(19)中华人民共和国国家知识产权局

(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 106608875 A
(43)申请公布日 2017.05.03

(21)申请号 201510702848.3

(22)申请日 2015.10.26

(71)申请人 江苏恩华药业股份有限公司
地址 221007 江苏省徐州市民主南路69号恩华大厦
申请人 武汉珈瑜科技有限公司

(72)发明人 张桂森 曹旭东 陈寅 张译芳 于民权 邱印利 徐祥清 张探 刘笔锋 刘欣

(51)Int.Cl.
C07D 455/04(2006.01)
C07D 471/06(2006.01)
A61K 31/4745(2006.01)
A61K 31/496(2006.01)
A61P 25/18(2006.01)

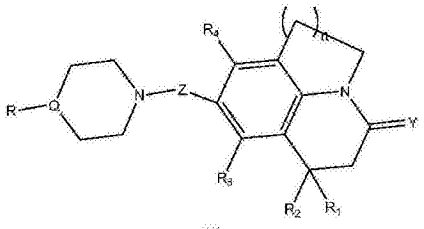
权利要求书5页 说明书38页

(54)发明名称

一种稠和杂环类衍生物合成及其应用

(57)摘要

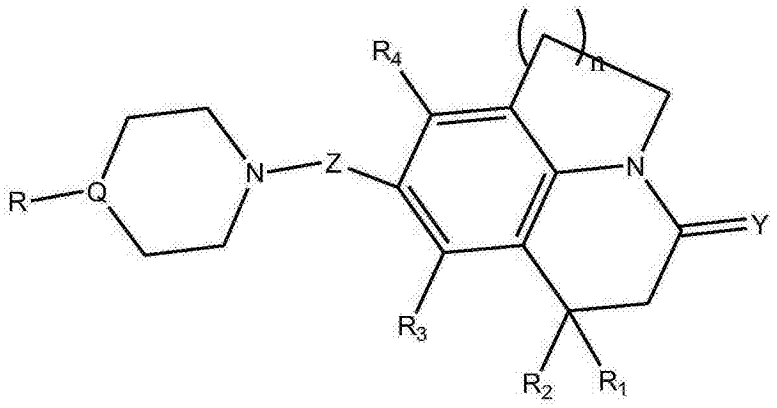
本发明属于药物化学领域，具体涉及一种稠和杂环类衍生物及其应用。稠和杂环类衍生物具有通式(I)结构。经实验发现，该类化合物可用于治疗神经精神类疾病。



(I)

CN 106608875 A

1.一种化合物，其为式 I 所示化合物或者式 I 所示化合物的药学上可接受的盐或它的前药，



(I)

其中：

Z 为取代或未取代的 $-(CH_2)_m-$，m 为 2 ～ 5 的整数，所述取代基为羟基、羰基或甲基，或者碳链上含有双键；

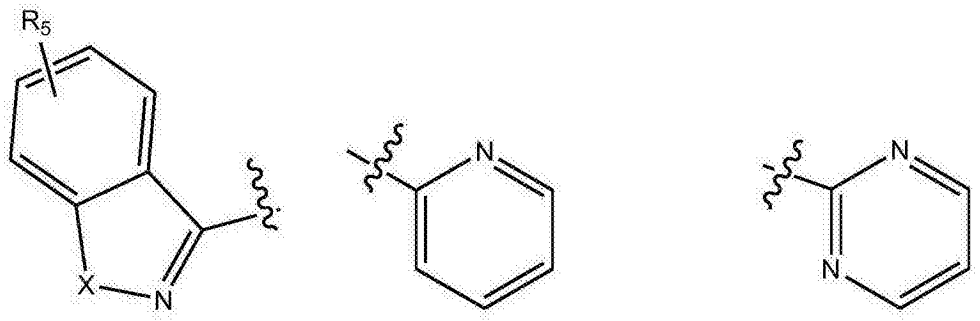
Y 为 O 或 S；

Q 为 N 或 CH；

n ＝ 1,2,3；

R_1、R_2、R_3或 R_4分别独立地为氢、卤素、取代或未取代的 C_{1-5}烷基，所述取代基为卤素、氨基或羟基；

R 为取代或未取代苯基、式 II 化合物、式 III 化合物、式 IV 化合物，所述取代基为卤素、氰基、C_{1-5}烷基或羟基；



(II)　　III　　IV

其中，式 II 中，X 为 O 或 S；R_5为 H，卤素。

2.根据权利要求 1 所述的化合物，其特征在于：所述 Z 为取代或未取代的 $-(CH_2)_m-$，m 为 2 ～ 5 的整数，所述取代基为羟基、羰基和甲基中的一种或几种。

3.根据权利要求 1 所述的化合物，其特征在于：所述卤素为氟、氯、溴、碘。

4.根据权利要求 1 所述的化合物，其特征在于，所述的 R 为式 II 化合物，X 为 O，R_5选自氟、氯、溴和碘，X 为 S，R_5为氢；R 为取代的苯基，所述的取代基选自甲氧基、甲基、乙基氟、氯、溴、碘、氰基中的一种或几种。

5.根据权利要求 1 所述的化合物，其特征在于：所述 R_1、R_2、R_3或 R_4分别独立地为氢、苯基、卤代苯基、C_{1-5}烷基、卤代的 C_{1-5}烷基或 C_{1-5}羟烷基；进一步，所述 R_1、R_2、R_3或 R_4分别

独立地为氢、氟、苯基、甲基、乙基、丙基、三氟甲基或羟甲基。

6.根据权利要求1所述的所述的化合物，其特征在于：所述Z为取代或未取代的-$(CH_2)_m$-，m为2～5的整数，所述取代基为羟基、羰基；

Y为O或S；

Q为N或CH；

n＝1,2,3；

R_1、R_2、R_3或R_4分别独立地为氢、氟、苯基、甲基、乙基或丙基；

R为苯基、式III化合物、式IV化合物；

R为式II化合物，X为O，R_5选自氟、氯，X为S，R_5为氢；

R为取代的苯基，所述的取代基选自甲氧基、甲基、乙基氟、氯、溴、氰基中的一种或几种。

7.根据权利要求1～6任一所述的化合物，其特征在于，所述化合物为下列化合物的至少之一，或者所述下列化合物的至少之一的立体异构体、互变异构体、氮氧化物、溶剂化物、代谢产物、药学上可接受的盐或它的前药：

9-(2-(4-(3-(6-氟苯并异恶唑)-1-哌啶基)乙酰基)-1,2,6,7-四氢吡啶[3,2,1-ij]并喹啉-3(5H)-酮；

9-(3-(4-(3-(6-氟苯并异恶唑)-1-哌啶基)丙酰基)-1,2,6,7-四氢吡啶[3,2,1-ij]并喹啉-3(5H)-酮；

9-(3-(4-(3-(6-氟苯并异恶唑)-1-哌啶基)-1-羟基丙基)-1,2,6,7-四氢吡啶[3,2,1-ij]并喹啉-3(5H)-酮；

9-(2-(4-(3-(6-氟苯并异恶唑)-1-哌啶基)丙基)-1,2,6,7-四氢吡啶[3,2,1-ij]并喹啉-3(5H)-酮；

9-(4-(4-(3-(6-氟苯并异恶唑)-1-哌啶基)丁酰基)-1,2,6,7-四氢吡啶[3,2,1-ij]并喹啉-3(5H)-酮；

9-(2-(4-(3-(6-氟苯并异恶唑)-1-哌啶基)-1-羟基丁基)-1,2,6,7-四氢吡啶[3,2,1-ij]并喹啉-3(5H)-酮；

9-(4-(4-(3-(6-氟苯并异恶唑)-1-哌啶基)丁基)-1,2,6,7-四氢吡啶[3,2,1-ij]并喹啉-3(5H)-酮；

9-(4-(4-(3-(6-氟苯并异恶唑)-1-哌啶基)丁酰基)-1-甲基-1,2,6,7-四氢吡啶[3,2,1-ij]并喹啉-3(5H)-酮；

9-(4-(4-(3-(6-氟苯并异恶唑)-1-哌啶基)-1-羟基丁基)-1-甲基-1,2,6,7-四氢吡啶[3,2,1-ij]并喹啉-3(5H)-酮；

9-(4-(4-(3-(6-氟苯并异恶唑)-1-哌啶基)丁基)-1-甲基-1,2,6,7-四氢吡啶[3,2,1-ij]并喹啉-3(5H)-酮；

9-(5-(4-(3-(6-氟苯并异恶唑)-1-哌啶基)戊酰基)-1,2,6,7-四氢吡啶[3,2,1-ij]并喹啉-3(5H)-酮；

9-(5-(4-(3-(6-氟苯并异恶唑)-1-哌啶基)-1-羟基戊基)-1,2,6,7-四氢吡啶[3,2,1-ij]并喹啉-3(5H)-酮；

9-(5-(4-(3-(6-氟苯并异恶唑)-1-哌啶基)戊基)-1,2,6,7-四氢吡啶[3,2,1-ij]

并喹啉 -3(5H)- 酮；

8-(2-(4-(3-(6- 氟 苯 并 异 恶 唑)-1- 哌 啶 基) 乙 酰 基)-5,6- 二 氢 -1H- 吡 咯 [3,2,1-ij] 并喹啉 -4(2H)- 酮；

8-(3-(4-(3-(6- 氟 苯 并 异 恶 唑)-1- 哌 啶 基) 丙 酰 基)-5,6- 二 氢 -1H- 吡 咯 [3,2,1-ij] 并喹啉 -4(2H)- 酮；

8-(3-(4-(3-(6- 氟苯并异恶唑)-1- 哌啶基)-1- 羟基丙基)-5,6- 二氢 -1H- 吡咯 [3,2,1-ij] 并喹啉 -4(2H)- 酮；

8-(3-(4-(3-(6- 氟苯并异恶唑)-1- 哌啶基) 丙基)-5,6- 二氢 -1H- 吡咯 [3,2,1-ij] 并喹啉 -4(2H)- 酮；

8-(4-(4-(3-(6- 氟 苯 并 异 恶 唑)-1- 哌 啶 基) 丁 酰 基)-5,6- 二 氢 -1H- 吡 咯 [3,2,1-ij] 并喹啉 -4(2H)- 酮；

8-(4-(4-(3-(6- 氟苯并异恶唑)-1- 哌啶基)-1- 羟基丁基)-5,6- 二氢 -1H- 吡咯 [3,2,1-ij] 并喹啉 -4(2H)- 酮；

8-(4-(4-(3-(6- 氟苯并异恶唑)-1- 哌啶基) 丁基)-5,6- 二氢 -1H- 吡咯 [3,2,1-ij] 并喹啉 -4(2H)- 酮；

8-(4-(4-(3-(6- 氟苯并异恶唑)-1- 哌啶基) 丁酰基)-6- 甲基 -5,6- 二氢 -1H- 吡咯 [3,2,1-ij] 并喹啉 -4(2H)- 酮；

8-(4-(4-(3-(6- 氟 苯 并 异 恶 唑)-1- 哌 啶 基)-1- 羟 基 丁 基)-6- 甲 基 -5,6- 二氢 -1H- 吡咯 [3,2,1-ij] 并喹啉 -4(2H)- 酮；

8-(4-(4-(3-(6- 氟苯并异恶唑)-1- 哌啶基) 丁基)-6- 甲基 -5,6- 二氢 -1H- 吡咯 [3,2,1-ij] 并喹啉 -4(2H)- 酮；

8-(5-(4-(3-(6- 氟 苯 并 异 恶 唑)-1- 哌 啶 基) 戊 酰 基)-5,6- 二 氢 -1H- 吡 咯 [3,2,1-ij] 并喹啉 -4(2H)- 酮；

8-(5-(4-(3-(6- 氟苯并异恶唑)-1- 哌啶基)-1- 羟基戊基)-5,6- 二氢 -1H- 吡咯 [3,2,1-ij] 并喹啉 -4(2H)- 酮；

8-(5-(4-(3-(6- 氟苯并异恶唑)-1- 哌啶基) 戊基)-5,6- 二氢 -1H- 吡咯 [3,2,1-ij] 并喹啉 -4(2H)- 酮；

9- 氟 -8-(4-(4-(3-(6- 氟苯并异恶唑)-1- 哌啶基) 丁酰基)-5,6- 二氢 -1H- 吡咯 [3,2,1-ij] 并喹啉 -4(2H)- 酮；

7- 氟 -8-(4-(4-(3-(6- 氟苯并异恶唑)-1- 哌啶基) 丁酰基)-5,6- 二氢 -1H- 吡咯 [3,2,1-ij] 并喹啉 -4(2H)- 酮；

9-(3-(4- 苯 基 哌 嗪 -1- 基) 丙 酰 基)-1,2,6,7- 四 氢 吡 啶 并 [3,2,1-ij] 喹 啉 -3(5H)- 酮；

9-(3-(4-(吡啶 -2- 基) 哌嗪 -1- 基) 丙酰基)-1,2,6,7- 四氢吡啶并 [3,2,1-ij] 喹啉 -3(5H)- 酮；

9-(3-(4-(嘧啶 -2- 基) 哌嗪 -1- 基) 丙酰基)-1,2,6,7- 四氢吡啶并 [3,2,1-ij] 喹啉 -3(5H)- 酮；

9-(3-(4-(2- 甲氧基苯基) 哌嗪 -1- 基) 丙酰基)-1,2,6,7- 四氢吡啶并 [3,2,1-ij] 喹啉 -3(5H)- 酮；

9-(3-(4-(4-氯苯基)哌嗪-1-基)丙酰基)-1,2,6,7-四氢吡啶并[3,2,1-ij]喹啉-3(5H)-酮；

9-(3-(4-(2,3-二甲基苯基)哌嗪-1-基)丙酰基)-1,2,6,7-四氢吡啶并[3,2,1-ij]喹啉-3(5H)-酮；

9-(3-(4-(2,3-二氯苯基)哌嗪-1-基)丙酰基)-1,2,6,7-四氢吡啶并[3,2,1-ij]喹啉-3(5H)-酮；

9-(3-(4-(2,3-二氯苯基)哌嗪-1-基)-1-羟基丙基)-1,2,6,7-四氢吡啶并[3,2,1-ij]喹啉-3(5H)-酮；

9-(3-(4-(2,3-二氯苯基)哌嗪-1-基)丙基)-1,2,6,7-四氢吡啶并[3,2,1-ij]喹啉-3(5H)-酮；

9-(3-(4-(苯并[d]异噻唑-3-基)哌嗪-1-基)丙酰基)-1,2,6,7-四氢吡啶并[3,2,1-ij]喹啉-3(5H)-酮；

9-(4-(4-(2,3-二甲基苯基)哌嗪-1-基)丁酰基)-1,2,6,7-四氢吡啶并[3,2,1-ij]喹啉-3(5H)-酮；

9-(4-(4-(2,3-二氯苯基)哌嗪-1-基)丁酰基)-1,2,6,7-四氢吡啶并[3,2,1-ij]喹啉-3(5H)-酮；

9-(4-(4-(2,3-二氯苯基)哌嗪-1-基)丁基)-1,2,6,7-四氢吡啶并[3,2,1-ij]喹啉-3(5H)-酮；

9-(4-(4-(苯并[d]异噻唑-3-基)哌嗪-1-基)丁酰基)-1,2,6,7-四氢吡啶并[3,2,1-ij]喹啉-3(5H)-酮；

9-(4-(4-(苯并[d]异噻唑-3-基)哌嗪-1-基)丁基)-1,2,6,7-四氢吡啶并[3,2,1-ij]喹啉-3(5H)-酮；

8-(3-(4-(2,3-二甲基苯基)哌嗪-1-基)丙酰基)-5,6-二氢-1H-吡咯并[3,2,1-ij]喹啉-4(2H)-酮；

3-氟-4-(4-(3-氧代-3-(4-氧代-2,4,5,6-四氢-1H-吡咯并[3,2,1-ij]喹啉-8-基)丙基)哌嗪-1-基)苯甲腈；

8-(3-(4-(2,3-二氯苯基)哌嗪-1-基)丙酰基)-5,6-二氢-1H-吡咯并[3,2,1-ij]喹啉-4(2H)-酮；

8-(3-(4-(2,3-二氯苯基)哌嗪-1-基)丙基)-5,6-二氢-1H-吡咯并[3,2,1-ij]喹啉-4(2H)-酮；

8-(3-(4-(苯并[d]异噻唑-3-基)哌嗪-1-基)丙酰基)-5,6-二氢-1H-吡咯并[3,2,1-ij]喹啉-4(2H)-酮；

8-(3-(4-(苯并[d]异噻唑-3-基)哌嗪-1-基)丙基)-5,6-二氢-1H-吡咯并[3,2,1-ij]喹啉-4(2H)-酮；

8-(4-(4-(3-三氟甲基苯基)哌嗪-1-基)丁基)-5,6-二氢-1H-吡咯并[3,2,1-ij]喹啉-4(2H)-酮；

8-(4-(4-(4-氯苯基)哌嗪-1-基)丁基)-5,6-二氢-1H-吡咯并[3,2,1-ij]喹啉-4(2H)-酮；

8-(4-(4-(2,3-二氯苯基)哌嗪-1-基)丁酰基)-5,6-二氢-1H-吡咯并[3,2,1-ij]

喹啉 -4(2H)- 酮；

8-(4-(4-(2,3- 二氯苯基）哌嗪 -1- 基）丁基）-5,6- 二氢 -1H- 吡咯并 [3,2,1-ij] 喹啉 -4(2H)- 酮；

8-(4-(4-(2,3- 二甲基苯基）哌嗪 -1- 基）丁基）-5,6- 二氢 -1H- 吡咯并 [3,2,1-ij] 喹啉 -4(2H)- 酮；

8-(4-(4-(苯并 [d] 异噻唑 -3- 基）哌嗪 -1- 基）丁酰基）-5,6- 二氢 -1H- 吡咯并 [3,2,1-ij] 喹啉 -4(2H)- 酮；

8-(4-(4-(苯并 [d] 异噻唑 -3- 基）哌嗪 -1- 基）丁基）-5,6- 二氢 -1H- 吡咯并 [3,2,1-ij] 喹啉 -4(2H)- 酮。

8. 一种药物组合物，其特征在于含有权利要求 1 ～ 7 任一项所述的化合物，任选地进一步包含药学上可接受的赋形剂、载体、佐剂、溶媒或它们的组合。

9. 权利要求 1 ～ 7 任一项所述的化合物或者权利要求 8 所述的药物组合物在制备治疗神经精神类疾病药物中的应用。

10. 根据权利要求 9 所述的应用，其特征在于，所述神经精神类疾病是精神分裂症。

一种稠和杂环类衍生物合成及其应用

技术领域

[0001] 本发明属于药物化学领域，具体涉及一种稠和杂环类衍生物合成及其应用。更具体地，本发明涉及稠和杂环类衍生物、包含该稠和杂环类衍生物的药物组合物以及该组合物和该稠和杂环类衍生物在制备预防或治疗神经精神类疾病的药物中的用途。

背景技术

[0002] 精神分裂症是以认知力和情感深度分裂为特征的一种疾病，表现为最基本的人类行为受到影响，例如语言、思想、知觉和自我感知等。该疾病的症状所包含的范围较广，最常见的为精神方面的障碍，比如产生幻觉、妄想症和错觉等。

[0003] 精神分裂症是最严重的心理疾病，全球范围内约有1％的人患精神分裂症，而在所有接受治疗的患者中只有5％最终能够得以完全康复。此外，由于精神分裂症通常会引发合并症，例如焦虑障碍、抑郁或精神性药物滥用等，据Datamonitor的一项调查研究显示，超过1/3的精神分裂症患者要遭受至少一项或多项并发的精神病或认知障碍等疾病的困扰。

[0004] 传统上习惯把通过阻断多巴胺D2受体发挥药理作用的抗精神病药物称为第一代抗精神病药物，即“典型”抗精神病药物（如氟哌啶醇），它们治疗精神分裂症阳性症状有突破性，但未能治疗阴性症状和认知障碍。典型抗精神病药物一般有严重的EPS副作用，并且对三分之一的精神分裂症病人无效。

[0005] 20世纪60年代以后，又陆续开发了一系列新一代抗精神病药，包括齐拉西酮(Ziprasidone，)、利培酮(Risperidone)等，被称为第二代抗精神病药物，即新型抗精神病药，虽然它们各自的药理作用不完全一致，但却具有共同的药理特征，即对5-羟色胺(5-HT)受体(5-HT1A、2A、2c)和去甲肾上腺素(NA)受体(α1、α2)的亲和力远比对D2受体的要高，导致D2/5-HT2A的比值较低。其临床效果与第一代抗精神病药物相比有更多优势，不但对阳性症状与传统抗精神病药同样有效，而且对阴性症状、认知缺陷症状有效，作用谱更广，但是这些药物有QT间隙延长，高泌乳素血症和体重增加等不良反应。因此寻找能对精神分裂症阳性、阴性症状和认知障碍有效，而且副作用小的药物是现在研究的热点。

