mg 2 - 苯基 -
4(5) - N - [(4 - (2 - 噻啉基) - 哌嗪 - 1 - 基) - 碳酰氨基] - 咪唑(化合物 144)
10 熔点: 231 - 232 °C.

实施例 38

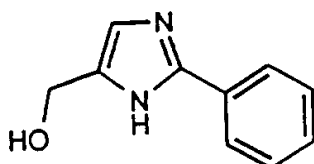
下列化合物按实施例 37 方法制备:

- (a) 2 - 苯基 - 4(5) - N[(N - 甲基 - N - 苄基) - 碳酰氨基] - 咪唑(化合
物 145), 以其草酸盐表征, 熔点: 198 - 199 °C
15 (b) 2 - 苯基 - 4(5) - N - [(4 - 苄基 - 哌啶 - 1 - 基) - 碳酰氨基] - 咪唑
(化合物 146), 以氢氯化盐表征, 熔点: 179 - 181 °C

实施例 39

A 部分:

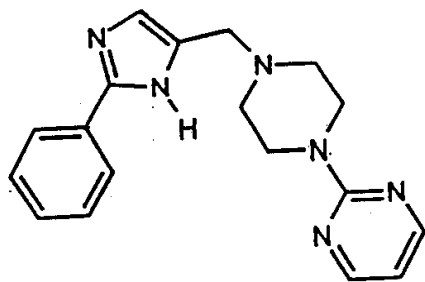
20



于一合适容器中, 加入氢氧化铵(90.4g)、苄脒氢氯化物水合物(19.6g,
125mmol)、1, 3 - 二羟基丙酮二聚物(19.85g, 110.06mmol)和氯化铵(19.98,
25 373.8mmol)。混合物在 2 小时中加热至 55 °C, 反应器中加入 2 - 苯基 - 4(5)
- (羟基甲基)咪唑(50mg)以引发结晶。混合物 55 °C 另加热 1.5 小时, 然后 4
小时内冷却至 5 °C。冷却过夜后, 固体用 Buchner 漏斗收集, 水洗。真空下
55 - 60 °C 托盘中干燥物料约 2 天, 生成 2 - 苯基 - 4(5) - (羟甲基)咪唑(10.7g,
64.66mmol)褐色固体。此物质的 NMR 谱与结构相符。用 C18 反相板和 65:
30 35 甲醇: 0.5M NaCl - 1 % 乙酸的流动相进行薄层层析得到一个点(R_f
= .64)。

B 部分

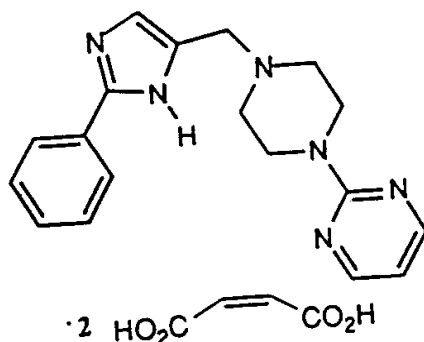
5



于装有搅拌、加热和冷却装置并 N_2 吹扫的合适的反应容器中，加入 2-苯基-4(5)-((2-嘧啶基)咪唑(10.38g, 59.6mmol)和 1-(2-嘧啶基)哌嗪(17g, 130.6mmol)。该哌嗪加热至 $50^\circ C$ 并以液体加入。混合物 $130 - 140^\circ C$ 加热 2 小时，此时混合物固化。停止搅拌，继续加热 1 小时，然后反应冷却至约 $120^\circ C$ 。加入甲苯(42g)，混合物 $50^\circ C$ 搅拌 30 分钟。用 30 微米 wound 过滤器过滤除去甲苯。向该固体另加甲苯 42g，所得混合物回流浆化 1 小时，冷却至室温，最后放置过夜。混合物用 Buchner 漏斗过滤，固体用甲苯(10g)洗涤。约 $60^\circ C$ 下于真空盘式干燥器中干燥该物料 18 小时，生成自由碱形式的粗化合物 23A。

