

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl.

C07D 498/04 (2006.01)

A61K 31/424 (2006.01)

A61P 25/00 (2006.01)



[12] 发明专利说明书

专利号 ZL 03819862.2

[45] 授权公告日 2007 年 3 月 7 日

[11] 授权公告号 CN 1303085C

[22] 申请日 2003.8.19 [21] 申请号 03819862.2

[30] 优先权

[32] 2002. 8. 21 [33] EP [31] 02078844. 4

[86] 国际申请 PCT/EP2003/009532 2003. 8. 19

[87] 国际公布 WO2004/018482 英 2004. 3. 4

[85] 进入国家阶段日期 2005. 2. 21

[73] 专利权人 詹森药业有限公司

地址 比利时比尔斯特恩豪特斯路 30 号

[72] 发明人 J·I·安德雷斯-吉尔

M·J·阿尔卡扎-瓦卡

M·E·马特桑斯-巴列斯特洛

M·H·M·巴克

A·A·H·P·梅根斯

[56] 参考文献

CN1214046 1999. 4. 14

审查员 陈真

[74] 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司

代理人 关立新 李连涛

权利要求书 6 页 说明书 31 页

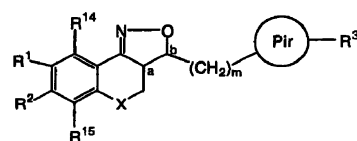
[54] 发明名称

C6 - 和 C9 - 取代的异噁唑啉衍生物和它们作为抗抑郁药的用途

[57] 摘要

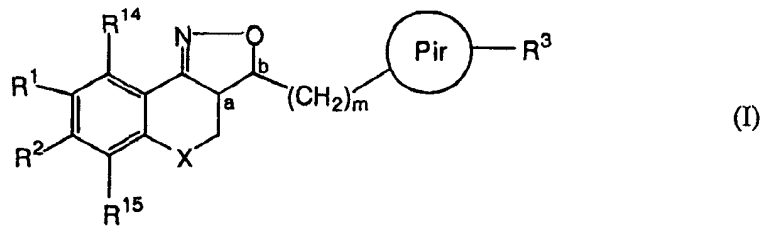
本发明涉及式(I)的取代三环异噁唑啉衍生物、其药学可接受的酸或碱的加成盐、其立体化学异构体和其 N-氧化物, 更特别地是三环的二氢苯并吡喃并异噁唑啉、二氢喹啉并异噁唑啉、二氢萘并异噁唑啉和二氢苯并噻喃并异噁唑啉衍生物, 在其三环片段的苯基部分的 C6 - 和 C9 - 位至少有一个被所选择的基团取代, 其中 X = CH₂、N - R⁷、S 或 O; R¹、R²、R¹⁴和 R¹⁵是特定的取代基, 前提是 R¹⁴和 R¹⁵至少一个不是氢; Pir 优选是任选取代的哌啶基或哌嗪基; 和 R³表示任选取代的芳族碳环或杂环环系, 其包括部分或完全氢化的最多 6 个原子长的烃链, 通过该烃链将所述环系连接到 Pir 基, 该烃链可以含有一个或多个选自 O、N 和 S 的杂原子; 本发明还涉及它们的制备方法、含有它们的药物组

合物和它们作为药物的用途, 特别是用于治疗忧郁症、焦虑症、运动障碍、精神病、帕金森氏症和体重紊乱。根据本发明的化合物令人惊奇地表现出选择性的 5 - 羟基色胺 (5 - HT) 再摄取抑制剂活性以及 α₂ - 肾上腺素能受体拮抗剂活性, 并且表现出强抗抑郁活性而没有镇静作用。本发明还涉及根据本发明的异噁唑啉衍生物与一种或多种选自抗抑郁药、抗焦虑药、抗精神病药物和抗帕金森氏症药物的其它化合物的新组合, 用以改进效果和/或作用的开始。



(I)