[0006] 阿立哌唑是一种苯丁哌唑嗪类化合物，2002年11月已获FDA批准上市。该药具有独特的作用机制，与多巴胺D2、D3、5-HT1A和5-HT2A受体有很高的亲和力，与D4、5-HT2c、5-HT7、α1、H1受体及5-HT重吸收位点具有中度亲和力。阿立哌唑是通过对D2和5-HT1A受体的部分激动作用及对5-HT2A受体的拮抗作用来产生抗精神分裂症，具有稳定多巴胺系统活性的作用。临床试验研究表明，阿立哌唑对精神分裂症阳性和阴性症状都有效，长期应用还能降低精神分裂症的复发率，改善情绪和认知功能障碍。其EPS不良反应及升高血清催乳素水平的作用比传统的抗精神病药物或前述的非典型抗精神病药都小。

[0007] 5-羟色胺系统在调节的前额叶皮层(PFC)的功能中起着重要作用，包括情绪控制，认知行为和工作记忆。PFC的锥体神经元和GABA中间神经元包含了几个具有特别高密度羟色胺受体亚型5-HT1A和5-HT2A。最近得到证明PFC和NMDA受体通道是5-HT1AR的目标，这两个受体调节大脑皮层兴奋性神经元，从而影响认知功能。实际上，各种临

床前数据表明 5-HT1AR 可能是抗精神病药发展药物的新目标。非典型抗精神药物（如 olanzapine,aripiprazole 等）对 5-HT1AR 的高亲和力及其低的 EPS 副作用均说明 5- 羟色胺系统在调节的前额叶皮层 (PFC) 的功能中起着重要作用，包括情绪控制、认知行为和工作记忆。PFC 的锥体神经元和 GABA 中间神经元包含了几个具有特别高密度 5- 羟色胺受体亚型 5-HT1A 和 5-HT2A。最近研究表明 5-HT1A 激动剂与非典型抗精神病药物治疗相关，能改善阴性症状和认知障碍。在应用非典型抗精神病药物氯氮平治疗精神分裂症中，人们发现 5-HT2A 在其中起着很重要的作用，涉及到感知、情绪调节以及运动控制的各个方面。阻断 5-HT2A 受体可使多巴胺的释放正常化，而起到抗精神病作用。另外，5-HT2C 受体与体重增加密切相关。

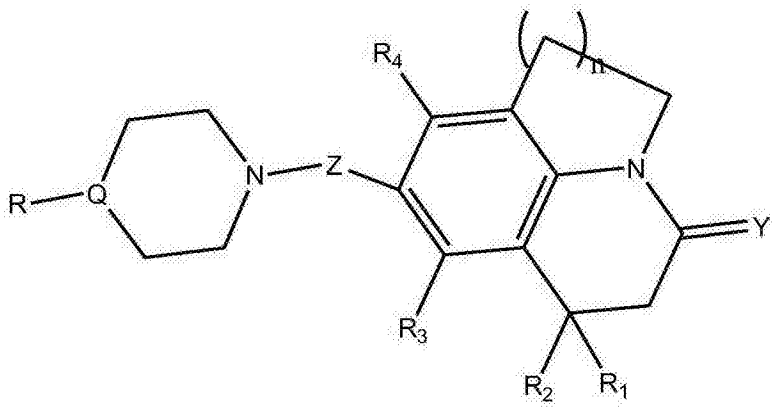
[0008] D3 受体在脑内的分布情况主要选择性分布于边缘系统，脑内有两条主要 DA 神经通路，一条是黑质纹状体通路调控运动功能，另一条是中脑腹侧被盖区伏隔核前额叶皮层 DA 通路与学习认知和情感活动密切相关，其功能异常将导致精神分裂症，该 DA 通路也是脑内奖赏效应 (reward efects) 的主要通路，D3R 在两条 DA 神经通路中都有分布，并和其他 DA 受体亚型间存在着复杂相互作用，可能作为抗精神病药物治疗的一个目标，选择性 D3 受体的拮抗作用能减少精神分裂症的消极和认知症状，此外能阻止锥体外系副作用，包括迟发性运动障碍，帕金森病。因此，寻找一个多受体结合副作用小的抗精神分裂症药物对临床治疗具有重要意义。

发明内容：

[0009] 本发明旨在至少解决现有技术中存在的技术问题之一。为此，本发明的一个目的在于提出一种能够用于治疗精神分裂症的新化合物。

[0010] 一方面，本发明提供一种化合物，其为式 I 所示化合物或者式 I 所示化合物的药学上可接受的盐或它的前药，

[0011]



(I)

[0012] 其中，

[0013] Z 为取代或未取代的 -(CH2)m-，m 为 2 ～ 5 的整数，所述取代基为羟基、羰基或甲基，或者碳链上含有双键；

[0014] Y 为 O 或 S；

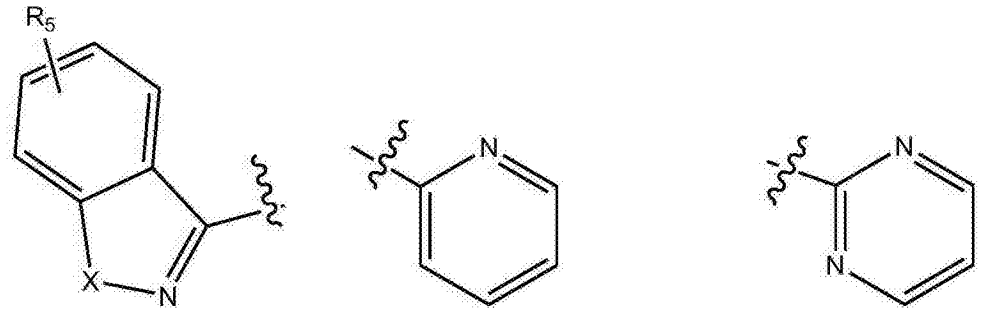
[0015] Q 为 N 或 CH；

[0016] n ＝ 1,2,3；

[0017] R1、R2、R3 或 R4 分别独立地为氢、卤素、取代或未取代的 C1-5 烷基，所述取代基为卤素、氨基或羟基；

[0018] R 为取代或未取代苯基、式 II 化合物、式 III 化合物、式 IV 化合物，所述取代基为卤素、氰基、C1-5 烷基或羟基；

[0019]



(II) III IV

[0020] 其中，式 II 中，X 为 O 或 S；R5 为 H，卤素。

[0021] 上述式 I 所示的化合物中，进一步，所述 Z 为取代或未取代的 -(CH2)m-，m 为 2 ～ 5 的整数，所述取代基为羟基、羰基和甲基中的一种或几种；所述卤素为氟、氯、溴、碘。

[0022] 上述式 I 所述的化合物中，进一步的，R 为式 II 化合物，X 为 O，R5 选自氟、氯、溴和碘，X 为 S，R5 为氢；R 为取代的苯基，所述的取代基选自甲氧基、甲基、乙基氟、氯、溴、碘、氰基中的一种或几种。

[0023] 上述式 I 所述的化合物中，进一步的，所述 R1、R2、R3 或 R4 分别独立地为氢、苯基、卤代苯基、C1-5 烷基、卤代的 C1-5 烷基或 C1-5 羟烷基；进一步，所述 R1、R2、R3 或 R4 分别独立地为氢、氟、苯基、甲基、乙基、丙基、三氟甲基或羟甲基。

[0024] 上述式 I 所述的化合物中，更进一步的，所述 Z 为取代或未取代的 -(CH2)m-，m 为 2 ～ 5 的整数，所述取代基为羟基、羰基；

[0025] Y 为 O 或 S；

[0026] Q 为 N 或 CH；

[0027] n ＝ 1,2,3；

[0028] R1、R2、R3 或 R4 分别独立地为氢、氟、苯基、甲基、乙基或丙基；

[0029] R 为苯基、式 III 化合物、式 IV 化合物；

[0030] R 为式 II 化合物，X 为 O，R5 选自氟、氯，X 为 S，R5 为氢；

[0031] R 为取代的苯基，所述的取代基选自甲氧基、甲基、乙基氟、氯、溴、氰基中的一种或几种。

[0032] 根据本发明的实施例，所述化合物为下列化合物的至少之一，或者所述下列化合物的至少之一的立体异构体、互变异构体、氮氧化物、溶剂化物、代谢产物、药学上可接受的盐或它的前药：

[0033] 9-(2-(4-(3-(6- 氟苯并异恶唑)-1- 哌啶基) 乙酰基)-1,2,6,7- 四氢吡啶 [3,2,1-ij] 并喹啉 -3(5H)- 酮；

[0034] 9-(3-(4-(3-(6- 氟苯并异恶唑)-1- 哌啶基) 丙酰基)-1,2,6,7- 四氢吡啶 [3,2,1-ij] 并喹啉 -3(5H)- 酮；

[0035] 9-(3-(4-(3-(6-氟苯并异恶唑)-1-哌啶基)-1-羟基丙基)-1,2,6,7-四氢吡啶[3,2,1-ij]并喹啉-3(5H)-酮；

[0036] 9-(2-(4-(3-(6-氟苯并异恶唑)-1-哌啶基)丙基)-1,2,6,7-四氢吡啶[3,2,1-ij]并喹啉-3(5H)-酮；

[0037] 9-(4-(4-(3-(6-氟苯并异恶唑)-1-哌啶基)丁酰基)-1,2,6,7-四氢吡啶[3,2,1-ij]并喹啉-3(5H)-酮；

[0038] 9-(2-(4-(3-(6-氟苯并异恶唑)-1-哌啶基)-1-羟基丁基)-1,2,6,7-四氢吡啶[3,2,1-ij]并喹啉-3(5H)-酮；

[0039] 9-(4-(4-(3-(6-氟苯并异恶唑)-1-哌啶基)丁基)-1,2,6,7-四氢吡啶[3,2,1-ij]并喹啉-3(5H)-酮；

[0040] 9-(4-(4-(3-(6-氟苯并异恶唑)-1-哌啶基)丁酰基)-1-甲基-1,2,6,7-四氢吡啶[3,2,1-ij]并喹啉-3(5H)-酮；

[0041] 9-(4-(4-(3-(6-氟苯并异恶唑)-1-哌啶基)-1-羟基丁基)-1-甲基-1,2,6,7-四氢吡啶[3,2,1-ij]并喹啉-3(5H)-酮；

[0042] 9-(4-(4-(3-(6-氟苯并异恶唑)-1-哌啶基)丁基)-1-甲基-1,2,6,7-四氢吡啶[3,2,1-ij]并喹啉-3(5H)-酮；

[0043] 9-(5-(4-(3-(6-氟苯并异恶唑)-1-哌啶基)戊酰基)-1,2,6,7-四氢吡啶[3,2,1-ij]并喹啉-3(5H)-酮；

[0044] 9-(5-(4-(3-(6-氟苯并异恶唑)-1-哌啶基)-1-羟基戊基)-1,2,6,7-四氢吡啶[3,2,1-ij]并喹啉-3(5H)-酮；

[0045] 9-(5-(4-(3-(6-氟苯并异恶唑)-1-哌啶基)戊基)-1,2,6,7-四氢吡啶[3,2,1-ij]并喹啉-3(5H)-酮；

[0046] 8-(2-(4-(3-(6-氟苯并异恶唑)-1-哌啶基)乙酰基)-5,6-二氢-1H-吡咯[3,2,1-ij]并喹啉-4(2H)-酮；

[0047] 8-(3-(4-(3-(6-氟苯并异恶唑)-1-哌啶基)丙酰基)-5,6-二氢-1H-吡咯[3,2,1-ij]并喹啉-4(2H)-酮；

[0048] 8-(3-(4-(3-(6-氟苯并异恶唑)-1-哌啶基)-1-羟基丙基)-5,6-二氢-1H-吡咯[3,2,1-ij]并喹啉-4(2H)-酮；

[0049] 8-(3-(4-(3-(6-氟苯并异恶唑)-1-哌啶基)丙基)-5,6-二氢-1H-吡咯[3,2,1-ij]并喹啉-4(2H)-酮；

[0050] 8-(4-(4-(3-(6-氟苯并异恶唑)-1-哌啶基)丁酰基)-5,6-二氢-1H-吡咯[3,2,1-ij]并喹啉-4(2H)-酮；

[0051] 8-(4-(4-(3-(6-氟苯并异恶唑)-1-哌啶基)-1-羟基丁基)-5,6-二氢-1H-吡咯[3,2,1-ij]并喹啉-4(2H)-酮；

[0052] 8-(4-(4-(3-(6-氟苯并异恶唑)-1-哌啶基)丁基)-5,6-二氢-1H-吡咯[3,2,1-ij]并喹啉-4(2H)-酮；

[0053] 8-(4-(4-(3-(6-氟苯并异恶唑)-1-哌啶基)丁酰基)-6-甲基-5,6-二氢-1H-吡咯[3,2,1-ij]并喹啉-4(2H)-酮；

[0054] 8-(4-(4-(3-(6-氟苯并异恶唑)-1-哌啶基)-1-羟基丁基)-6-甲基-5,6-二

氢 -1H- 吡咯 [3,2,1-ij] 并喹啉 -4(2H)- 酮；

[0055] 8-(4-(4-(3-(6- 氟苯并异恶唑)-1- 哌啶基) 丁基)-6- 甲基 -5,6- 二氢 -1H- 吡咯 [3,2,1-ij] 并喹啉 -4(2H)- 酮；

[0056] 8-(5-(4-(3-(6- 氟苯并异恶唑)-1- 哌啶基) 戊酰基)-5,6- 二氢 -1H- 吡咯 [3,2,1-ij] 并喹啉 -4(2H)- 酮；

[0057] 8-(5-(4-(3-(6- 氟苯并异恶唑)-1- 哌啶基)-1- 羟基戊基)-5,6- 二氢 -1H- 吡咯 [3,2,1-ij] 并喹啉 -4(2H)- 酮；

[0058] 8-(5-(4-(3-(6- 氟苯并异恶唑)-1- 哌啶基) 戊基)-5,6- 二氢 -1H- 吡咯 [3,2,1-ij] 并喹啉 -4(2H)- 酮；

[0059] 9- 氟 -8-(4-(4-(3-(6- 氟苯并异恶唑)-1- 哌啶基) 丁酰基)-5,6- 二氢 -1H- 吡咯 [3,2,1-ij] 并喹啉 -4(2H)- 酮；

[0060] 7- 氟 -8-(4-(4-(3-(6- 氟苯并异恶唑)-1- 哌啶基) 丁酰基)-5,6- 二氢 -1H- 吡咯 [3,2,1-ij] 并喹啉 -4(2H)- 酮；

[0061] 9-(3-(4- 苯基哌嗪 -1- 基) 丙酰基)-1,2,6,7- 四氢吡啶并 [3,2,1-ij] 喹啉 -3(5H)- 酮；

[0062] 9-(3-(4-(吡啶 -2- 基) 哌嗪 -1- 基) 丙酰基)-1,2,6,7- 四氢吡啶并 [3,2,1-ij] 喹啉 -3(5H)- 酮；

[0063] 9-(3-(4-(嘧啶 -2- 基) 哌嗪 -1- 基) 丙酰基)-1,2,6,7- 四氢吡啶并 [3,2,1-ij] 喹啉 -3(5H)- 酮；

[0064] 9-(3-(4-(2- 甲氧基苯基) 哌嗪 -1- 基) 丙酰基)-1,2,6,7- 四氢吡啶并 [3,2,1-ij] 喹啉 -3(5H)- 酮；

[0065] 9-(3-(4-(4- 氯苯基) 哌嗪 -1- 基) 丙酰基)-1,2,6,7- 四氢吡啶并 [3,2,1-ij] 喹啉 -3(5H)- 酮；

[0066] 9-(3-(4-(2,3- 二甲基苯基) 哌嗪 -1- 基) 丙酰基)-1,2,6,7- 四氢吡啶并 [3,2,1-ij] 喹啉 -3(5H)- 酮；

[0067] 9-(3-(4-(2,3- 二氯苯基) 哌嗪 -1- 基) 丙酰基)-1,2,6,7- 四氢吡啶并 [3,2,1-ij] 喹啉 -3(5H)- 酮；

[0068] 9-(3-(4-(2,3- 二氯苯基) 哌嗪 -1- 基)-1- 羟基丙基)-1,2,6,7- 四氢吡啶并 [3,2,1-ij] 喹啉 -3(5H)- 酮；

[0069] 9-(3-(4-(2,3- 二氯苯基) 哌嗪 -1- 基) 丙基)-1,2,6,7- 四氢吡啶并 [3,2,1-ij] 喹啉 -3(5H)- 酮；

[0070] 9-(3-(4-(苯并 [d] 异噻唑 -3- 基) 哌嗪 -1- 基) 丙酰基)-1,2,6,7- 四氢吡啶并 [3,2,1-ij] 喹啉 -3(5H)- 酮；

[0071] 9-(4-(4-(2,3- 二甲基苯基) 哌嗪 -1- 基) 丁酰基)-1,2,6,7- 四氢吡啶并 [3,2,1-ij] 喹啉 -3(5H)- 酮；

[0072] 9-(4-(4-(2,3- 二氯苯基) 哌嗪 -1- 基) 丁酰基)-1,2,6,7- 四氢吡啶并 [3,2,1-ij] 喹啉 -3(5H)- 酮；

[0073] 9-(4-(4-(2,3- 二氯苯基) 哌嗪 -1- 基) 丁基)-1,2,6,7- 四氢吡啶并 [3,2,1-ij] 喹啉 -3(5H)- 酮；

[0074] 9-(4-(4-(苯并[d]异噻唑-3-基)哌嗪-1-基)丁酰基)-1,2,6,7-四氢吡啶并[3,2,1-ij]喹啉-3(5H)-酮；

[0075] 9-(4-(4-(苯并[d]异噻唑-3-基)哌嗪-1-基)丁基)-1,2,6,7-四氢吡啶并[3,2,1-ij]喹啉-3(5H)-酮；

[0076] 8-(3-(4-(2,3-二甲基苯基)哌嗪-1-基)丙酰基)-5,6-二氢-1H-吡咯并[3,2,1-ij]喹啉-4(2H)-酮；

[0077] 3-氟-4-(4-(3-氧代-3-(4-氧代-2,4,5,6-四氢-1H-吡咯并[3,2,1-ij]喹啉-8-基)丙基)哌嗪-1-基)苯甲腈；

[0078] 8-(3-(4-(2,3-二氯苯基)哌嗪-1-基)丙酰基)-5,6-二氢-1H-吡咯并[3,2,1-ij]喹啉-4(2H)-酮；

[0079] 8-(3-(4-(2,3-二氯苯基)哌嗪-1-基)丙基)-5,6-二氢-1H-吡咯并[3,2,1-ij]喹啉-4(2H)-酮；

[0080] 8-(3-(4-(苯并[d]异噻唑-3-基)哌嗪-1-基)丙酰基)-5,6-二氢-1H-吡咯并[3,2,1-ij]喹啉-4(2H)-酮；

[0081] 8-(3-(4-(苯并[d]异噻唑-3-基)哌嗪-1-基)丙基)-5,6-二氢-1H-吡咯并[3,2,1-ij]喹啉-4(2H)-酮；

[0082] 8-(4-(4-(3-三氟甲基苯基)哌嗪-1-基)丁基)-5,6-二氢-1H-吡咯并[3,2,1-ij]喹啉-4(2H)-酮；

[0083] 8-(4-(4-(4-氯苯基)哌嗪-1-基)丁基)-5,6-二氢-1H-吡咯并[3,2,1-ij]喹啉-4(2H)-酮；

[0084] 8-(4-(4-(2,3-二氯苯基)哌嗪-1-基)丁酰基)-5,6-二氢-1H-吡咯并[3,2,1-ij]喹啉-4(2H)-酮；

[0085] 8-(4-(4-(2,3-二氯苯基)哌嗪-1-基)丁基)-5,6-二氢-1H-吡咯并[3,2,1-ij]喹啉-4(2H)-酮；

[0086] 8-(4-(4-(2,3-二甲基苯基)哌嗪-1-基)丁基)-5,6-二氢-1H-吡咯并[3,2,1-ij]喹啉-4(2H)-酮；

[0087] 8-(4-(4-(苯并[d]异噻唑-3-基)哌嗪-1-基)丁酰基)-5,6-二氢-1H-吡咯并[3,2,1-ij]喹啉-4(2H)-酮；

[0088] 8-(4-(4-(苯并[d]异噻唑-3-基)哌嗪-1-基)丁基)-5,6-二氢-1H-吡咯并[3,2,1-ij]喹啉-4(2H)-酮。

[0089] 另一方面，本发明还涉及一种药物组合物，其中含有上述任一项所述的化合物，任选地进一步包含药学上可接受的赋形剂、载体、佐剂、溶媒或它们的组合。

[0090] 另一方面，本发明所述的药物组合物在制备药物中的用途，所述药物用于预防或治疗精神类疾病，任选地所述精神类疾病为精神分裂症。

[0091] 定义和一般术语

[0092] 除非另外说明，应当应用本文所使用的下列定义。出于本发明的目的，化学元素与元素周期表CAS版，和《化学和物理手册》(第75版，1994)一致。此外，有机化学一般原理可参考“Organic Chemistry”，Thomas Sorrell，University Science Books，Sausalito:1999，和“March's Advanced Organic Chemistry”by Michael B.Smith

and Jerry March, John Wiley&Sons, New York:2007中的描述，其全部内容通过引用并入本文。

[0093] 本发明所使用的术语“患者”是指人（包括成人和儿童）或者其他动物。根据本发明的一些实施例，“患者”是指人。

[0094] 术语“任选”或“任选地”是指随后描述的事件或情形可以但不一定出现，并且该描述包括其中所述事件或情形出现的情况以及其中它不出现的情况。例如，“任选的键”是指该键可以存在或可以不存在，并且该描述包括单键、双键或三键。