C 部分

20



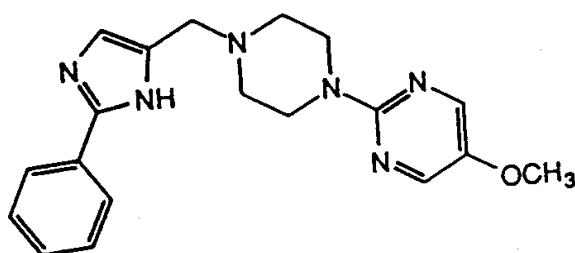
25 2-苯基-4(5)-[(4-(2-嘧啶基)哌嗪-1-基)甲基]-咪唑马来酸氢盐。

1、于一合适容器中加入 2-丙醇(95.5g)和化合物 23A 粗自由碱(15.28g, 47.69mmol)。混合物加热至 $70^\circ C$ ，边在 2 小时内加入含马来酸(11.46g, 98.8mmol)溶于 2-丙醇(51.27g)的 $72^\circ C$ 溶液，边冷却保持温度低于 $80^\circ C$ 。然后冷却反应， $23^\circ C$ 保持 5 小时，由布氏漏斗过滤收集固体，得到马来酸氢盐(30.4g)。然后该马来酸氢盐按如下所述纯化而无需预先干燥。

2、于一合适容器中，加入水(73g)，2-丙醇(228g)和30.4g本实施例C部分1部分制备的物质。混合物70℃加热1小时，用3微米过滤器热过滤。滤液冷却至3℃，用聚乙烯布过滤收集晶体。然后晶体用2-丙醇(11.8g)洗涤，41℃真空(28英寸Hg)干燥3天，生成标题化合物，2-苯基-4(5)-[(4-(2-嘧啶基)哌嗪-1-基)甲基]-咪唑马来酸氢盐(19.95g, 36.1mmol)。此物尔后使用0.0027英寸筛子用Fitz研磨机研磨生成终产物。

实施例 40

10



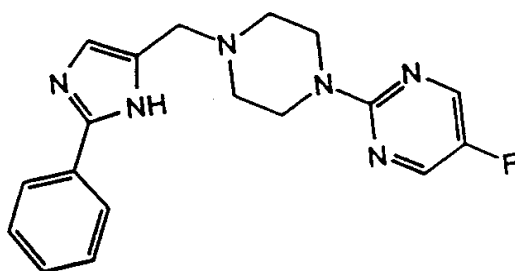
15

2-苯基-4(5)-羟甲基咪唑(300g, 0.17mmol)溶于5ml亚硫酸氯，混合物短暂地加热至回流。旋转蒸发器上浓缩后，加入氯仿，所得溶液再浓缩。残留物溶于5ml氯仿，加入335mg 1-(5-甲氧基-2-嘧啶基)哌嗪(基本按化学会杂志; 4590, 1960描述的方法制备)和2ml三乙胺。20分钟后，用1N NaOH溶液洗涤反应混合物，干燥并浓缩。所得物吸收于2当量马来酸在异丙醇中的溶液中，尔后加入3ml异丙醇。所得固体过滤，得到870mg 2-苯基-4(5)-[(4-(2-{5-甲氧基嘧啶基})-哌嗪-1-基)甲基]咪唑马来酸氢盐(86%)。

20

实施例 41

25

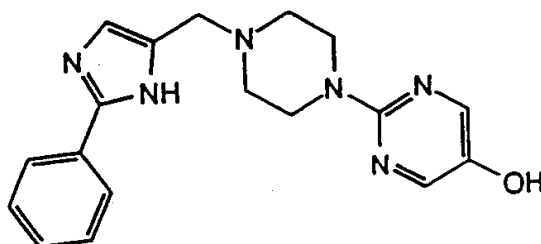


30

2-苯基-4(5)-羟甲基咪唑(200g)溶于5ml亚硫酸氯；混合物短暂加热

至回流。旋转蒸发浓缩后，加入氯仿，所得溶液再浓缩，残留物溶于 5ml 氯仿，加入 210mg 1-(5-氟-2-咪唑基)哌嗪(基本按化学药目录, 39: 2298, 1991 描述的方法制备)和 1ml 三乙胺。20 分钟后，用 1N NaOH 溶液洗涤反应混合物，干燥并浓缩。硅胶色谱分离(10 % 甲醇/氯仿洗脱)，生成 175mg 2-苯基-4(5)-[4-((2-{5-氟咪唑基})-哌嗪-1-基)甲基]-咪唑。从异丙醇结晶该马来酸氢盐(熔点: 185 - 186 °C)。