1. 通式 (I) 的化合物,



其药可接受的酸或碱的加成盐、其立体化学异构体和其N-氧化物，
其中：

X 是CH₂、N-R⁷、S或O；

R⁷ 选自氢、烷基、Ar、Ar-烷基、烷基羰基、烷氧基羰基和一
烷基氨基羰基和二（烷基）氨基羰基；

R¹、R²、R¹⁴、R¹⁵各自彼此独立地选自

- 氢；

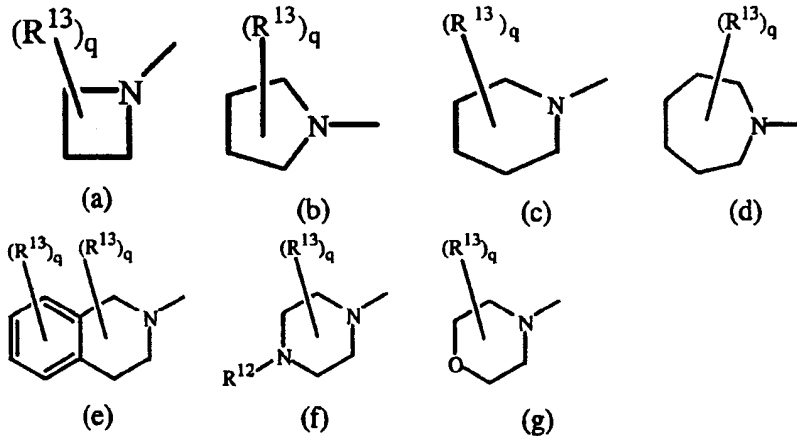
- 卤素；

- 选自下述的基团：羟基、-OSO₂H、-OSO₂CH₃、烷氧基、烷氧
基烷氧基、烷氧基烷氧基烷氧基、四氢呋喃基氧基、烷羰基氧基、烷
氧基烷基羰基氧基、吡啶基羰基氧基、烷基羰基氧基烷氧基、烷氧基
烷基羰基氧基烷氧基、烷氧基羰基氧基、链烯基氧基、链烯基羰基氧基、
一烷基氨基烷氧基或二烷基氨基烷氧基，一烷基氨基羰基氧基烷氧基或
二（烷基）氨基羰基氧基烷氧基；

- 选自下述的基团：氰基、CN-OH、CN-氧基烷基、烷基、烷氧
基烷基、烷氧基烷氧基烷基、烷氧基烷氧基烷氧基烷基、烷基羰基烷
基、烷基羰基氧基烷基、烷氧基羰基烷基、Ar-烷基、Ar-羰基烷基、
Ar-氧基烷基、一或二（烷基）氨基烷基、一或二（烷基羰基）氨基
烷基、一或二（烷基）氨基羰基-烷基、Het-烷基、甲酰基、烷基羰基、
烷氧基羰基、烷氧基烷基-羰基、一或二（烷基）氨基羰基、Ar-羰基
和Ar-氧羰基；

- N-R¹⁰R¹¹，其中R¹⁰和R¹¹各自彼此独立地选自氢、烷基、Ar、吡
啶基、Ar-烷基、吡咯烷基烷基、哌啶基烷基、高哌啶基烷基、哌嗪
基烷基、吗啉基烷基、一或二（烷基）氨基烷基、烷基羰基、链烯基羰

基、Ar-羰基、哌啶基羰基、烷氧基羰基、一或二(烷基)氨基羰基、一或二(Ar)氨基羰基、一或二(烷氧基羰基烷基)氨基羰基、吡咯烷基羰基、氨基亚氨基甲基、烷基氨基亚氨基甲基、N-苄基哌嗪基亚氨基甲基、烷基磺酰基和Ar-硫酰; 或 R^{10} 和 R^{11} 合起来与N形成选自下述的一价基团:



其中

R^{12} 选自氢、烷基、Ar、Ar-烷基、Ar-烯基、烷基羰基、烷氧基羰基、烷氧基烷基羰基和一或二(烷基)氨基羰基;

各个 R^{13} 彼此独立地选自烷基、氧代、Ar、Ar-烷基、Ar-烯基和烷氧基羰基;

q 是0-6的整数; -烷硫基;

- Ar和Het;

前提是 R^{14} 和 R^{15} 至少一个不是氢;

Ar 是苯基或萘基, 任选被一个或多个卤素、氰基、氧代、羟基、烷基、甲酰基、烷氧基或氨基取代;