[0095] 术语“包含”为开放式表达，即包括本发明所指明的内容，但并不排除其他方面的内容。

[0096] 术语“不饱和”或“不饱和的”表示部分含有一个或多个不饱和度。

[0097] 像本发明所描述的，本发明的化合物可以任选地被一个或多个取代基所取代，如上面的通式化合物，或者像实施例里面特殊的例子，子类，和本发明所包含的一类化合物。应了解“任选取代的”这个术语与“取代或未取代的”这个术语可以交换使用。一般而言，术语“取代的”表示所给结构中的一个或多个氢原子被具体取代基所取代。除非其他方面表明，一个任选的取代基团可以在基团各个可取代的位置进行取代。当所给出的结构式中不只一个位置能被选自具体基团的一个或多个取代基所取代，那么取代基可以相同或不同地在各个位置取代。

[0098] 另外，需要说明的是，除非以其他方式明确指出，在本发明中所采用的描述方式“…分别独立地为”应做广义理解，其既可以是指在不同基团中，相同符号之间所表达的具体选项之间互相不影响，也可以表示在相同的基团中，相同符号之间所表达的具体选项之间互相不影响。

[0099] 在本说明书的各部分，本发明公开化合物的取代基按照基团种类或范围公开。特别指出，本发明包括这些基团种类和范围的各个成员的每一个独立的次级组合。例如，术语“C1-5烷基”特别指独立公开的甲基、乙基、C3烷基、C4烷基和C5烷基。烷基基团的实例包含，但并不限于，甲基(Me、-CH3)，乙基(Et、-CH2CH3)，正丙基(n-Pr、-CH2CH2CH3)，异丙基(i-Pr、-CH(CH3)2)，正丁基(n-Bu、-CH2CH2CH2CH3)，异丁基(i-Bu、-CH2CH(CH3)2)，仲丁基(s-Bu、-CH(CH3)CH2CH3)，叔丁基(t-Bu、-C(CH3)3)，正戊基(-CH2CH2CH2CH2CH3)，2-戊基(-CH(CH3)CH2CH2CH3)，3-戊基(-CH(CH2CH3)2)，2-甲基-2-丁基(-C(CH3)2CH2CH3)，3-甲基-2-丁基(-CH(CH3)CH(CH3)2)，3-甲基-1-丁基(-CH2CH2CH(CH3)2)，2-甲基-1-丁基(-CH2CH(CH3)CH2CH3)，正己基(-CH2CH2CH2CH2CH2CH3)，2-己基(-CH(CH3)CH2CH2CH2CH3)，3-己基(-CH(CH2CH3)(CH2CH2CH3))，2-甲基-2-戊基(-C(CH3)2CH2CH2CH3)，3-甲基-2-戊基(-CH(CH3)CH(CH3)CH2CH3)，4-甲基-2-戊基(-CH(CH3)CH2CH(CH3)2)，3-甲基-3-戊基(-C(CH3)(CH2CH3)2)，2-甲基-3-戊基(-CH(CH2CH3)CH(CH3)2)，2,3-二甲基-2-丁基(-C(CH3)2CH(CH3)2)，3,3-二甲基-2-丁基(-CH(CH3)C(CH3)3)，正庚基，正辛基，等等。

[0100] 术语“羰基”，无论是单独使用还是和其他术语连用，如“氨基羰基”或“酰氧基”，表示-(C＝O)-。

[0101] 术语“H”表示单个氢原子。这样的原子团可以与其他基团连接，譬如与氧原子相连，形成羟基基团。

[0102] 术语“卤素”是指氟 (F)、氯 (Cl)、溴 (Br) 或碘 (I)。

[0103] 术语“烷氧基”表示烷基基团通过氧原子与分子其余部分相连，其中烷基基团具有如本发明所述的含义。除非另外详细说明，所述烷氧基基团含有 1-12 个碳原子。根据本发明的一个实施例，烷氧基基团含有 1-6 个碳原子；根据本发明的一个实施例，烷氧基基团含有 1-4 个碳原子；根据本发明的一个实施例，烷氧基基团含有 1-3 个碳原子。所述烷氧基基团任选地被一个或多个本发明描述的取代基所取代。

[0104] 烷氧基基团的实例包括，但并不限于，甲氧基 (MeO、-OCH3)，乙氧基 (EtO、-OCH2CH3)，1- 丙氧基 (n-PrO、n- 丙氧基、-OCH2CH2CH3)，2- 丙氧基 (i-PrO、i- 丙氧基、-OCH(CH3)2)，1- 丁氧基 (n-BuO、n- 丁氧基、-OCH2CH2CH2CH3)，2- 甲基 -1- 丙氧基 (i-BuO、i- 丁氧基、-OCH2CH(CH3)2)，2- 丁氧基 (s-BuO、s- 丁氧基、-OCH(CH3)CH2CH3)，2- 甲基 -2- 丙氧基 (t-BuO、t- 丁氧基、-OC(CH3)3)，1- 戊氧基 (n- 戊氧基、-OCH2CH2CH2CH2CH3)，2- 戊氧基 (-OCH(CH3)CH2CH2CH3)，3- 戊氧基 (-OCH(CH2CH3)2)，2- 甲基 -2- 丁氧基 (-OC(CH3)2CH2CH3)，3- 甲基 -2- 丁氧基 (-OCH(CH3)CH(CH3)2)，3- 甲基 -1- 丁氧基 (-OCH2CH2CH(CH3)2)，2- 甲基 -1- 丁氧基 (-OCH2CH(CH3)CH2CH3)，等等。

[0105] 术语“环”包括碳环，杂环，芳环，杂芳环，等等，其中所述碳环，杂环，芳环，杂芳环基团具有如本发明所述的含义。

[0106] 术语“环烷基”表示含有 3-12 个碳原子的，单价或多价的饱和单环，双环或三环体系。双环或三环体系可以包括稠环、桥环和螺环。根据本发明的一个实施例，环烷基包含 3-10 个碳原子；根据本发明的一个实施例，环烷基包含 3-8 个碳原子；根据本发明的一个实施例，环烷基包含 3-6 个碳原子。环烷基基团的实例包括，但不限于，环丙基、环丁基、环戊基、环己基，等等。所述环烷基基团任选地被一个或多个本发明所描述的取代基所取代。

[0107] 术语“芳基”表示含有 6-14 个环原子，或 6-12 个环原子，或 6-10 个环原子的单环、双环和三环的碳环体系，其中至少有一个环是芳香族的。芳基基团通常，但不必须地通过芳基基团的芳香性环与母体分子连接。芳基基团的实例可以包括苯基、萘基和蒽。所述芳基基团任选地被一个或多个本发明所描述的取代基所取代。

[0108] 本发明所使用的术语“前药”，代表一个化合物在体内转化为式 (I) 所示的化合物。这样的转化受前体药物在血液中水解或在血液或组织中经酶转化为母体结构的影响。关于前体药物的详细讨论可以参考以下文献：Higuchi et al.,Pro-drugs as Novel Delivery Systems,Vol.14,A.C.S.Symposium Series；Roche et al.,ed.,Bioreversible Carriers in Drug Design,American Pharmaceutical Association and Pergamon Press,1987；Rautio et al.,Prodrugs:Design and Clinical Applications,Nature Reviews Drug Discovery,2008,7,255-270,and Hecker et al,Prodrugs of Phosphates and Phosphonates,J.Med.Chem.,2008,51,2328-2345, 每篇文献通过引用包含于此。

[0109] 本发明所使用的术语“代谢产物”是指具体的化合物或其盐在体内通过代谢作用所得到的产物。一个化合物的代谢产物可以通过所属领域公知的技术来进行鉴定，其活性可以通过如本发明所描述的那样采用试验的方法进行表征。这样的产物可以是通过给药化合物经过氧化，还原，水解，酰氨化，脱酰氨作用，酯化，脱脂作用，酶裂解等等方法得到。相应地，本发明包括化合物的代谢产物，包括将本发明的化合物与哺乳动物充分接触一段时间所产生的代谢产物。

[0110] 本发明所使用的“药学上可接受的盐”是指本发明的化合物的有机盐和无机盐。药学上可接受的盐在所属领域是为我们所熟知的，如文献：S.M.Berge et al.,J.Pharmaceutical Sciences,66:1-19,1977所记载的。药学上可接受的无毒的酸形成的盐包括，但并不限于，与氨基基团反应形成的无机酸盐有盐酸盐，氢溴酸盐，磷酸盐，硫酸盐，高氯酸盐，和有机酸盐如乙酸盐，草酸盐，马来酸盐，酒石酸盐，柠檬酸盐，琥珀酸盐，丙二酸盐，或通过书籍文献上所记载的其他方法如离子交换法来得到这些盐。其他药学上可接受的盐包括己二酸盐，藻酸盐，抗坏血酸盐，天冬氨酸盐，苯磺酸盐，苯甲酸盐，重硫酸盐，硼酸盐，丁酸盐，樟脑酸盐，樟脑磺酸盐，环戊基丙酸盐，二葡萄糖酸盐，十二烷基硫酸盐，乙磺酸盐，甲酸盐，反丁烯二酸盐，葡庚糖酸盐，甘油磷酸盐，葡萄糖酸盐，半硫酸盐，庚酸盐，己酸盐，氢碘酸盐，2-羟基-乙磺酸盐，乳糖醛酸盐，乳酸盐，月桂酸盐，月桂基硫酸盐，苹果酸盐，丙二酸盐，甲磺酸盐，2-萘磺酸盐，烟酸盐，硝酸盐，油酸盐，棕榈酸盐，扑酸盐，果胶酸盐，过硫酸盐，3-苯基丙酸盐，苦味酸盐，特戊酸盐，丙酸盐，硬脂酸盐，硫氰酸盐，对甲苯磺酸盐，十一酸盐，戊酸盐，等等。通过适当的碱得到的盐包括碱金属，碱土金属，铵和N+(C1-4烷基)4的盐。本发明也拟构思了任何所包含N的基团的化合物所形成的季铵盐。水溶性或油溶性或分散产物可以通过季铵化作用得到。碱金属或碱土金属盐包括钠，锂，钾，钙，镁，等等。药学上可接受的盐进一步包括适当的、无毒的铵，季铵盐和抗平衡离子形成的胺阳离子，如卤化物，氢氧化物，羧化物，硫酸化物，磷酸化物，硝酸化物，C1-8磺酸化物和芳香磺酸化物。

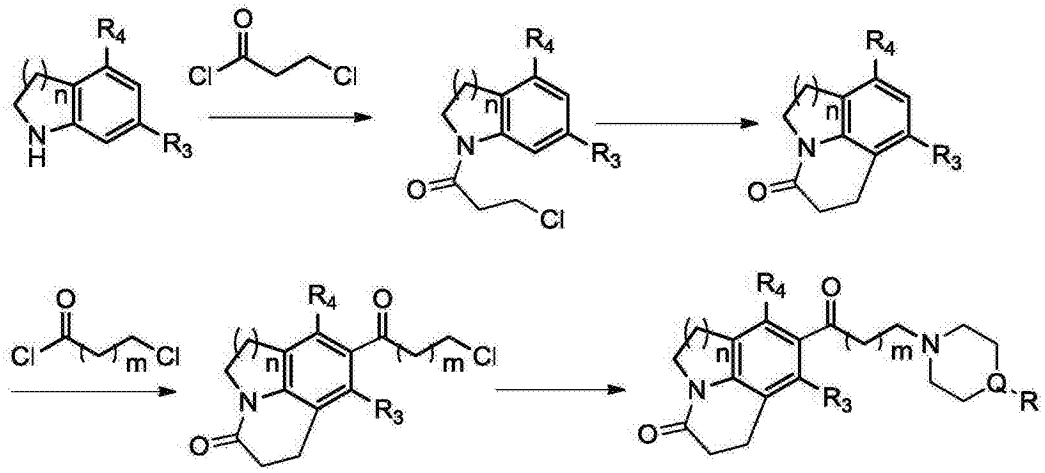
[0111] 本发明的有益技术效果：

[0112] 本发明提供的化合物对D2、D3、5HT1A和5HT2A较强的亲和力，具有潜在的改善精神分裂症阳性症状，并对阴性症状和认知障碍有潜在的改善作用。而对5HT2C、H1和α1的亲和力低，进而具有对体重增加小的优点。动物实验显示，本发明的化合物具有小的锥体外系副作用。

[0113] 一般合成方案

[0114] 本发明的化合物的通用合成方法是先合成一个三环稠和母体，然后使之与一个直链的氯代酰氯反应后，再与氮端反应而制得。例如：

[0115]



具体实施方式

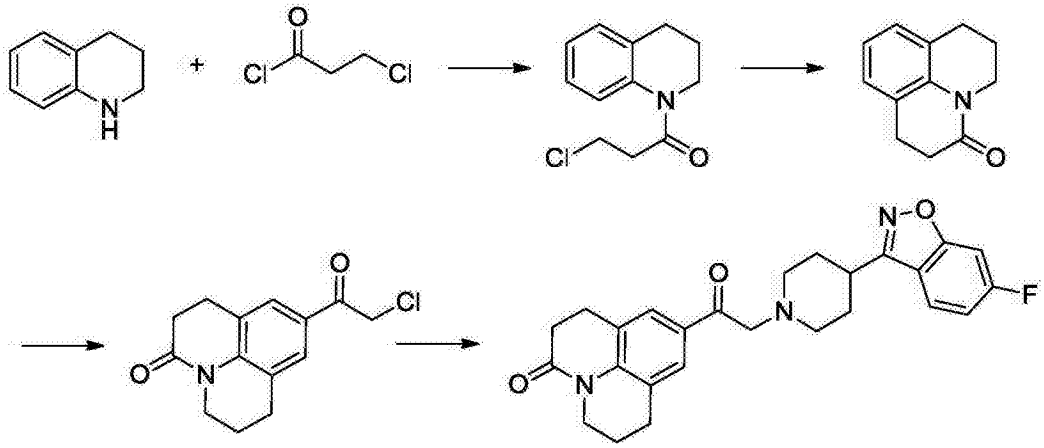
[0116] 下面详细描述本发明的实施例。下面描述的实施例是示例性的，仅用于解释本发明，而不能理解为对本发明的限制。

[0117] A、合成方面的实施例

[0118] 实施例 1、9-(2-(4-(3-(6- 氟苯并异恶唑)-1- 哌啶基) 乙酰基)-1,2,6,7- 四氢吡啶 [3,2,1-ij] 并喹啉 -3(5H)- 酮

[0119] 反应式 1

[0120]



[0121] 1) 取 1,2,3, 四氢喹啉 5.0g, 加入 50ml 丙酮，然后慢慢加入 3- 氯丙酰氯 5.1g, 搅拌至回流，4 小时后反应完毕。冷至室温，浓缩反应液，用乙酸乙酯溶解后，水洗，无水硫酸镁干燥，抽滤，浓缩，得油状物 8.0g, 收率 96.4%。

[0122] 2) 取第一步产物 8g, 加入无水三氯化铝 7.2g, 搅拌加热反应 3 小时，冷至室温后，加入冰水淬灭体系，过滤，用乙酸乙酯萃取，水洗，无水硫酸镁干燥，抽滤，浓缩，得固体 6.05g, 收率 90.3%。

[0123] 3) 取第二步产物 5.0g, 加入 2.30mL2- 氯乙酰氯和 25mL1,2- 二氯乙烷，冰水浴降温至 0℃左右，分批次加入 7.2g 无水三氯化铝 , 内温控制 0℃左右，加完后保温半小时，撤去冰水浴，室温反应 2 小时。在无水加入冰水淬灭体系，过滤，用乙酸乙酯萃取，水洗，无水硫酸镁干燥，抽滤，浓缩，柱层析 (PE :EA = 6:1) 得固体 6.75g, 收率 80.0%。

[0124] 4) 取第三步产物 0.66g, 加入 6- 氟 -3-(4- 哌啶基)-1,2- 苯并异噁唑盐酸盐 0.52g, 无水碳酸钾 1g, 碘化钾 0.2g 和乙腈 25ml, 加热回流反应 12 小时，冷至室温，蒸干溶剂，加入适量二氯甲烷，水洗，分去水层，有机层加无水硫酸镁干燥，蒸干溶剂，得浅黄色油状物，柱层析得白色固体 0.65g。

[0125] 1H NMR(600MHz, CDCl3) δ 7.81(s, 1H), 7.77(s, 1H), 7.72(dd, J = 8.7, 5.1Hz, 1H), 7.25 - 7.22(m, 1H), 7.05(ddd, J = 9.0, 7.9, 2.0Hz, 1H), 5.31(s, 2H), 4.14(t, J = 8.5Hz, 3H), 3.84(s, 2H), 3.24(t, J = 8.5Hz, 2H), 3.16(d, J = 11.5Hz, 2H), 3.04(t, J = 7.8Hz, 2H), 2.73(t, J = 7.8Hz, 2H), 2.45 - 2.38(m, 2H), 2.24 - 2.15(m, 2H), 2.09(d, J = 12.6Hz, 2H). MS(ESI)m/z448.6([M+H]+

[0126] 实施例 2、9-(3-(4-(3-(6- 氟苯并异恶唑)-1- 哌啶基) 丙酰基)-1,2,6,7- 四氢吡啶 [3,2,1-ij] 并喹啉 -3(5H)- 酮

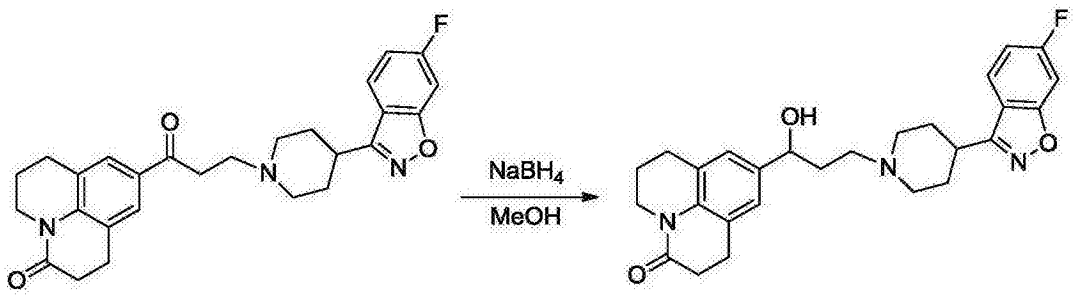
[0127] 用 3- 氯丙酰氯代替 2- 氯乙酰氯，按实施例 1 的方法制备目标化合物。

[0128] 1H NMR(600MHz,CDCl3) δ 7.76(s,1H),7.72(s,1H),7.21 - 7.11(m,2H),7.03 - 6.86(m,1H),3.93(dt,J = 12.9,6.4Hz,4H),3.42(t,J = 6.8Hz,2H),3.20(t,J = 7.3Hz,2H),3.11(s,4H),3.05 - 2.89(m,2H),2.87(d,J = 6.2Hz,2H),2.79 - 2.65(m,2H),2.05 - 1.92(m,3H).MS(ESI)m/z462.5([M+H]+)

[0129] 实施例3、9-(3-(4-(3-(6-氟苯并异恶唑)-1-哌啶基)-1-羟基丙基)-1,2,6,7-四氢吡啶[3,2,1-ij]并喹啉-3(5H)-酮

[0130] 反应式2

[0131]



[0132] 取实施例2中目标化合物0.5g,用20mL无水甲醇溶解后,冰水浴降温至零度,加入0.08g硼氢化钠,继续搅拌1h,加入10mL水淬灭反应。蒸干溶剂,加入适量二氯甲烷,水洗,分去水层,有机层加无水硫酸镁干燥,蒸干溶剂,得浅黄色油状物,柱层析得白色固体0.40g。

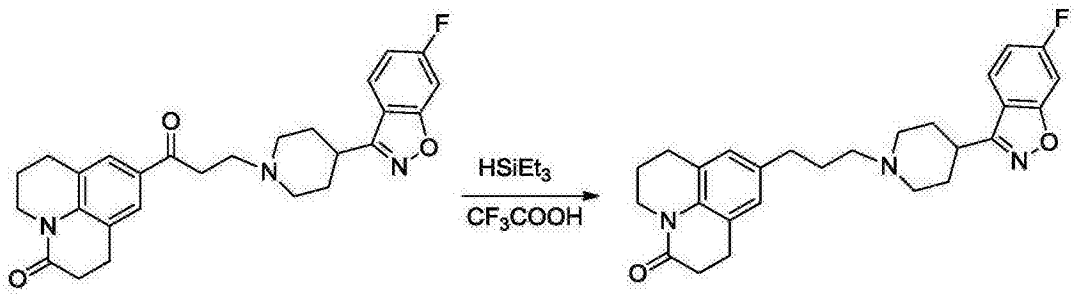
[0133] 1H NMR(600MHz,CDCl3) δ 7.71(dt,J = 11.6,5.8Hz,1H),7.68(s,1H),7.66(s,1H),7.26(dd,J = 8.5,2.0Hz,1H),7.12 - 7.02(m,1H),3.94 - 3.88(m,2H),3.20(t,J = 7.3Hz,2H),3.10(dd,J = 15.3,7.3Hz,3H),3.00 - 2.95(m,2H),2.92(t,J = 7.3Hz,2H),2.87(t,J = 6.2Hz,2H),2.73 - 2.69(m,2H),2.30(t,J = 12.5Hz,2H),2.14 - 2.05(m,4H),1.99(dt,J = 12.1,6.1Hz,2H),1.86-1.80(m,2H).