实施例 42



于 2-苯基-4(5)-[4-((2-{甲氧基咪唑基})-哌嗪-1-基)甲基]-咪唑(实施例 10)(0.37g)在无水氯仿(8ml)中的溶液中加入三溴化硼溶液(11.5ml 的 1.0N BBr₃ 于二氯甲烷中)。所得混合物回流 4 小时，倾入冰和氢氧化铵中，用氯仿萃取。有机萃取物干燥(Na₂SO₄)并浓缩。产品用制备薄层色谱法纯化，用 10 % 甲醇/氯仿洗脱，生成 75mg 2-苯基-4(5)-[4-((5-羟基咪唑-2-基)哌嗪-1-基)甲基]咪唑。于乙醇制备草酸氢盐(熔点: 214 - 216 °C)。

也制备了二氢氯酸盐，熔点: 217 - 220 °C

实施例 43

用上述分析方法来分析下列化合物对 D₂、D₃ 和 D₄ 受体结合活性。

受体结合活性(K_i, nM)

多巴胺受体

化合物编号	D ₂	D ₃	D ₄
45	239	169	5
23	1033	8200	2.7
24	1029	123	0.85

实施例 44

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:
- 5 跳台被动回避作业(step-down passive avoidance task)分析和改进的 Morris 水迷宫(作业)分析。把雄性 Sprague Dawley 鼠几个独立的小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、2.0mg/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,与载体组相比,接受了 0.25mg/kg 剂量的化合物 23
- 10 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,与载体组相比,接受了 0.03、0.25 和 1.0mg/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

- 15 将体重 2000 - 300 克的非初次接受实验的雄性 Sprague Dawley 鼠(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 - 1.0mg/kg 剂量范围内给药。把氯氮平溶于 50 % PEG、并在 0.25 - 2mg/kg 的剂量范围内给药。
- 20 在两种学习作业的训练之前 5 分钟,静脉给药两种药物。

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格栅板的中央,后者被装在一个大的(45 × 45 × 45cm)带着可关闭的盖子的白色透明的有机玻璃盒里。该格栅的隔条的距离为 1.5cm,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。在练习中,电击的计时、输送、以及跳下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。
- 25

- 30 改进的 Morris 水迷宫:水迷宫装置由一个具有黑色内表面的圆柱状容器(直径为 120cm,并且高度为 56cm)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。将容器装上水(18 - 20 ℃)到高度为 52cm，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 1cm 的东北象限中。被淹没的平台高 51cm，直径为 9cm。

5 在 62db 白噪声声源的存在下以及微亮条件下进行训练和试验。

程序

1. 被动回避:

10 学习练习: 动物用氯氮平、化合物 23 或对照物(载体)进行预处理后，被放置在平台上，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它原来的笼子中。

15 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，记录一次试验中跳下平台到没有电击的板上的延迟时间。动物被允许下跳的最长时间为 120 秒。

2. 改进的 Morris 水迷宫:

20 学习练习: 这个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，并且一旦它们到平台，允许它们在平台上停留 10 秒钟。由于平台刚好
25 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”初始位置上，并记录找到被淹没平台的延迟时间。

结果

30 被动回避: 在载体组和用化合物 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 0.25mg/kg 剂量的化合物 23 的动物比(接

受了)载体(的)动物在平台上停留时间长得多.与载体组相比,接受了 1.0mg/kg 和 2.0mg/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载体处理过的动物之间,记忆力没有显著差异.

5 水迷宫:第一次试验和再次试验之间的差异(在第二天要找到平台的延迟时间)揭示出在(给药)0.03mg/kg、0.25mg/kg 以及 1.0mg/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.

10 这些结果表明化合物 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.

本申请中所有文献和参考资料包括专利的内容均引入本文作参考.

15 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体内容.