[0134] MS(ESI)m/z464.7([M+H]+)

[0135] 实施例4、9-(2-(4-(3-(6-氟苯并异恶唑)-1-哌啶基)丙基)-1,2,6,7-四氢吡啶[3,2,1-ij]并喹啉-3(5H)-酮

[0136] 反应式3

[0137]



[0138] 取实施例2中目标化合物0.5g,用20mL三氟乙酸溶解后,缓慢加入0.10g三乙基硅玩,室温搅拌过夜。蒸干溶剂,加入适量二氯甲烷,饱和NaHCO3溶液洗涤,分去水层,有机层加无水硫酸镁干燥,蒸干溶剂,得浅黄色油状物,柱层析得无色透明油状物0.35g。

[0139] 1H NMR(600MHz,CDCl3) δ 7.71(dt,J = 11.6,5.8Hz,1H),7.68(s,1H),7.66(s,1H),7.26(dd,J = 8.5,2.0Hz,1H),7.12 - 7.02(m,1H),3.94 - 3.88(m,2H),3.20(t,J

= 7.3Hz, 2H), 3.10(dd, J = 15.3, 7.3Hz, 3H), 3.00 - 2.95(m, 2H), 2.92(t, J = 7.3Hz, 2H), 2.87(t, J = 6.2Hz, 2H), 2.73 - 2.69(m, 2H), 2.30(t, J = 12.5Hz, 2H), 2.14 - 2.05(m, 4H), 1.99(dt, J = 12.1, 6.1Hz, 2H), 1.86-1.80(m, 2H).

[0140] MS(ESI)m/z448.5([M+H]+)

[0141] 实施例 5、9-(4-(4-(3-(6- 氟苯并异恶唑)-1- 哌啶基) 丁酰基)-1, 2, 6, 7- 四氢吡啶 [3, 2, 1-ij] 并喹啉 -3(5H)- 酮

[0142] 用 4- 氯丁酰氯代替 2- 氯乙酰氯, 按实施例 1 的方法制备目标化合物。

[0143] 1H NMR(600MHz, CDCl3) δ 7.66(s, 1H), 7.65(s, 1H), 7.29(s, 1H), 7.27(d, J = 7.9Hz, 1H), 7.14(tt, J = 12.4, 6.2Hz, 1H), 3.95 - 3.87(m, 2H), 3.21(t, J = 6.2Hz, 2H), 3.49-3.40(m, 3H), 3.07-3.00(m, 3H), 3.00 - 2.92(m, 3H), 2.86(t, J = 6.1Hz, 3H), 2.72 - 2.65(m, 3H), 2.33-2.30(m, 3H), 1.98-195(m, 3H). MS(ESI)m/z476.9([M+H]+)

[0144] 实施例 6、9-(2-(4-(3-(6- 氟苯并异恶唑)-1- 哌啶基)-1- 羟基丁基)-1, 2, 6, 7- 四氢吡啶 [3, 2, 1-ij] 并喹啉 -3(5H)- 酮

[0145] 用实施例 5 的目标化合物代替实施例 2 的目标化合物, 按实施例 3 的方法制备目标化合物。

[0146] 1H NMR(600MHz, CDCl3) δ 7.75(dd, J = 8.7, 5.1Hz, 1H), 7.26(dd, J = 8.4, 2.0Hz, 1H), 7.10 - 7.03(m, 3H), 4.67 - 4.55(m, 1H), 3.95 - 3.82(m, 2H), 3.16(dd, J = 87.8, 29.3Hz, 2H), 2.95 - 2.85(m, 2H), 2.83 - 2.78(m, 2H), 2.66(dd, J = 8.4, 6.5Hz, 2H), 2.55(t, J = 5.1Hz, 2H), 2.36(s, 1H), 2.29 - 2.18(m, 2H), 2.18 - 2.09(m, 2H), 2.07 - 1.99(m, 1H), 1.98 - 1.91(m, 2H), 1.91 - 1.55(m, 6H). MS(ESI)m/z478.8([M+H]+)

[0147] 实施例 7、9-(2-(4-(3-(6- 氟苯并异恶唑)-1- 哌啶基)-1- 丁基)-1, 2, 6, 7- 四氢吡啶 [3, 2, 1-ij] 并喹啉 -3(5H)- 酮

[0148] 用实施例 5 的目标化合物代替实施例 2 的目标化合物, 按实施例 4 的方法制备目标化合物。

[0149] 1H NMR(600MHz, CDCl3) δ 7.72(dd, J = 8.5, 5.1Hz, 1H), 7.26(dd, J = 8.4, 1.6Hz, 1H), 7.07(td, J = 8.8, 1.7Hz, 1H), 6.84(d, J = 1.9Hz, 2H), 3.91 - 3.85(m, 2H), 3.09(d, J = 9.2Hz, 3H), 2.90 - 2.84(m, 2H), 2.78(t, J = 6.2Hz, 2H), 2.68 - 2.64(m, 2H), 2.58(t, J = 7.4Hz, 2H), 2.46 - 2.41(m, 2H), 2.19 - 2.03(m, 5H), 1.95(dt, J = 12.1, 6.2Hz, 2H), 1.66-1.60(m, 19.0Hz, 5H). MS(ESI)m/z462.7([M+H]+)

[0150] 实施例 8、9-(5-(4-(3-(6- 氟苯并异恶唑)-1- 哌啶基) 戊酰基)-1, 2, 6, 7- 四氢吡啶 [3, 2, 1-ij] 并喹啉 -3(5H)- 酮

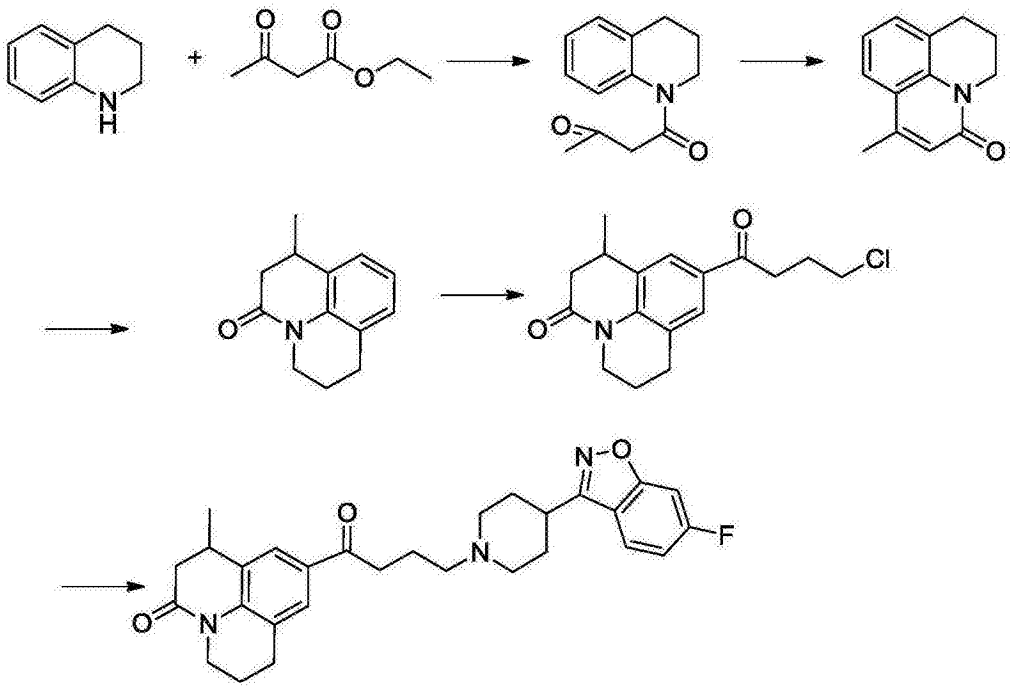
[0151] 用 5- 氯戊酰氯代替 2- 氯乙酰氯, 按实施例 1 的方法制备目标化合物。

[0152] 1H NMR(600MHz, CDCl3) δ 7.71(dd, J = 8.7, 5.1Hz, 1H), 7.64(s, 1H), 7.63(s, 1H), 7.24(dd, J = 8.5, 2.1Hz, 1H), 7.10 - 7.02(m, 1H), 3.99 - 3.84(m, 2H), 3.08(d, J = 10.0Hz, 3H), 3.01 - 2.93(m, 4H), 2.85(t, J = 6.2Hz, 2H), 2.72 - 2.66(m, 2H), 2.49 - 2.43(m, 2H), 2.14(dt, J = 21.2, 8.7Hz, 2H), 2.10 - 2.03(m, 4H), 1.97(dt, J = 12.1, 6.1Hz, 2H), 1.83 - 1.75(m, 2H), 1.71 - 1.59(m, 2H). m/z490.9([M+H]+)

[0153] 实施例 9、9-(4-(4-(3-(6- 氟苯并异恶唑)-1- 哌啶基) 丁酰基)-1- 甲

基 -1,2,6,7- 四氢吡啶 [3,2,1-ij] 并喹啉 -3(5H)- 酮

[0154]



[0155] 1) 取 1,2,3,四氢喹啉 10.0g,加入 9.76g 乙酰乙酰乙酯,加入 100mL 甲苯回流过夜,冷却后浓缩溶剂。用乙酸乙酯溶解后,1M 盐酸水洗,无水硫酸镁干燥,抽滤,浓缩,得油状物 10.0g, 收率 61.2%。

[0156] 2) 取第一步产物 10g,加入浓硫酸 20mL,搅拌加热 100℃反应 6 小时,冷至室温后,加入冰水淬灭体系,析出固体。抽滤,干燥,得固体 6.45g, 收率 69.3%。

[0157] 3) 取第二步产物 6.0g,加入 0.12g 10% Pd/C 和 50mL 甲醇,室温常压下通入氢气 6 小时反应完全,过滤,浓缩溶剂,用乙酸乙酯萃取,水洗,无水硫酸镁干燥,抽滤,浓缩,柱层析 (PE :EA = 6:1) 得固体 5.45g, 收率 90.0%。

[0158] 4) 取第三步产物 5.0g,加入 2.80mL4- 氯丁酰氯和 25mL1,2- 二氯乙烷,冰水浴降温至 0℃左右,分批次加入 7.2g 无水三氯化铝 , 内温控制 0℃左右,加完后保温半小时,撤去冰水浴,室温反应 2 小时。在无水加入冰水淬灭体系,过滤,用乙酸乙酯萃取,水洗,无水硫酸镁干燥,抽滤,浓缩,柱层析 (PE :EA = 6:1) 得固体 6.07g, 收率 80.0%。

[0159] 5) 取第四步产物 0.66g,加入 6- 氟 -3-(4- 哌啶基)-1,2- 苯并异噁唑盐酸盐 0.52g,无水碳酸钾 1g,碘化钾 0.2g 和乙腈 25ml,加热回流反应 12 小时,冷至室温,蒸干溶剂,加入适量二氯甲烷,水洗,分去水层,有机层加无水硫酸镁干燥,蒸干溶剂,得浅黄色油状物,柱层析得白色固体 0.65g。

[0160] 1H NMR(600MHz,CDCl3) δ 7.72(dd,J = 8.7,5.1Hz,1H),7.68(s,2H),7.66(s,2H),7.26(dd,J = 8.5,2.0Hz,1H),7.07(td,J = 8.8,2.1Hz,1H),3.98 - 3.81(m,2H),3.24(t,J = 7.3Hz,2H),3.15(dd,J = 13.6,9.9Hz,3H),2.96(q,J = 7.5Hz,4H),2.87(t,J = 6.2Hz,2H),2.70(dd,J = 8.4,6.6Hz,2H),2.35(s,2H),2.20 - 2.11(m,4H),1.99(dt,J = 12.2,6.1Hz,2H).m/z490.7([M+H]+)

[0161] 实施例 10、9-(4-(4-(3-(6- 氟苯并异恶唑)-1- 哌啶基) 丁基)-1- 甲基 -1,2,6,7- 四氢吡啶 [3,2,1-ij] 并喹啉 -3(5H)- 酮

[0162] 用实施例 9 的目标化合物代替实施例 2 的目标化合物，按实施例 4 的方法制备目标化合物。

[0163] 1H NMR(600MHz,CDCl3) δ 7.74(dd,J = 8.6,5.1Hz,1H),7.26(dd,J = 8.4,2.0Hz,1H),7.08(td,J = 8.8,2.1Hz,1H),6.84(d,J = 2.4Hz,2H),3.89 - 3.87(m,2H),3.16(d,J = 10.8Hz,3H),2.89 - 2.84(m,2H),2.78(t,J = 6.2Hz,2H),2.67 - 2.63(m,2H),2.57(dd,J = 19.0,12.1Hz,5H),2.24 - 2.07(m,5H),1.94(dt,J = 12.1,6.1Hz,3H),1.65(s,5H).m/z476.6([M+H]+)

[0164] 实施例 11、8-(2-(4-(3-(6- 氟苯并异恶唑)-1- 哌啶基) 乙酰基)-5,6- 二氢 -1H- 吡咯 [3,2,1-ij] 并喹啉 -4(2H)- 酮 (2)

[0165] 吲哚啉代替 1,2,3,四氢喹啉，按实施例 1 的方法制备目标化合物。

[0166] 1H NMR(600MHz,CDCl3) δ 7.74(dd,J = 8.8,5.3Hz,2H),7.70(s,1H),7.26(dd,J = 8.5,2.0Hz,1H),7.07(td,J = 8.8,2.0Hz,1H),5.32(s,2H),3.92 - 3.89(m,3H),3.17(dd,J = 21.6,7.7Hz,2H),2.98 - 2.95(m,2H),2.86(t,J = 6.1Hz,2H),2.73 - 2.68(m,2H),2.46(t,J = 11.0Hz,2H),2.25 - 2.19(m,2H),2.11(d,J = 12.0Hz,2H).MS(ESI)m/z434.6([M+H]+)

[0167] 实施例 12、8-(3-(4-(3-(6- 氟苯并异恶唑)-1- 哌啶基) 丙酰基)-5,6- 二氢 -1H- 吡咯 [3,2,1-ij] 并喹啉 -4(2H)- 酮

[0168] 用吲哚啉代替 1,2,3,4- 四氢喹啉，用 3- 氯丙酰氯代替 2- 氯乙酰氯，按实施例 1 的方法制备目标化合物。

[0169] 1H NMR(600MHz,CDCl3) δ 7.77(s,1H),7.74 - 7.69(m,2H),7.26(dd,J = 8.5,2.0Hz,1H),7.07(td,J = 8.8,2.1Hz,1H),4.16(t,J = 8.5Hz,2H),3.26(t,J = 8.5Hz,2H),3.20(t,J = 7.4Hz,2H),3.13(d,J = 11.4Hz,3H),3.05(t,J = 7.8Hz,2H),2.92(t,J = 7.4Hz,2H),2.74(t,J = 7.8Hz,2H),2.29(dd,J = 14.0,11.4Hz,2H),2.18 - 2.04(m,4H).MS(ESI)m/z448.6([M+H]+)

[0170] 实施例 13、8-(3-(4-(3-(6- 氟苯并异恶唑)-1- 哌啶基) 羟丙基)-5,6- 二氢 -1H- 吡咯 [3,2,1-ij] 并喹啉 -4(2H)- 酮

[0171] 用实施例 12 的目标化合物代替实施例 2 的目标化合物，按实施例 3 的方法制备目标化合物。

[0172] 1H NMR(600MHz,CDCl3) δ 7.69(dd,J = 8.7,5.1Hz,1H),7.26(dd,J = 8.4,2.0Hz,1H),7.14(s,1H),7.07(dt,J = 8.7,3.0Hz,2H),4.96 - 4.81(m,1H),4.10(t,J = 8.4Hz,2H),3.34(s,1H),3.19(dd,J = 16.4,8.0Hz,4H),2.98(t,J = 7.8Hz,2H),2.85 - 2.73(m,1H),2.69(t,J = 7.7Hz,3H),2.39(s,1H),2.22 - 2.06(m,6H),1.97-1.93(m,1H),1.88-1.84(m,1H).MS(ESI)m/z450.9([M+H]+)

[0173] 实施例 14、8-(3-(4-(3-(6- 氟苯并异恶唑)-1- 哌啶基) 丙基)-5,6- 二氢 -1H- 吡咯 [3,2,1-ij] 并喹啉 -4(2H)- 酮

[0174] 用实施例 12 的目标化合物代替实施例 2 的目标化合物，按实施例 4 的方法制备目标化合物。

[0175] 1H NMR(600MHz,CDCl3) δ 7.76(s,1H),7.72(s,1H),7.71 - 7.68(m,1H),7.26-(dt,J = 8.5,2.0Hz,1H),7.06(td,J = 8.8,1.9Hz,2H),4.15(t,J

= 8.5Hz,2H),3.25(t,J = 8.5Hz,2H),3.18(dt,J = 13.1,7.8Hz,3H),3.09(dt,J = 22.0,9.4Hz,4H),3.04(t,J = 7.8Hz,2H),2.91(t,J = 7.4Hz,2H),2.74(t,J = 7.8Hz,2H),2.30-2.26(m,2H),2.15-2.06(m,4H)MS(ESI)m/z434.7([M+H]+)

[0176] 实施例15、8-(4-(4-(3-(6-氟苯并异恶唑)-1-哌啶基)丁酰基)-5,6-二氢-1H-吡咯[3,2,1-ij]并喹啉-4(2H)-酮

[0177] 用吲哚啉代替1,2,3,4-四氢喹啉,用4-氯丁酰氯代替2-氯乙酰氯,按实施例1的方法制备目标化合物。

[0178] 1H NMR(600MHz,CDCl3)δ7.70(d,J = 17.1Hz,1H),7.67(s,1H),7.62(dt,J = 9.3,4.7Hz,1H),7.17(dt,J = 8.3,4.1Hz,1H),7.00(ddd,J = 8.6,6.4,1.8Hz,1H),4.08(t,J = 8.2Hz,2H),3.19(t,J = 8.0Hz,2H),3.05-2.90(m,7H),2.67(t,J = 7.5Hz,2H),2.44(t,J = 6.5Hz,2H),2.12(t,J = 10.3Hz,2H),2.04-1.89(m,6H).m/z462.8([M+H]+)

[0179] 实施例16、8-(4-(4-(3-(6-氟苯并异恶唑)-1-哌啶基)-1-羟基丁基)-5,6-二氢-1H-吡咯[3,2,1-ij]并喹啉-4(2H)-酮

[0180] 用实施例15的目标化合物代替实施例2的目标化合物,按实施例3的方法制备目标化合物。

[0181] 1H NMR(600MHz,CDCl3)δ7.76-7.74(m,1H),7.2-7.24(m,1H),7.14(s,1H),7.08-7.04(m,,2H),4.66-4.63(m,1H),4.08(t,J = 8.4Hz,2H),3.18(t,J = 8.4Hz,4H),2.97(t,J=7.7Hz,4H),2.68(t,J=7.8Hz,2H),2.59(d,J=5.0Hz,2H),2.29-2.18(m,2H),2.21-2.09(m,4H),2.03-1.91(m,2H),1.87-1.72(m,2H).MS(ESI)m/z464.7([M+H]+)

[0182] 实施例17、8-(4-(4-(3-(6-氟苯并异恶唑)-1-哌啶基)丁基)-5,6-二氢-1H-吡咯[3,2,1-ij]并喹啉-4(2H)-酮

[0183] 用实施例15的目标化合物代替实施例2的目标化合物,按实施例4的方法制备目标化合物。

[0184] 1H NMR(600MHz,CDCl3)δ7.83(d,J = 7.2Hz,1H),7.26(dd,J = 8.4,1.9Hz,1H),7.10(td,J = 8.8,2.0Hz,1H),6.92(s,1H),6.83(s,1H),4.08(t,J = 8.4Hz,2H),3.42-3.23(m,3H),3.18(t,J = 8.4Hz,2H),2.96(t,J = 7.7Hz,2H),2.68(t,J = 7.7Hz,4H),2.62(t,J = 7.5Hz,4H),2.33(s,4H),1.76(s,2H),1.71-1.57(m,2H).MS(ESI)m/z448.5([M+H]+)

[0185] 实施例18、8-(5-(4-(3-(6-氟苯并异恶唑)-1-哌啶基)戊酰基)-5,6-二氢-1H-吡咯[3,2,1-ij]并喹啉-4(2H)-酮

[0186] 用吲哚啉代替1,2,3,4-四氢喹啉,用5-氯戊酰氯代替2-氯乙酰氯,按实施例1的方法制备目标化合物。

[0187] 1H NMR(600MHz,CDCl3)δ7.68(dd,J = 8.7,5.1Hz,1H),7.66(s,1H),7.64(s,1H),7.16(dd,J = 8.5,2.0Hz,1H),7.02-6.96(m,1H),3.87-3.80(m,5H),3.16-3.07(m,3H),2.88(dd,J = 17.1,9.1Hz,3H),2.79(t,J = 5.2Hz,2H),2.62(dd,J = 13.5,6.3Hz,3H),2.44-2.37(m,2H),2.20-2.10(m,2H),2.04(d,J = 11.5Hz,2H),1.91(dd,J = 11.9,5.9Hz,3H).m/z476.9([M+H]+)

[0188] 实施例 19、8-(5-(4-(3-(6- 氟苯并异恶唑)-1- 哌啶基)-1- 羟基戊基)-5,6- 二氢 -1H- 吡咯 [3,2,1-ij] 并喹啉 -4(2H)- 酮

[0189] 用实施例 17 的目标化合物代替实施例 2 的目标化合物，按实施例 3 的方法制备目标化合物。

[0190] 1H NMR(600MHz,CDCl3) δ 7.79 - 7.74(m,1H),7.26(dd,J＝8.5,2.0Hz,1H),7.12(s,1H),7.06(td,J ＝ 8.8,2.1Hz,1H),7.03(s,1H),4.66(dd,J ＝ 7.9,5.4Hz,1H),4.11(t,J ＝ 8.4Hz,3H),3.26 - 3.18(m,2H),3.16-3.06(m,2H),3.04 - 2.94(m,2H),2.70(t,J ＝ 7.8Hz,2H),2.47-2.39(m,2H),2.28 - 1.97(m,6H),1.90 - 1.72(m,3H),1.57 - 1.49(m,3H),1.46-1.38(m,2H).MS(ESI)m/z478.6([M+H]+)

[0191] 实施例 20、8-(5-(4-(3-(6- 氟苯并异恶唑)-1- 哌啶基) 戊基)-5,6- 二氢 -1H- 吡咯 [3,2,1-ij] 并喹啉 -4(2H)- 酮。

[0192] 用实施例 17 的目标化合物代替实施例 2 的目标化合物，按实施例 4 的方法制备目标化合物。

[0193] 1H NMR(600MHz,CDCl3) δ 7.74(dd,J ＝ 8.6,5.1Hz,1H),7.26(dd,J ＝ 8.4,2.0Hz,1H),7.15 - 7.00(m,1H),6.92(s,1H),6.83(s,1H),4.09(t,J ＝ 8.4Hz,2H),3.29 - 3.09(m,5H),2.96(t,J ＝ 7.8Hz,2H),2.69(t,J ＝ 7.7Hz,2H),2.64 - 2.54(m,2H),2.49(s,2H),2.19(dd,J ＝ 43.3,32.1Hz,6H),1.64(dt,J ＝ 15.2,7.7Hz,4H),1.39(dt,J ＝ 15.3,7.7Hz,2H).MS(ESI)m/z462.9([M+H]+)

[0194] 实施例 21、9- 氟 -8-(4-(4-(3-(6- 氟苯并异恶唑)-1- 哌啶基) 丁酰基)-5,6- 二氢 -1H- 吡咯 [3,2,1-ij] 并喹啉 -4(2H)- 酮

[0195] 用 4- 氟吲哚啉代替 1,2,3,4- 四氢喹啉，用 4- 氯丁酰氯代替 2- 氯乙酰氯，按实施例 1 的方法制备目标化合物。

[0196] 1H NMR(600MHz,CDCl3) δ 7.72(s,1H),7.62(dt,J ＝ 9.3,4.7Hz,1H),7.17(dt,J＝8.3,4.1Hz,1H),7.00(ddd,J＝8.6,6.4,1.8Hz,1H),4.08(t,J＝8.2Hz,2H),3.19(t,J＝8.0Hz,2H),3.05 - 2.90(m,7H),2.67(t,J ＝ 7.5Hz,2H),2.44(t,J ＝ 6.5Hz,2H),2.12(t,J ＝ 10.3Hz,2H),2.04 - 1.89(m,6H).m/z ＝ 480.2([M+H]+)

[0197] 实施例 22、7- 氟 -8-(4-(4-(3-(6- 氟苯并异恶唑)-1- 哌啶基) 丁酰基)-5,6- 二氢 -1H- 吡咯 [3,2,1-ij] 并喹啉 -4(2H)- 酮

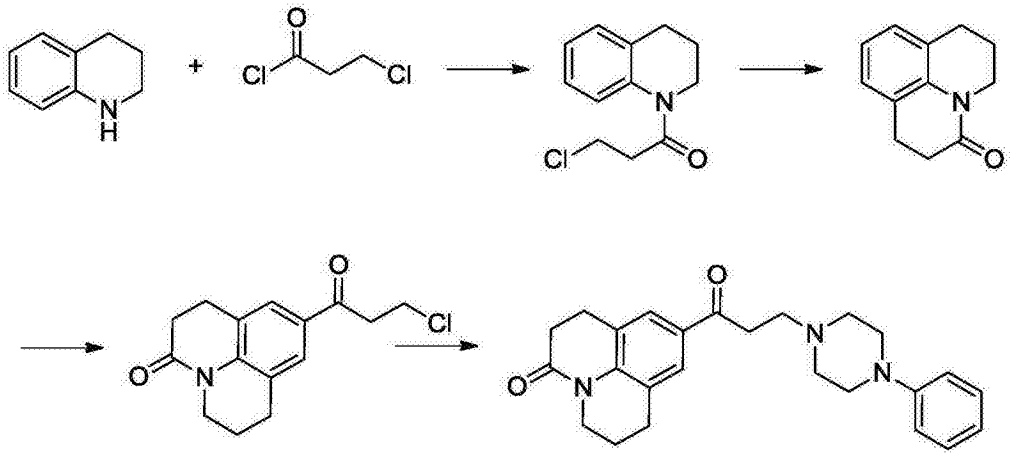
[0198] 用 6- 氟吲哚啉代替 1,2,3,4- 四氢喹啉，用 4- 氯丁酰氯代替 2- 氯乙酰氯，按实施例 1 的方法制备目标化合物。

[0199] 1H NMR(600MHz,CDCl3) δ 7.65(s,1H),7.62(dt,J ＝ 9.3,4.7Hz,1H),7.17(dt,J＝8.3,4.1Hz,1H),7.00(ddd,J＝8.6,6.4,1.8Hz,1H),4.08(t,J＝8.2Hz,2H),3.19(t,J＝8.0Hz,2H),3.05 - 2.90(m,7H),2.67(t,J ＝ 7.5Hz,2H),2.44(t,J ＝ 6.5Hz,2H),2.12(t,J ＝ 10.3Hz,2H),2.04 - 1.89(m,6H).m/z ＝ 480.2([M+H]+)

[0200] 实施例 23、9-(3-(4- 苯基哌嗪 -1- 基) 丙酰基)-1,2,6,7- 四氢吡啶并 [3,2,1-ij] 喹啉 -3(5H)- 酮

[0201] 反应式 1

[0202]



[0203] 1) 取 1,2,3,四氢喹啉 5.0g,加入 50ml 丙酮,然后慢慢加入 3- 氯丙酰氯 5.1g, 搅拌至回流,4 小时后反应完毕。冷至室温,浓缩反应液,用乙酸乙酯溶解后,水洗,无水硫酸镁干燥,抽滤,浓缩,得油状物 8.0g, 收率 96.4%。

[0204] 2) 取第一步产物 8g,加入无水三氯化铝 7.2g,搅拌加热反应 3 小时,冷至室温后,加入冰水淬灭体系,过滤,用乙酸乙酯萃取,水洗,无水硫酸镁干燥,抽滤,浓缩,得固体 6.05g, 收率 90.3%。

[0205] 3) 取第二步产物 5.0g,加入 2.50mL 3- 氯丙酰氯和 25mL1,2- 二氯乙烷,冰水浴降温至 0℃左右,分批次加入 7.2g 无水三氯化铝 , 内温控制 0℃左右,加完后保温半小时,撤去冰水浴,室温反应 2 小时。在无水加入冰水淬灭体系,过滤,用乙酸乙酯萃取,水洗,无水硫酸镁干燥,抽滤,浓缩,柱层析 (PE :EA = 6:1) 得固体 5.95g, 收率 80.0%。

[0206] 4) 取第三步产物 0.83g,加入 1- 苯基哌嗪 0..48g,无水碳酸钾 1g,碘化钾 0.2g 和乙腈 25ml,加热回流反应 12 小时,冷至室温,蒸干溶剂,加入适量二氯甲烷,水洗,分去水层,有机层加无水硫酸镁干燥,蒸干溶剂,得浅黄色油状物,柱层析得无色油状物 0.96g。1H NMR(600MHz,CDCl3) δ 7.67(s,1H),7.66(s,1H),7.33 - 7.26(m,2H),6.96(d,J = 7.9Hz,2H),6.88(t,J = 7.3Hz,1H),3.95 - 3.88(m,2H),3.26 - 3.22(m,4H),3.20(dd,J = 9.4,5.4Hz,2H),2.99 - 2.95(m,2H),2.92(t,J = 7.4Hz,2H),2.87(t,J = 6.2Hz,2H),2.76 - 2.64(m,6H),1.99(dt,J = 12.2,6.1Hz,2H).MS(ESI)m/z404.7([M+H]+)

[0207] 实施例 24、9-(3-(4-(吡啶 -2- 基) 哌嗪 -1- 基) 丙酰基)-1,2,6,7- 四氢吡啶并 [3,2,1-ij] 喹啉 -3(5H)- 酮

[0208] 用 1-(吡啶 -2- 基) 哌嗪代替 1- 苯基哌嗪,按实施例 23 的方法制备目标化合物。

[0209] 1H NMR(600MHz,CDCl3) δ 8.23(d,J = 4.0Hz,1H),7.73(s,1H),7.71(s,1H),7.58(t,J = 7.8Hz,1H),6.79(dd,J = 6.8,5.2Hz,1H),6.71(d,J = 8.5Hz,1H),4.26 - 3.99(m,4H),3.95 - 3.84(m,4H),3.57(t,J = 6.4Hz,2H),3.46-3.26(m,4H),3.05 - 2.94(m,2H),2.87(t,J = 6.0Hz,2H),2.75 - 2.65(m,2H),2.03 - 1.93(m,2H).MS(ESI)m/z405.6([M+H]+)

[0210] 实施例 25、9-(3-(4-(嘧啶 -2- 基) 哌嗪 -1- 基) 丙酰基)-1,2,6,7- 四氢吡啶并 [3,2,1-ij] 喹啉 -3(5H)- 酮

[0211] 用 1-(嘧啶 -2- 基) 哌嗪代替 1- 苯基哌嗪,按实施例 23 的方法制备目标化合物。

[0212] 1H NMR(600MHz,CDCl3) δ 8.32(d,J = 4.7Hz,2H),7.66(s,1H),7.65(s,1H),6.5

1(t,J = 4.7Hz,1H),4.08 - 3.78(m,6H),3.23(t,J = 7.3Hz,2H),2.97-2.92(m,4H),2.86(t,J = 6.2Hz,2H),2.73 - 2.67(m,2H),2.66 - 2.62(m,4H),2.00-1.96(m,2H).MS(ESI)m/z406.4([M+H]+)

[0213] 实施例 26、9-(3-(4-(2- 甲氧基苯基) 哌嗪 -1- 基) 丙酰基)-1,2,6,7- 四氢吡啶并 [3,2,1-ij] 喹啉 -3(5H)- 酮

[0214] 用 1-(2- 甲氧基苯基) 哌嗪代替 1- 苯基哌嗪,按实施例 23 的方法制备目标化合物。

[0215] 1H NMR(600MHz,CDCl3) δ 7.67(s,1H),7.66(s,1H),7.33 - 7.26(m,2H),6.96(d,J = 7.9Hz,2H),6.88(t,J = 7.3Hz,1H),3.95 - 3.88(m,2H),3.26 - 3.22(m,4H),3.20(dd,J = 9.4,5.4Hz,2H),2.99 - 2.95(m,2H),2.92(t,J = 7.4Hz,2H),2.87(t,J = 6.2Hz,2H),2.76 - 2.64(m,6H),1.99(dt,J = 12.2,6.1Hz,2H).

[0216] MS(ESI)m/z434.5([M+H]+)

[0217] 实施例 27、9-(3-(4-(4- 氯苯基) 哌嗪 -1- 基) 丙酰基)-1,2,6,7- 四氢吡啶并 [3,2,1-ij] 喹啉 -3(5H)- 酮

[0218] 用 1-(4- 氯苯基) 哌嗪代替 1- 苯基哌嗪,按实施例 23 的方法制备目标化合物。

[0219] 1H NMR(600MHz,CDCl3) δ 7.66(s,1H),7.65(s,1H),7.21(d,J = 9.0Hz,2H),6.91 - 6.81(d,J = 9.0Hz,2H),3.95 - 3.85(m,2H),3.19(dd,J = 8.9,4.2Hz,6H),2.98 - 2.94(m,2H),2.92(t,J = 7.4Hz,2H),2.86(t,J = 6.2Hz,2H),2.75 - 2.66(m,6H),1.98(m,2H).MS(ESI)m/z438.9[M+H]+)

[0220] 实施例 28、9-(3-(4-(2,3- 二甲基苯基) 哌嗪 -1- 基) 丙酰基)-1,2,6,7- 四氢吡啶并 [3,2,1-ij] 喹啉 -3(5H)- 酮

[0221] 用 1-(2,3- 二甲基苯基) 哌嗪盐酸盐代替 1- 苯基哌嗪,按实施例 23 的方法制备目标化合物。

[0222] 1H NMR(600MHz,CDCl3) δ 7.68(s,1H),7.67(s,1H),7.10(t,J = 7.7Hz,1H),6.97 - 6.91(m,2H),3.95 - 3.89(m,2H),3.23(t,J = 7.4Hz,2H),3.02 - 2.91(m,8H),2.87(t,J = 6.2Hz,2H),2.80 - 2.67(m,5H),2.29(s,3H),2.24(s,3H),1.99(dt,J = 12.1,6.1Hz,3H).MS(ESI)m/z432.4([M+H]+)

[0223] 实施例 29、9-(3-(4-(2,3- 二氯苯基) 哌嗪 -1- 基) 丙酰基)-1,2,6,7- 四氢吡啶并 [3,2,1-ij] 喹啉 -3(5H)- 酮

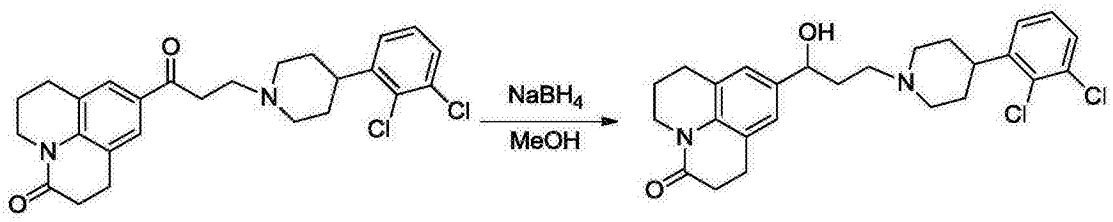
[0224] 用 1-(2,3- 二氯苯基) 哌嗪盐酸盐代替 1- 苯基哌嗪,按实施例 23 的方法制备目标化合物。

[0225] 1H NMR(600MHz,CDCl3) δ 7.67(s,1H),7.65(s,1H),7.21 - 7.10(m,2H),6.98(dd,J = 7.3,2.3Hz,1H),4.01 - 3.83(m,2H),3.20(t,J = 7.4Hz,2H),3.11(s,4H),2.96(dt,J = 10.5,7.2Hz,4H),2.87(t,J = 6.2Hz,2H),2.79 - 2.66(m,6H),1.99(dt,J = 12.2,6.1Hz,2H).MS(ESI)m/z472.6([M+H]+)

[0226] 实施例 30、9-(3-(4-(2,3- 二氯苯基) 哌嗪 -1- 基)-1- 羟基丙基)-1,2,6,7- 四氢吡啶并 [3,2,1-ij] 喹啉 -3(5H)- 酮

[0227] 反应式 2

[0228]



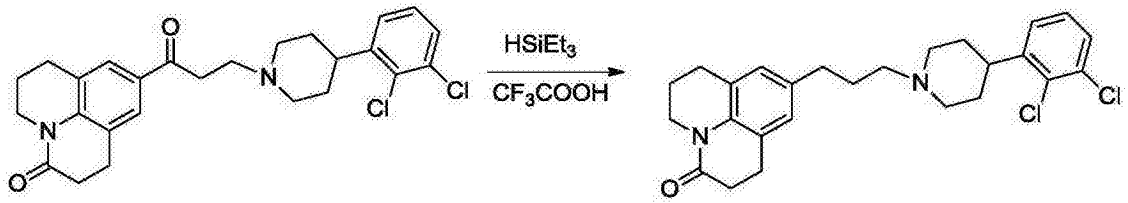
[0229] 取实施例 2 中目标化合物 0.5g，用 20mL 无水甲醇溶解后，冰水浴降温至零度，加入 0.08g 硼氢化钠，继续搅拌 1h，加入 10mL 水淬灭反应。蒸干溶剂，加入适量二氯甲烷，水洗，分去水层，有机层加无水硫酸镁干燥，蒸干溶剂，得浅黄色油状物，柱层析得白色固体 0.40g。

[0230] 1H NMR(600MHz,CDCl3) δ 7.29(s,1H),7.21-7.15(m,1H),7.04(s,2H),6.97(dd,J = 7.4,2.1Hz,1H),4.89(dd,J = 9.0,2.5Hz,1H),3.88(td,J = 5.0,2.0Hz,3H),3.14(s,4H),2.96-2.55(m,12H),1.98-1.79(m,4H).MS(ESI)m/z474.6([M+H]+)

[0231] 实施例 31、9-(3-(4-(2,3-二氯苯基)哌嗪-1-基)丙基)-1,2,6,7-四氢吡啶并[3,2,1-ij]喹啉-3(5H)-酮

[0232] 反应式 3

[0233]



[0234] 取实施例 24 中目标化合物 0.5g，用 20mL 三氟乙酸溶解后，缓慢加入 0.10g 三乙基硅玩，室温搅拌过夜。蒸干溶剂，加入适量二氯甲烷，饱和 NaHCO3 溶液洗涤，分去水层，有机层加无水硫酸镁干燥，蒸干溶剂，得浅黄色油状物，柱层析得无色透明油状物 0.35g。

[0235] 1H NMR(600MHz,CDCl3) δ 7.65(s,1H),7.63(s,1H),7.18-7.11(m,2H),6.98-6.93(m,1H),3.93-3.87(m,2H),3.26-3.17(m,2H),3.10(s,2H),2.99-2.91(m,4H),2.83(dd,J = 16.6,10.0Hz,4H),2.76(dd,J = 13.5,7.0Hz,4H),2.67(dd,J = 15.4,8.1Hz,2H),1.99-1.86(m,4H).MS(ESI)m/z458.8([M+H]+)

[0236] 实施例 32、9-(3-(4-(苯并[d]异噻唑-3-基)哌嗪-1-基)丙酰基)-1,2,6,7-四氢吡啶并[3,2,1-ij]喹啉-3(5H)-酮

[0237] 用 1-(4-(苯并[d]异噻唑-3-基)哌嗪代替 1-苯基哌嗪，按实施例 23 的方法制备目标化合物。

[0238] 1H NMR(600MHz,CDCl3) δ 7.91(d,J = 8.2Hz,1H),7.81(d,J = 8.1Hz,1H),7.66(d,J = 9.5Hz,2H),7.49-7.45(m,1H),7.38-7.32(m,1H),3.93-3.87(m,2H),3.63-3.53(m,4H),3.21(t,J = 7.4Hz,2H),2.95(q,J = 7.1Hz,4H),2.85(t,J = 6.2Hz,2H),2.79-2.75(m,4H),2.72-2.65(m,2H),1.97(dt,J = 12.2,6.1Hz,2H).MS(ESI)m/z461.5([M+H]+)

[0239] 实施例 33、9-(4-(4-(2,3-二甲基苯基)哌嗪-1-基)丁酰基)-1,2,6,7-四氢吡啶并[3,2,1-ij]喹啉-3(5H)-酮

[0240] 用4-氯丁酰氯代替3-氯丙酰氯，用1-(2,3-二甲基苯基)哌嗪盐酸盐代替1-苯基哌嗪，按实施例23的方法制备目标化合物。

[0241] 1H NMR(600MHz,CDCl3)δ7.68(s,1H),7.67(s,1H),7.09(t,J=7.7Hz,1H),6.92(d,J=7.7Hz,2H),3.95-3.88(m,2H),3.01(t,J=7.2Hz,2H),2.98-2.95(m,2H),2.91(s,2H),2.87(t,J=6.2Hz,2H),2.69(dd,J=17.7,10.5Hz,4H),2.53(t,J=7.2Hz,2H),2.28(s,3H),2.23(s,3H),2.06-1.95(m,6H).MS(ESI)m/z446.7([M+H]+)

[0242] 实施例34、9-(4-(4-(2,3-二氯苯基)哌嗪-1-基)丁酰基)-1,2,6,7-四氢吡啶并[3,2,1-ij]喹啉-3(5H)-酮

[0243] 用1-(2,3-二氯苯基)哌嗪盐酸盐代替1-(2,3-二甲基苯基)哌嗪盐酸盐，按实施例32的方法制备目标化合物。

[0244] 1H NMR(600MHz,CDCl3)δ7.67(s,1H),7.65(s,1H),7.20-7.13(m,2H),6.95(dd,J=7.1,2.4Hz,1H),3.95-3.88(m,2H),3.03(d,J=27.0Hz,4H),3.00(t,J=7.2Hz,2H),2.98-2.94(m,2H),2.86(t,J=6.2Hz,2H),2.69(dd,J=15.4,8.2Hz,6H),2.52(t,J=7.2Hz,2H),2.07-1.89(m,4H).MS(ESI)m/z486.5([M+H]+)

[0245] 实施例35、9-(4-(4-(2,3-二氯苯基)哌嗪-1-基)丁基)-1,2,6,7-四氢吡啶并[3,2,1-ij]喹啉-3(5H)-酮

[0246] 用实例34的目标化合物代替实例29的目标化合物，按实施例30的方法制备目标化合物。

[0247] 1H NMR(600MHz,CDCl3)δ7.21-7.12(m,2H),7.02-6.95(m,1H),6.84(d,J=2.3Hz,2H),3.93-3.83(m,2H),3.18-3.07(m,4H),2.92-2.85(m,2H),2.78(t,J=6.2Hz,2H),2.66(dd,J=8.4,6.5Hz,6H),2.58(t,J=7.4Hz,2H),2.50-2.45(m,2H),1.97-1.93(m,2H),1.69-1.56(m,4H).MS(ESI)m/z472.4([M+H]+)

[0248] 实施例36、9-(4-(4-(苯并[d]异噻唑-3-基)哌嗪-1-基)丁酰基)-1,2,6,7-四氢吡啶并[3,2,1-ij]喹啉-3(5H)-酮

[0249] 用1-(4-(苯并[d]异噻唑-3-基)哌嗪盐酸盐代替1-(2,3-二甲基苯基)哌嗪盐酸盐，按实施例32的方法制备目标化合物。

[0250] 1H NMR(600MHz,CDCl3)δ7.92(d,J=8.2Hz,1H),7.83(d,J=8.1Hz,1H),7.67(s,1H),7.66(s,1H),7.51-7.46(m,1H),7.41-7.34(m,1H),3.95-3.87(m,2H),3.56(d,J=4.0Hz,4H),3.02(t,J=7.1Hz,2H),2.98-2.94(m,2H),2.86(t,J=6.2Hz,2H),2.75-2.68(m,6H),2.55(t,J=7.1Hz,2H),2.08-1.95(m,4H).MS(ESI)m/z475.4([M+H]+)

[0251] 实施例37、9-(4-(4-(苯并[d]异噻唑-3-基)哌嗪-1-基)丁基)-1,2,6,7-四氢吡啶并[3,2,1-ij]喹啉-3(5H)-酮

[0252] 用实例35的目标化合物代替实例29的目标化合物，按实施例30的方法制备目标化合物。

[0253] 1H NMR(600MHz,CDCl3)δ7.93(d,J=8.2Hz,1H),7.83(d,J=8.1Hz,1H),7.53-7.45(m,1H),7.41-7.34(m,1H),6.85(d,J=2.6Hz,2H),3.94-3.82(m,2H),3.69-3.54(m,4H),2.91-2.83(m,2H),2.79(t,J=6.2Hz,2H),2.73-2.68(m,4H),2.66(dd,J

= 8.4,6.5Hz,2H),2.59(t,J = 7.5Hz,2H),2.51 - 2.46(m,2H),1.95(dt,J = 12.2,6.1Hz,2H),1.71 - 1.57(m,4H).MS(ESI)m/z461.5([M+H]+)

[0254] 实施例38、8-(3-(4-(2,3-二甲基苯基)哌嗪-1-基)丙酰基)-5,6-二氢-1H-吡咯并[3,2,1-ij]喹啉-4(2H)-酮

[0255] 用吲哚啉代替1,2,3,四氢喹啉,1-(2,3-二甲基苯基)哌嗪代替1-苯基哌嗪按实施例23的方法制备目标化合物。

[0256] 1H NMR(600MHz,CDCl3)δ7.09(t,J = 7.7Hz,1H),6.93(dd,J = 10.1,8.1Hz,2H),4.15(t,J = 8.5Hz,2H),3.25(t,J = 8.5Hz,2H),3.21(t,J = 7.4Hz,2H),3.05(t,J = 7.8Hz,2H),3.00 - 2.90(m,6H),2.74(t,J = 7.8Hz,4H),2.28(s,3H),2.24(s,3H).m/z418.8([M+H]+)

[0257] 实施例39、3-氟-4-(4-(3-氧代-3-(4-氧代-2,4,5,6-四氢-1H-吡咯并[3,2,1-ij]喹啉-8-基)丙基)哌嗪-1-基)苯甲腈

[0258] 用3-氟-4-(哌嗪-1-基)苯甲腈代替1-(2,3-二甲基苯基)哌嗪按实施例38的方法制备目标化合物。

[0259] 1H NMR(600MHz,CDCl3)δ7.75(s,1H),7.71(s,1H),7.39-7.35(m,J = 8.4,1.4Hz,1H),7.32 - 7.25(m,1H),6.93(t,J = 8.5Hz,1H),4.15(t,J = 8.4Hz,2H),3.25(dd,J = 9.3,5.5Hz,6H),3.17(t,J = 7.3Hz,2H),3.04(t,J = 7.8Hz,2H),2.92(t,J = 7.3Hz,2H),2.74(t,J = 7.8Hz,2H),2.72 - 2.70(m,4H).MS(ESI)m/z433.6([M+H]+)

[0260] 实施例40、8-(3-(4-(2,3-二氯苯基)哌嗪-1-基)丙酰基)-5,6-二氢-1H-吡咯并[3,2,1-ij]喹啉-4(2H)-酮

[0261] 用1-(2,3-氯苯基)哌嗪代替1-(2,3-二甲基苯基)哌嗪按实施例38的方法制备目标化合物。

[0262] 1H NMR(600MHz,CDCl3)δ7.76(s,1H),7.71(s,1H),7.21 - 7.14(m,2H),7.02 - 6.95(m,1H),4.15(t,J = 8.5Hz,2H),3.27 - 3.20(m,4H),3.12(s,2H),3.04(t,J = 7.8Hz,2H),2.99(t,J = 7.3Hz,2H),2.77(d,J = 21.4Hz,4H),2.74(t,J = 7.8Hz,4H).MS(ESI)m/z458.4([M+H]+)

[0263] 实施例41、8-(3-(4-(2,3-二氯苯基)哌嗪-1-基)丙基)-5,6-二氢-1H-吡咯并[3,2,1-ij]喹啉-4(2H)-酮

[0264] 用实施例40的目标化合物代替实施例8的目标化合物,按实施例31的方法制备目标化合物。

[0265] 1H NMR(600MHz,CDCl3)δ7.76(s,1H),7.71(s,1H),7.21 - 7.14(m,2H),7.02 - 6.95(m,1H),4.15(t,J = 8.5Hz,2H),3.27 - 3.20(m,4H),3.12(s,4H),3.04(t,J = 7.8Hz,2H),2.99(t,J = 7.3Hz,2H),2.77(d,J = 21.4Hz,4H),2.74(t,J = 7.8Hz,4H).MS(ESI)m/z444.6([M+H]+)

[0266] 实施例42、8-(3-(4-(苯并[d]异噻唑-3-基)哌嗪-1-基)丙酰基)-5,6-二氢-1H-吡咯并[3,2,1-ij]喹啉-4(2H)-酮

[0267] 用1-(苯并[d]异噻唑-3-基)哌嗪代替1-(2,3-二甲基苯基)哌嗪按实施例38的方法制备目标化合物。

[0268] 1H NMR(600MHz,CDCl3) δ 7.92(d,J = 8.2Hz,1H),7.82(d,J = 8.1Hz,1H),7.77(s,1H),7.72(s,1H),7.48(t,J = 7.5Hz,1H),7.37(t,J = 7.5Hz,1H),4.15(t,J = 8.5Hz,2H),3.63 - 3.55(m,4H),3.25(t,J = 8.5Hz,2H),3.21(t,J = 7.4Hz,2H),3.04(t,J = 7.8Hz,2H),2.95(t,J = 7.4Hz,2H),2.79 - 2.76(m,4H),2.74(t,J = 7.8Hz,2H).MS(ESI)m/z447.5([M+H]+)

[0269] 实施例 43、8-(4-(4-(2,3- 二氯苯基) 哌嗪 -1- 基) 丁酰基)-5,6- 二氢 -1H- 吡咯并 [3,2,1-ij] 喹啉 -4(2H)- 酮

[0270] 用 4- 氯丁酰氯代替 3- 氯丙酰氯,1-(2,3- 二氯苯基) 哌嗪代替 1- 苯基哌嗪按实施例 23 的方法制备目标化合物。

[0271] 1H NMR(600MHz,CDCl3) δ 7.77(s,1H),7.71(d,J = 12.1Hz,1H),7.22 - 7.12(m,2H),7.01 - 6.91(m,1H),4.51(t,J = 8.5Hz,2H),4.15(t,J = 8.5Hz,2H),3.78(t,J = 8.5Hz,2H),3.25(t,J = 8.5Hz,2H),3.13 - 3.06(m,4H),3.03(m,4H),2.75(t,J = 8.5Hz,4H),2.10 - 1.95(m,2H).MS(ESI)m/z472.8([M+H]+)

[0272] 实施例 44、8-(4-(4-(2,3- 二氯苯基) 哌嗪 -1- 基) 丁基)-5,6- 二氢 -1H- 吡咯并 [3,2,1-ij] 喹啉 -4(2H)- 酮

[0273] 用实例 43 的目标化合物代替实例 29 的目标化合物,按实施例 30 的方法制备目标化合物。

[0274] 1H NMR(600MHz,CDCl3) δ 7.26(dd,J = 8.0,1.3Hz,1H),7.21(t,J = 8.0Hz,1H),7.03(dd,J = 8.0,1.3Hz,1H),6.92(s,1H),6.83(s,1H),4.09(t,J = 8.4Hz,2H),3.48(d,J = 36.7Hz,4H),3.27(s,2H),3.18(t,J = 8.4Hz,4H),2.97(dd,J = 15.4,7.7Hz,4H),2.69(t,J = 7.8Hz,2H),2.64(t,J = 7.5Hz,2H),2.00 - 1.93(m,2H),1.74 - 1.65(m,2H).MS(ESI)m/z458.8([M+H]+)

[0275] 实施例 45、8-(4-(4-(苯并 [d] 异噻唑 -3- 基) 哌嗪 -1- 基) 丁酰基)-5,6- 二氢 -1H- 吡咯并 [3,2,1-ij] 喹啉 -4(2H)- 酮

[0276] 用 4- 氯丁酰氯代替 3- 氯丙酰氯,1-(苯并 [d] 异噻唑 -3- 基) 哌嗪代替 1- 苯基哌嗪按实施例 23 的方法制备目标化合物。

[0277] 1H NMR(600MHz,CDCl3) δ 7.87(d,J = 8.2Hz,1H),7.84(d,J = 8.1Hz,1H),7.75(s,1H),7.71(s,1H),7.51(t,J = 7.4Hz,1H),7.39(t,J = 7.5Hz,1H),4.14(td,J = 8.5,3.8Hz,2H),3.89(d,J = 12.5Hz,2H),3.75(dd,J = 10.8,4.8Hz,2H),3.47(t,J = 6.1Hz,2H),3.23(dt,J = 23.0,11.6Hz,2H),3.13(t,J = 7.0Hz,2H),3.03(dd,J = 14.7,7.5Hz,4H),2.73(td,J = 7.8,3.5Hz,2H),2.23(dt,J = 13.2,6.7Hz,2H),2.06 - 1.98(m,2H).MS(ESI)m/z461.9([M+H]+)

[0278] 实施例 46、8-(4-(4-(苯并 [d] 异噻唑 -3- 基) 哌嗪 -1- 基) 丁基)-5,6- 二氢 -1H- 吡咯并 [3,2,1-ij] 喹啉 -4(2H)- 酮

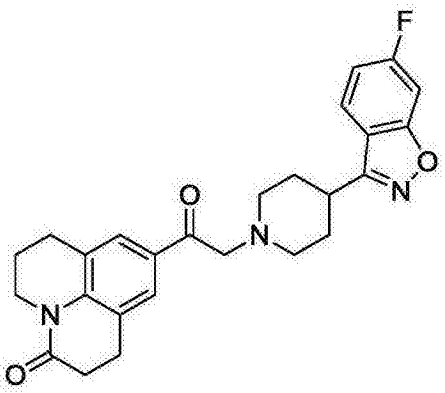
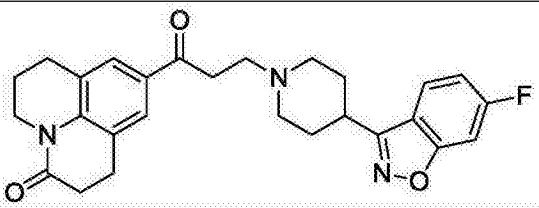
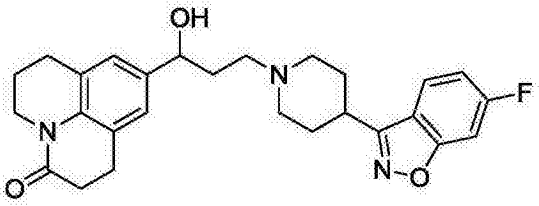
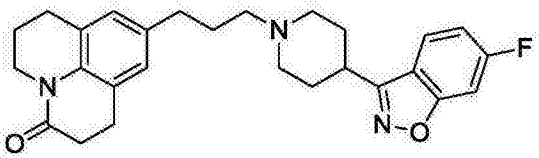
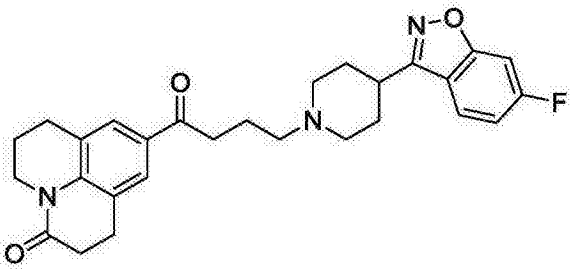
[0279] 用实例 45 的目标化合物代替实例 29 的目标化合物,按实施例 30 的方法制备目标化合物。

[0280] 1H NMR(600MHz,CDCl3) δ 7.94(t,J = 14.2Hz,1H),7.83(d,J = 8.1Hz,1H),7.53 - 7.45(m,1H),7.38(t,J = 7.6Hz,1H),6.93(s,1H),6.84(s,1H),4.09(t,J = 8.4Hz,2H),3.61(s,4H),3.18(t,J = 8.4Hz,2H),2.96(t,J = 7.7Hz,2H),2.70(dd,J

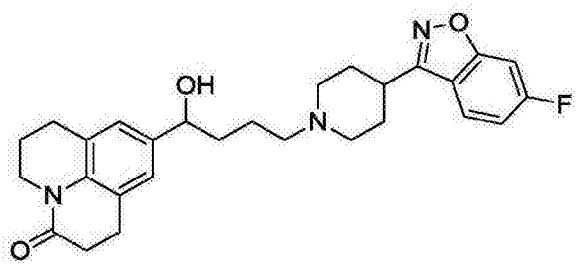
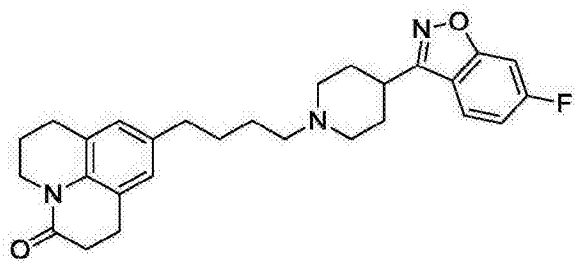
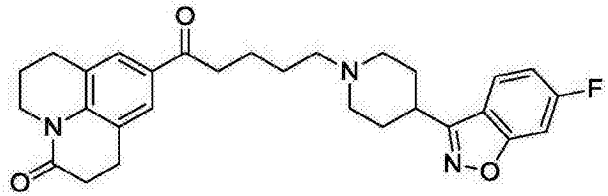
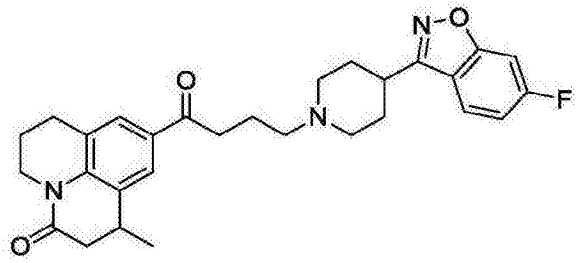
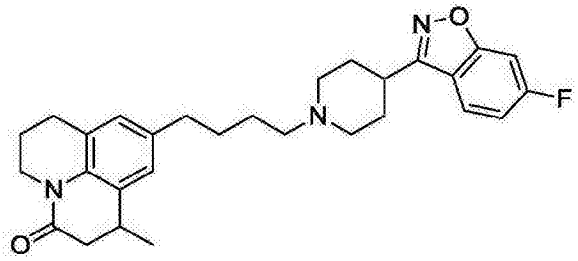
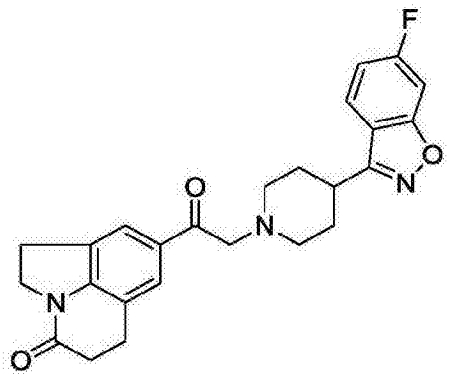
= 14.1,6.3Hz,6H),2.62(t,J = 7.3Hz,2H),2.54 - 2.43(m,2H),1.65(ddd,J = 20.7,10.8,6.3Hz,4H).MS(ESI)m/z447.6([M+H]+)

[0281] 表 1 实施例制备的优选化合物编号及其结构式

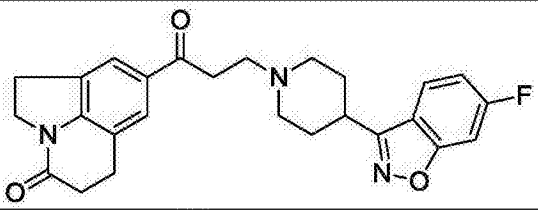
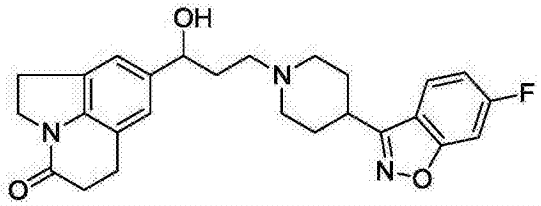
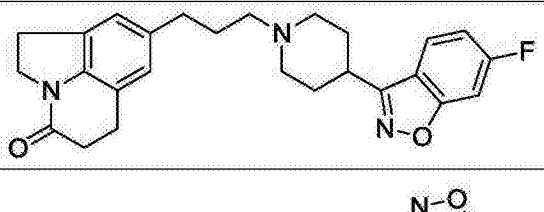
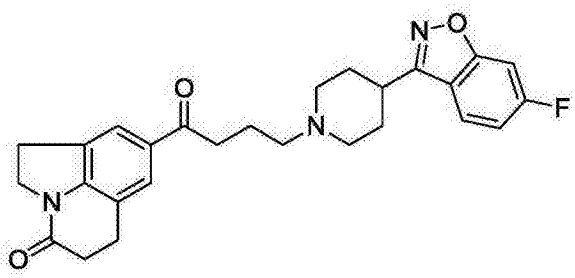
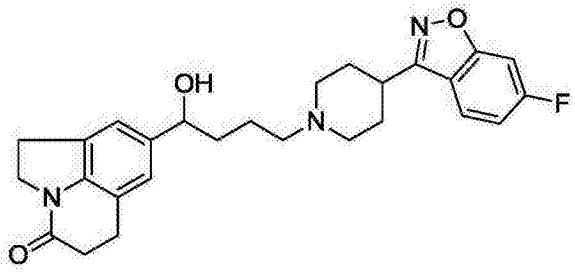
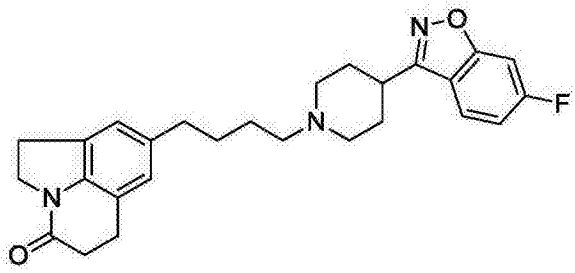
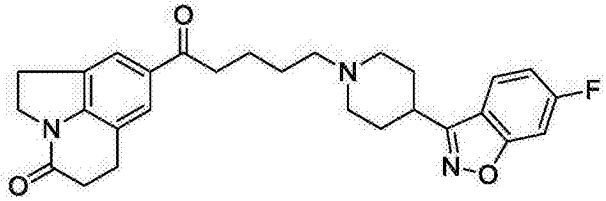
[0282]

编号	化合物结构
1	
2	
3	
4	
5	

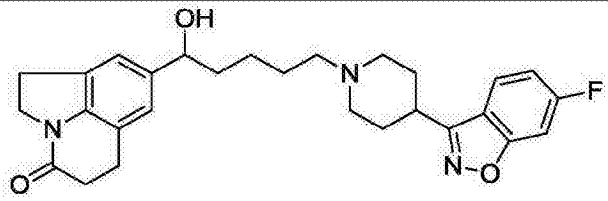
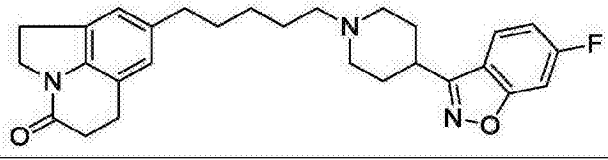
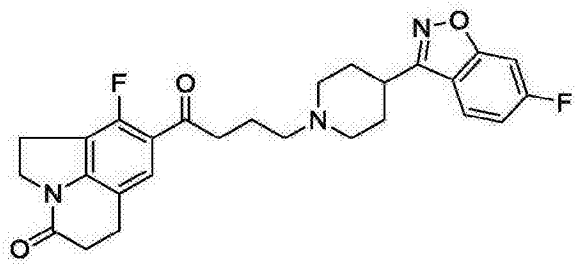
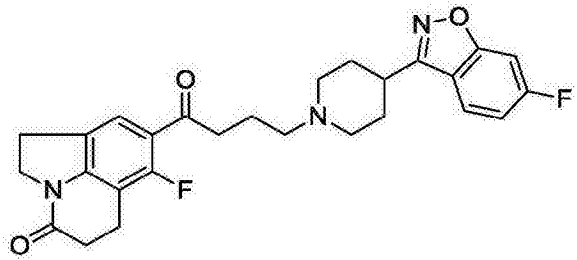
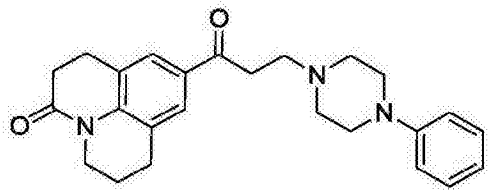
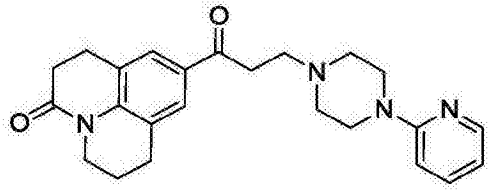
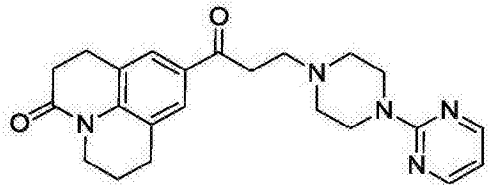
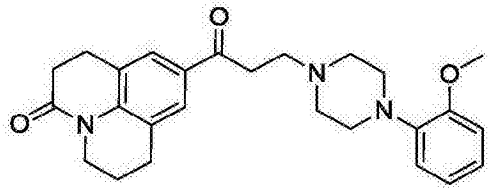
[0283]

6	
7	
8	
9	
10	
11	

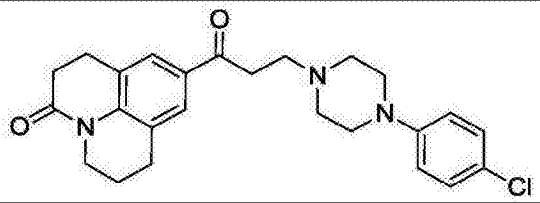
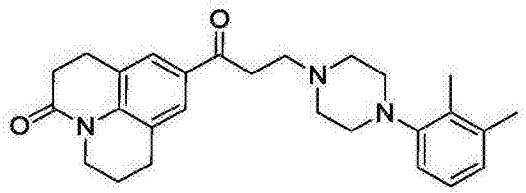
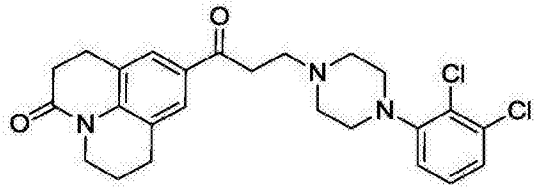
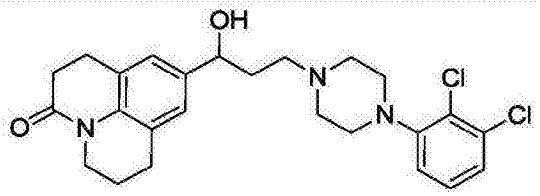
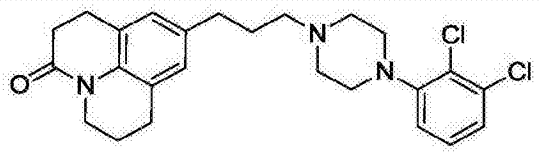
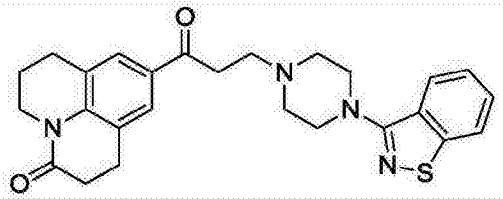
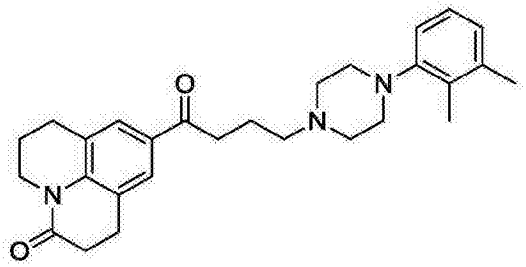
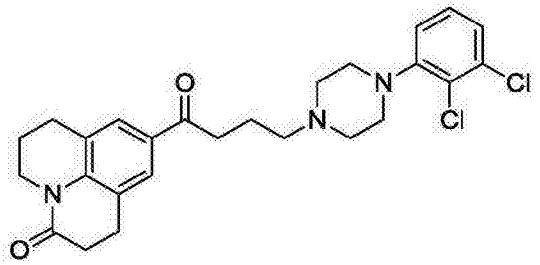
[0284]

12	
13	
14	
15	
16	
17	
18	

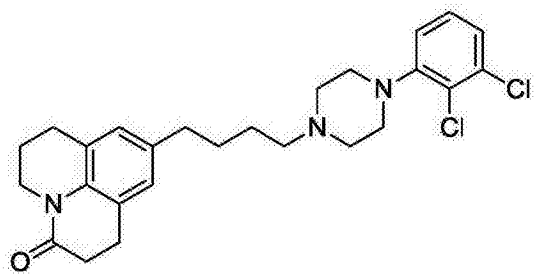
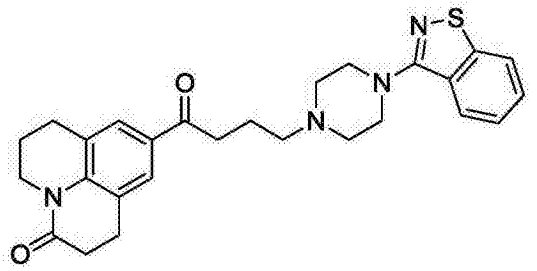
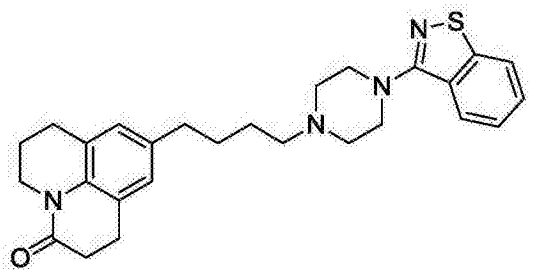
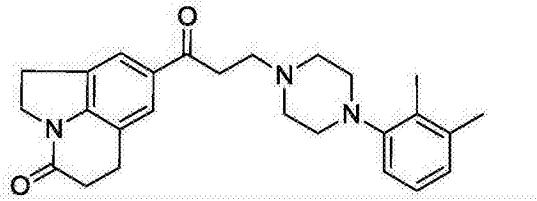
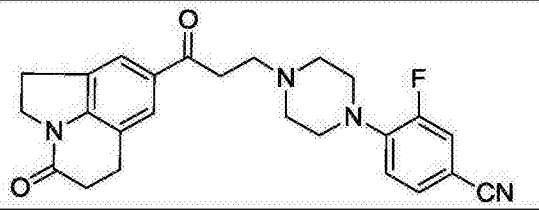
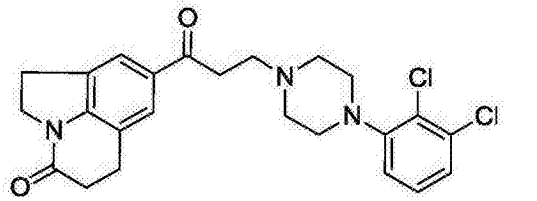
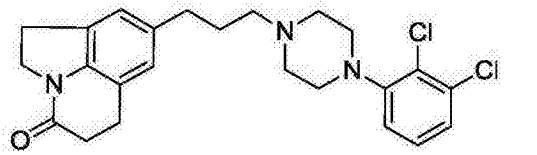
[0285]

19	
20	
21	
22	
23	
24	
25	
26	

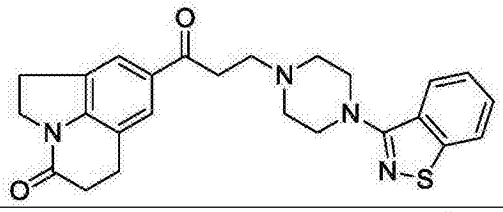
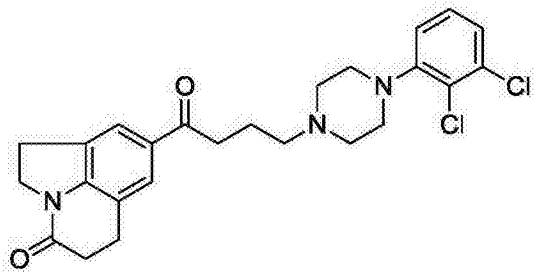
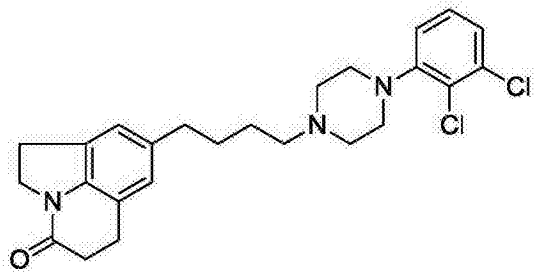
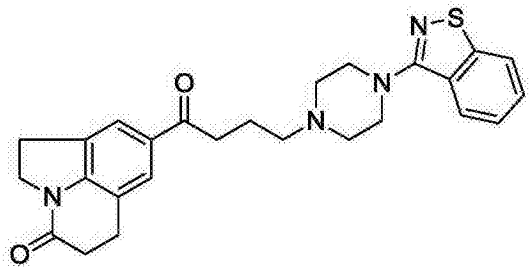
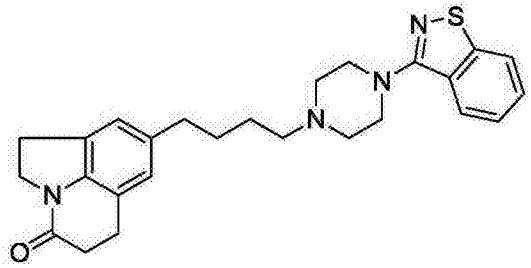
[0286]

27	
28	
29	
30	
31	
32	
33	
34	

[0287]

35	
36	
37	
38	
39	
40	
41	

[0288]

42	
43	
44	
45	
46	

[0289] 药理实施例

[0290] 在后面的实施例中，采用的匀浆液包括A匀浆液、B匀浆液和C匀浆液三种匀浆液，配置方法分别如下：

[0291] A匀浆液含有终浓度为0.01M的Tris-HCl缓冲液和终浓度为0.32M的蔗糖溶液，pH值为7.4。

[0292] B匀浆液为0.01M的Tris-HCl缓冲液，pH值为7.4。

[0293] C匀浆液为50mM Tris缓冲液，pH值为7.4。

[0294] 实施例47

[0295] 5HT1A膜的制备

[0296] 大鼠断头，冰上操作，迅速取脑纹状体，将2个纹状体合到一根离心试管中，加入

3ml 缓冲液 (0.05M 的 Tris-HCl 缓冲液，含 0.1％的抗坏血酸、10um 优降宁和 4mM CaCl2) 于 4 档 3-4s 匀浆，匀浆 4 次，然后加入 5ml 缓冲液 (0.05M 的 Tris-HCl 缓冲液，含 0.1％的抗坏血酸、10um 优降宁和 4mM CaCl2)，于 37℃孵化 10min，孵化完后试管用天平调整重量，在 12000r，4℃离心 20min，弃上清液，加入 3ml B 液，用旋涡混合器混匀，再加入 5ml C 液，离心，重复三次离心，离心完毕，弃上清液，将沉淀于 -80℃储存备用。

[0297] 受体结合实验材料：

[0298] 同位素配基 3H-8-OH-DPAT(67.0Ci/mmol)，购自 PerkinElmer 公司；5-HT，购自 RBI 公司；GF/C 玻璃纤维滤纸，购自 Whatman 公司；Tris 进口分装；PPO、POPOP 购自上海试剂一厂；脂溶性闪烁液。Beckman LS-6500 型多功能液体闪烁计数仪。

[0299] 实验方法：

[0300] (1) 先将制备好的膜用适量的匀浆液，用匀浆机分散均匀，将 15 只试管混入到 100ml 的容器中，加入适量的匀浆液呈 50ml 膜的混悬液，备用。

[0301] (2) 各反应管分别加入膜制备物 100μL，匀浆液 100μL。

[0302] (3) 总结合管 (TB) 加入 100μL 匀浆液，非特异性结合管 (NB) 加入 5-HT 100μL(终浓度 10-5M)，各受试化合物特异性结合管 (SB) 加入 100μL 受试化合物 (终浓度 10-5M)；

[0303] (4) 各反应管分别加入放射性配体 3H-8-OH-DPAT 10μL(各反应管均设 2 个平行管，加样时各管置于冰上)。

[0304] (5) 将各反应管 37℃温孵 10min，反应完毕，结合的配基通过减压快速过滤，用冰冷的试验缓冲液充分洗涤，将滤片取出放到 3ml 闪烁杯中，加入 2ml 的甲苯闪烁液并混匀；

[0305] (6) 将闪烁瓶放入液闪计数仪计数

[0306] 抑制率 (I％) ＝ (总结合管 cpm—化合物 cpm)/(总结合管 cpm—非特异结合管 cpm)×100％

[0307] 化合物每次实验做两复管，进行两次单独实验。

[0308] 实验结果见表 2

[0309] 实施例 48

[0310] 5HT2A 膜的制备

[0311] 大鼠断头，冰上操作，迅速取脑纹状体，将 2 个纹状体合到一根离心试管中，加入 3ml 缓冲液 (0.05M 的 Tris-HCl 缓冲液：取 6.05gTris 溶于 1000ml 双蒸水中，用浓 HCl 调 PH 为 7.5) 于 4 档 3-4s 匀浆，匀浆 4 次，然后加入 5ml 缓冲液，于 37℃孵化 10min，孵化完后试管用天平调整重量，离心，弃上清液，加入 3mlA 液，用旋涡混合器混匀，再加入 5ml 缓冲液，离心，弃上清液，将沉淀于 -80℃储存备用。

[0312] 受体结合实验材料：

[0313] 同位素配基 [3H]-Ketanserin(67.0Ci/mmol)，购自 PerkinElmer 公司；Methysergide，购自 RBI 公司；GF/C 玻璃纤维滤纸，购自 Whatman 公司；Tris 进口分装；PPO、POPOP 购自上海试剂一厂；脂溶性闪烁液。Beckman LS-6500 型多功能液体闪烁计数仪。

[0314] 实验方法：

[0315] (1) 先将制备好的膜用适量的匀浆液，用匀浆机分散均匀，将 15 只试管混入到 100ml 的容器中，加入适量的匀浆液呈 50ml 膜的混悬液，备用。

[0316] (2) 各反应管分别加入膜制备物 100μL,缓冲液 100μL。

[0317] (3) 总结合管 (TB) 加入 100μL 匀浆液,非特异性结合管 (NB) 加入 Methysergide 100μL(终浓度 10-5M),各受试化合物特异性结合管 (SB) 加入 100μL 受试化合物 (终浓度 10-5M);

[0318] (4) 各反应管分别加入放射性配体 3H-Ketanserin 10μL(各反应管均设 2 个平行管,加样时各管置于冰上)。

[0319] (5) 将各反应管 37℃温孵 15min,反应完毕,结合的配基通过减压快速过滤,用冰冷的试验缓冲液充分洗涤,将滤片取出放到 3ml 闪烁杯中,加入 2ml 的甲苯闪烁液并混匀;

[0320] (6) 将闪烁瓶放入液闪计数仪计数

[0321] 抑制率 (I%) = (总结合管 cpm—化合物 cpm)/(总结合管 cpm—非特异结合管 cpm)×100%

[0322] 化合物每次实验做两复管,进行两次单独实验。

[0323] 实验结果见表 2

[0324] 实施例 49

[0325] D2 膜的制备

[0326] 大鼠断头,冰上操作,迅速取脑纹状体,将 2 个纹状体合到一根离心试管中,加入 3ml 缓冲液 (0.05M 的 Tris-HCl 缓冲液, 含 NaCl 120mM、KCl 5mM、MgCl21mM、CaCl21mM), 于 4 档 3-4s 匀浆,匀浆 4 次,然后加入 5ml 缓冲液,将匀浆完的试管用天平调整重量,离心,弃上清液,加入 3mlB 液,用旋涡混合器混匀,再加入 5mlB 液,离心,弃上清液,将沉淀于 -80℃储存备用。

[0327] 受体结合实验材料:

[0328] 同位素配基 3H-Spiperone(67.0Ci/mmol),购自 PerkinElmer 公司;Butaclamol,购自 RBI 公司;GF/C 玻璃纤维滤纸,购自 Whatman 公司;Tris 进口分装;PPO、POPOP 购自上海试剂一厂;脂溶性闪烁液。Beckman LS-6500 型多功能液体闪烁计数仪。

[0329] 实验方法:

[0330] (1) 先将制备好的膜用适量的匀浆液,用匀浆机分散均匀,将 15 只试管混入到 100ml 的容器中,加入适量的匀浆液呈 50ml 膜的混悬液,备用。

[0331] (2) 各反应管分别加入膜制备物 100μL,缓冲液 100μL。

[0332] (3) 总结合管 (TB) 加入 100μL 匀浆液,非特异性结合管 (NB) 加入 100μL Butaclamol(终浓度 10-5M),各受试化合物特异性结合管 (SB) 加入 100μL 受试化合物 (终浓度 10-5M);

[0333] (4) 各反应管分别加入放射性配体 3H-Spiperone 10μL(各反应管均设 2 个平行管,加样时各管置于冰上)。

[0334] (5) 将各反应管 37℃温孵 20min,反应完毕,结合的配基通过减压快速过滤,用冰冷的试验缓冲液充分洗涤,将滤片取出放到 3ml 闪烁杯中,加入 2ml 的甲苯闪烁液并混匀;

[0335] (6) 将闪烁瓶放入液闪计数仪计数

[0336] 抑制率 (I%) = (总结合管 cpm—化合物 cpm)/(总结合管 cpm—非特异结合管 cpm)×100%

[0337] 化合物每次实验做两复管,进行两次单独实验。

[0338] 实验结果见表 2。

[0339] 实施例 38、D3 受体实验

[0340] 细胞

[0341] HEK-293 细胞，经 48-72 小时后受体蛋白在膜上大量表达，将细胞 1000rpm 离心 5min 后弃上清，收胞体，存放于 -200C 冰箱保存。实验时用 Tris-Cl(pH 7.4) 重悬。

[0342] 实验材料：

[0343] D3 受体同位素配基 [3H]-Spiperone，购自 Amersham 公司；(+)Butaclamol，购自 RBI 公司；GF/C 玻璃纤维滤纸，购自 Whatman 公司；脂溶性闪烁液。Tris 由吉泰科技有限公司分装。

[0344] 实验方法：

[0345] 受体竞争结合实验：将待测化合物与放射性配基各 20ul 及 160ul 受体蛋白加入反应试管中，使受试化合物及阳性药物终浓度均为 10μmol/L，30℃水浴孵育 50min 后，即刻移至冰浴终止其反应；在 Millipore 细胞样品收集器上，经过 GF/C 玻璃纤维滤纸快速抽滤，并用洗脱液 (50mM Tris-HCl，PH 7.4)3ml X 3 次，用微波炉 4～5min 烘干，将滤纸移入 0.5ml 离心管中，加入 500ul 脂溶性闪烁液。避光静置 30min 以上，计数测定放射性强度。按以下公式计算各化合物对同位素配基结合的抑制率百分率：

[0346] 抑制率 (I％) ＝ (总结合管 cpm—化合物 cpm)/(总结合管 cpm—非特异结合管 cpm)×100％

[0347] 实验结果见表 2

[0348] 实施例 50、5HT2C 膜的制备

[0349] 大鼠断头，冰上操作，迅速取脑纹状体，将 2 个纹状体合到一根离心试管中，加入 3ml 缓冲液 (0.05M 的 Tris-HCl 缓冲液：取 6.05gTris 溶于 1000ml 双蒸水中，用浓 HCl 调 PH 为 7.5) 于 4 档 3-4s 匀浆，匀浆 4 次，然后加入 5ml 缓冲液，于 37℃孵化 10min，孵化完后试管用天平调整重量，在 12000r，4℃离心 20min，弃上清液，加入 3mlA 液，用旋涡混合器混匀，再加入 5ml 缓冲液，离心，离心完毕，弃上清液，将沉淀于 -80℃储存备用。

[0350] 受体结合实验材料：

[0351] 同位素配基 [3H]-mesulergine(67.0Ci/mmol)，购自 PerkinElmer 公司；mianserin，购自 RBI 公司；GF/C 玻璃纤维滤纸，购自 Whatman 公司；Tris 进口分装；PPO、POPOP 购自上海试剂一厂；脂溶性闪烁液。Beckman LS-6500 型多功能液体闪烁计数仪。

[0352] 实验方法：

[0353] (1) 先将制备好的膜用适量的匀浆液，用匀浆机分散均匀，将 15 只试管混入到 100ml 的容器中，加入适量的匀浆液呈 50ml 膜的混悬液，备用。

[0354] (2) 各反应管分别加入膜制备物 100μL，缓冲液 100μL。

[0355] (3) 总结合管 (TB) 加入 100μL 匀浆液，非特异性结合管 (NB) 加入 mianserin 100μL(终浓度 10-5M)，各受试化合物特异性结合管 (SB) 加入 100μL 受试化合物 (终浓度 10-5M)；

[0356] (4) 各反应管分别加入放射性配体 [3H]-mesulergine 10μL(各反应管均设 2 个平行管，加样时各管置于冰上)。

[0357] (5) 将各反应管 37℃温孵 15min，反应完毕，结合的配基通过减压快速过滤，用冰

冷的试验缓冲液充分洗涤，将滤片取出放到3ml闪烁杯中，加入2ml的甲苯闪烁液并混匀；

[0358] (6)将闪烁瓶放入液闪计数仪计数

[0359] 抑制率(I％)＝(总结合管cpm—化合物cpm)/(总结合管cpm—非特异结合管cpm)×100％

[0360] 化合物每次实验做两复管，进行两次单独实验。

[0361] 实施例51、组胺H1受体膜的制备

[0362] 大鼠断头，冰上操作，迅速取豚鼠小脑，加入匀浆液F，用旋涡混合器混匀，4℃离心，弃上清液，取沉淀，再加入匀浆液F洗涤，重复三次离心，离心完毕，弃上清液，将沉淀于-80℃储存备用。

[0363] H1受体亲和实验：

[0364] 第一步：先将制备好的膜用适量的匀浆液F，用匀浆机分散均匀，将15只试管混入到100ml的容器中，加入适量的匀浆液呈50ml膜的混悬液，备用。

[0365] 第二步：将各反应管分别加入膜制备物100μL。

[0366] 第三步：总结合管(TB)加入100μL匀浆液F，非特异性结合管(NB)加入100μL promethazine(终浓度10-5M)，各受试化合物特异性结合管(SB)加入100μL受试化合物(终浓度10-5M)；

[0367] 第四步：将各反应管分别加入放射性配体3H-pyrilamine 10μL(各反应管均设2个平行管，加样时各管置于冰上)。

[0368] 第五步：将各反应管30℃温孵60min，反应完毕，结合的配基通过减压快速过滤，用冰冷的试验缓冲液充分洗涤，将滤片取出放到3ml闪烁杯中，加入2ml的甲苯闪烁液并混匀；

[0369] 第六步：将闪烁瓶放入液闪计数仪计数

[0370] 抑制率(I％)＝(总结合管cpm—化合物cpm)/(总结合管cpm—非特异结合管cpm)×100％

[0371] 化合物每次实验做两复管，进行两次单独实验。

[0372] 实施例52、去甲肾上腺素受体膜的制备

[0373] 大鼠断头，冰上操作，迅速取脑皮层，加入匀浆液E，用旋涡混合器混匀，在48000g，4℃离心15min，弃上清液，取溉淀，再加入0.05M的Tris-HCl缓冲液(PH7.7)洗涤，重复三次离心，离心完毕，弃上清液，将沉淀于-80℃储存备用。

[0374] α1去甲肾上腺素受体亲和实验：

[0375] 第一步：先将制备好的膜用适量的匀浆液E，用匀浆机分散均匀，将15只试管混入到100ml的容器中，加入适量的匀浆液呈50ml膜的混悬液，备用。

[0376] 第二步：将各反应管分别加入膜制备物100μL，匀浆液100μL。

[0377] 第三步：总结合管(TB)加入100μL匀浆液，非特异性结合管(NB)加入prazosin 100μL(终浓度10-5M)，各受试化合物特异性结合管(SB)加入100μL受试化合物(终浓度10-5M)；

[0378] 第四步：各反应管分别加入放钌性配体3H-prazosin 10μL(各反应管均设2个平行管，加样时各管置于冰上)。

[0379] 第五步：将各反应管25℃温孵60min，反应完毕，结合的配基通过减压快速过滤，

用冰冷的试验缓冲液充分洗涤，将滤片取出放到3ml闪烁杯中，加入2ml的甲苯闪烁液并混匀。

[0380] 第六步：将闪烁瓶放入液闪计数仪计数

[0381] 抑制率（I％）＝（总结合管cpm—化合物cpm)/(总结合管cpm—非特异结合管cpm)×100％

[0382] 化合物每次实验做两复管，进行两次单独实验。

[0383] 实验结果见表2

[0384] 体外实验结果表明化合物5,6,12,13,14,16和17对四种受体(D2,D3,5HT1A,5HT2A)较强的亲和力，而对5HT2C,H1,α1的亲和力低。

[0385] 实施例53、MK-801诱导的高活动性化合物体内抗精神分裂活性

[0386] 实验动物及试剂

[0387] 健康昆明种小鼠，雌雄各半，体重(20±2)g，由南京青龙山动物养殖中心提供。

[0388] 抗坏血酸，国药集团化学试剂有限公司；

[0389] MK-801，由美国Sigma公司生产，配制方法：用0.1％的维生素C配成1mg/ml的溶液；

[0390] 受试阳性药物：氟哌啶醇、氯氮平、利培酮、奥氮平、阿立哌唑、齐拉西酮、奎硫平；

[0391] 吐温80，浓度10％。

[0392] 实验方法

[0393] 选择体重合格的小鼠，随机分为空白组、模型组、阳性对照组（利培酮组）、药物组。空白组、模型组灌胃10％吐温0.1ml/10g，阳性对照组灌胃给利培酮0.1mg/kg，药物组分别灌胃给与相应剂量药物。给药后1h空白组腹腔注射0.1％抗坏血酸0.1ml/10g，模型组、阳性对照组(30min)、药物组腹腔注射MK-801溶液0.1mg/kg。其后测定各组小鼠90分钟内自发活动。结果见表3。

[0394] 本实验结果表明：与模型组相比，利培酮，化合物19和23既能明显改善MK-801诱导的高活动性，又能有效的改善阿扑吗啡诱导的攀爬症状，并且在有效剂量下不引起EPS，表明其有明显的抗精神分裂作用。

[0395] 实施例54、阿扑吗啡诱导小鼠攀爬实验

[0396] 实验动物

[0397] 健康KM小鼠，雄性，体重18～22g，由南京青龙山动物养殖中心提供。

[0398] 主要试剂

[0399] 受试阳性药物：氟哌啶醇、氯氮平、利培酮、奥氮平、阿立哌唑、齐拉西酮、奎硫平；

[0400] 阿扑吗啡，Sigma公司提供，临用前0.9％NaCl(含0.1％维生素C)溶解，现配现用；

[0401] 维生素C，F20061113，国药集团化学试剂有限公司；

[0402] 氯化钠注射液，H32026305，徐州市第五制药厂有限公司。

[0403] 仪器：自制攀爬笼，秒表。

[0404] 实验方法：阿扑吗啡诱导小鼠攀爬实验

[0405] KM小鼠，雄性，体重18～22g，随机分为阴性对照组、模型组、阳性药物各剂量组（利培酮、阿立哌唑、齐拉西酮、奎硫平、奥氮平、氟哌啶醇、氯氮平）以及化合物各剂量组

（具体给药剂量见下表），每组 10 只。阴性对照组和模型组灌胃给予相应溶剂双蒸水，阳性药物组灌胃给予相应阳性药物（溶解时先加微量乙酸，再加双蒸水），化合物各剂量组灌胃给予相应剂量化合物，灌胃体积为 0.1ml/10g。灌胃给药 1 小时后皮下注射阿扑吗啡 (1mg/kg)，体积为 0.1ml/10g。注射阿扑吗啡后，立即放入攀爬笼中，适应 5 分钟，观察注射阿扑吗啡后第 10-11，20-21，30-31 分钟的行为并进行评分，评分标准：四足在地板上得分为 0；两前足在网笼上得分为 1；四只足在网笼上得分为 2。

[0406] 实施例 55、僵住症实验方法

[0407] 实验动物

[0408] 健康昆明种小鼠，雌雄各半，(22±2)g，由南京青龙山动物养殖中心提供。

[0409] 主要试剂：

[0410] 受试药、氟哌啶醇、氯氮平、利培酮、奥氮平、阿立哌唑、齐拉西酮

[0411] 仪器：

[0412] 自制抓棒器材：小鼠盒内放置直径 0.3cm, 高于工作台 5cm 的不锈钢棒。

[0413] 实验方法：

[0414] KM 小鼠，雌雄各半，体重 20 ～ 24g，随机分为阴性对照组、模型组、阳性药物各剂量组（利培酮、阿立哌唑、齐拉西酮、奎硫平、奥氮平、氟哌啶醇、氯氮平）以及化合物各剂量组，每组 10 只。阴性对照组和模型组灌胃给予相应溶剂双蒸水，阳性药物组灌胃给予相应阳性药物（溶解时先加微量乙酸，再加双蒸水），化合物各剂量组灌胃给予相应剂量化合物，灌胃体积为 0.1ml/10g。灌胃给药 30min、60min、90min 时，将小鼠两只前爪轻柔地放在长 20cm, 直径 0.3cm, 高于工作台 5.5cm 的小棒上，再将动物后肢轻放于盒底面，记录小鼠两只前爪在棒上保持姿势的持续时间，以 30s 僵直不动为阳性反应。如果小鼠前爪一直没有放下，60s 时终止观察。统计每个化合物剂量组阳性反应动物数。

[0415] 实施例 56、急性毒性研究

[0416] 序贯法之限度实验取 KM 小鼠，雌雄各半，随机分为若干组，每组 2-5 只，分别为各化合物 2000mg/kg 组和溶剂组，按 0.2ml/10g 灌胃给药。观察动物 3 日内的死亡情况。（如果动物在三日内有 3 只或 3 只以上存活，生命状态无明显异常时，继续观察，直至 7 日后实验结束。如果动物在三日内死亡 3 只或 3 只以上时，采用半数致死量法测定其 LD50。）

[0417] 半数致死量法预试验取 KM 小鼠，雌雄各半，随机分若干组，每组 4 只，分别为各化合物 1500mg/kg、1000mg/kg、500mg/kg 组和溶剂组，按 0.2ml/10g 灌胃给药，观察动物 1-3 日内的死亡情况。

[0418] 结果：小鼠单次灌服的 LD50 大于 2000mg/kg，与阿立哌唑 (93mg/kg) 和齐拉西酮 (> 2000mg/kg) 相当，远远高于利培酮 (82.1mg/kg)，具有较小的急性毒性。

[0419] 表 2 化合物对各受体的抑制率或 IC50

[0420]

编号	D_2 抑制率%	$5HT_{1A}$ 抑制率%或（IC_{50}，nM）	$5HT_{2A}$ 抑制率%或（IC_{50},nM）	D3 抑制率%	$5HT_{2C}$ 抑制率%	H_1 抑制率%或	α_1 抑制率%
1	45.89	54.62	84.93	60.90	84.62	84.93	68.75
2	94.33	93.94	97.86	74.93	63.94	47.86	68.75
3	97.67	91.62	92.54	93.86	61.62	42.54	51.42
4	94.22	88.00	93.99	92.54	60.00	43.99	60.91
5	99.40	99.76	99.48	97.99	66.76	44.48	43.75
6	98.48	99.62	99.10	98.48	61.62	49.10	60.91
7	94.32	99.16	99.36	98.10	62.16	46.36	63.69
8	90.17	89.46	93.00	72.36	59.46	45.46	41.19
9	91.76	84.03	90.23	86.00	54.03	46.03	66.62
10	85.88	82.94	83.45	80.23	55.94	43.94	46.48
11	55.89	58.62	74.93	83.45	84.62	84.93	52.42
12	97.75	96.49	94.36	94.93	56.49	41.36	58.91
13	96.83	93.58	96.86	94.36	53.58	46.86	53.75
14	94.65	87.03	93.92	96.86	57.03	43.92	50.91
15	103.83	102.70	103.99	99.92	52.70	33.99	43.69
16	98.34	99.41	98.79	98.34	55.41	38.79	51.19

[0421]

17	99.17	99.08	99.37	96.17	51.08	35.37	46.62
18	88.10	84.32	87.79	98.10	54.32	37.79	56.48
19	81.45	87.10	81.08	91.45	57.10	41.08	52.47
20	83.23	83.02	80.31	93.23	53.02	49.31	68.86
21	92.01	93.30	91.12	90.10	67.89	54.34	46.78
22	93.12	91.23	90.23	91.24	76.34	45.23	53.46
利培酮	101.54	85.22	100.18	101.54	105.22	56.01	96.10

[0422] （注 :a 表示单元格中数据为 IC_{50}值）

[0423] 表 3. 优选化合物体内动物模型试验结果

[0424]

化合物编号	LD_{50} (po,mg/kg)	MK-801 诱导高活动性 (ED_{50},po, mg/kg)	阿朴吗啡诱导的攀爬 (ED_{50},po,mg /kg)	僵住症 (catalepsy) (ED_{50},po, mg/kg)	僵住症/MK-801 诱导高活动性	僵住症/阿朴吗啡诱导的攀爬
2	＞2000	0.20	0.11	3.8	19	37
5	＞2000	2.20	1.31	＞200	90.90	152
7	＞2000	0.92	0.44	24.07	26	54
12	＞2000	0.06	0.076	8.45	140	111
15	＞2000	0.21	0.12	50	238	416
氟哌啶醇	20	7.42	0.10	0.44	4.40	4.89
氯氮平	150	2.28	17.92	>50	>21.93	>5.58
利培酮	82.1	0.01	0.015	0.92	92.00	61.33
奥氮平	177	0.10	0.11	2.23	22.30	20.27
阿立哌唑	93	0.12	0.66	2.40	20.00	11.43
齐拉西酮	>2000	0.56	0.37	30.40	54.29	82.16
奎硫平	800	10.1	2.02	800.00	79.21	396.04

[0425] 制剂实施例

[0426] 实施例 57、分别以实施例 1-46 制备的化合物作为活性成分，以片剂剂型为例，按照以下配方制备本发明的药物组合物：

[0427]

活性成分	100mg
微晶纤维素	50mg
乳糖	100mg
聚维酮 K30	9 mg
羧甲淀粉钠	12 mg
二氧化硅	2.5mg
硬脂酸镁	1.5mg

[0428] 将原辅料过 80 目筛备用，称取处方量活性成分、微晶纤维素、乳糖、聚维酮 K30，加入到高速混合制剂机中，低速搅拌混合均匀，加入适量纯化水，低速搅拌，高速切割制粒，然后将湿颗粒于 60℃干燥 3h，24 目筛整粒，并加入处方量羧甲淀粉钠、二氧化硅和硬脂酸镁，

总混，旋转压片机压片，即得片剂剂型的药物组合物。

[0429] 在本说明书的描述中，参考术语“一个实施例”、“一些实施例”、“示例”、“具体示例”、或“一些示例”等的描述意指结合该实施例或示例描述的具体特征、结构、材料或者特点包含于本发明的至少一个实施例或示例中。在本说明书中，对上述术语的示意性表述不必须针对的是相同的实施例或示例。而且，描述的具体特征、结构、材料或者特点可以在任一个或多个实施例或示例中以合适的方式结合。此外，在不相互矛盾的情况下，本领域的技术人员可以将本说明书中描述的不同实施例或示例以及不同实施例或示例的特征进行结合和组合。

[0430] 尽管上面已经示出和描述了本发明的实施例，可以理解的是，上述实施例是示例性的，不能理解为对本发明的限制，本领域的普通技术人员在本发明的范围内可以对上述实施例进行变化、修改、替换和变型。