Het 是杂环基, 选自Het¹、Het²和Het³;

Het¹ 是脂族单环杂环基, 选自吡咯烷基、二噁烷基、咪唑啉基、吡唑烷基、哌啶基、dioxyl、吗啉基、二噻烷基、硫吗啉基、哌嗪基和四氢呋喃基;

Het² 是半芳族单环杂环基, 选自2H-吡咯基、吡咯啉基、咪唑啉基和吡唑啉基;

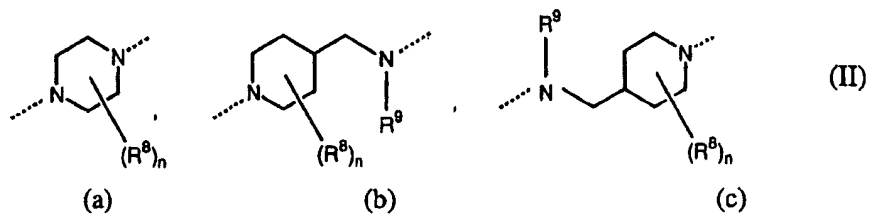
Het³ 是芳族单环杂环基, 选自吡咯基、吡唑基、咪唑基、呋喃基、

噻吩基、噁唑基、异噁唑基、噻唑基、异噻唑基、吡啶基、嘧啶基、吡嗪基、哒嗪基和三嗪基；或芳族双环杂环基，选自喹啉基、喹喔啉基、吲哚基、苯并咪唑基、苯并噁唑基、苯并异噁唑基、苯并噻唑基、苯并异噻唑基、苯并呋喃基和苯噻吩基；其中各Het-基在碳或杂原子上任选可被卤素、羟基、烷氧基、烷基、Ar、Ar-烷基、甲酰基、烷基羰基或者吡啶基取代；

a和b是不对称中心；

$(\text{CH}_2)_m$ 是m个碳原子的直链烃链，m是1-4的整数；

Pir 是根据式 (IIa)、(IIb) 或 (IIc) 任一项的基团



其任选被n个基团 R^8 取代，其中：

各个 R^8 彼此独立地选自羟基、氨基、硝基、氰基、卤素和烷基；

n 是0-5的整数；

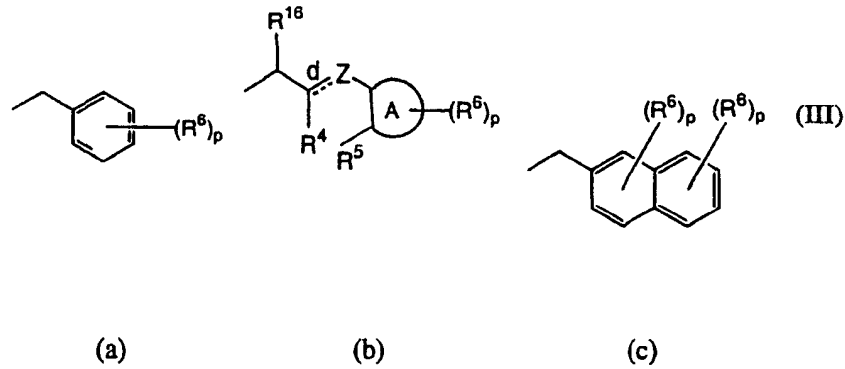
R^9 选自氢、烷基和甲酰基；

R^3 表示任选取代的芳族碳环系或杂环系，其具有任选被取代的并且部分或全部被氢化的1-6个碳原子长的烃链，所述环系经该烃链连接到Pir基团上，并且该烃链可含有一个或多个选自O、N和S的杂原子；

烷基 表示具有1-6个碳原子的直链或支化饱和烃基和具有3-6个碳原子的环状饱和烃基，任选被一个或多个卤素、氰基、氧代、羟基、甲酰基或氨基取代；和

烯基 表示具有一个或多个双键的直链或支化的不饱和烃基，任选被一个或多个卤素、氰基、氧代、羟基、甲酰基或氨基基团取代。

2. 根据权利要求1的化合物，其特征在于其中 R^3 是根据式 (IIIa)、(IIIb) 或 (IIIc) 任意一个的基团



其中： d 是单键，同时 Z 是二价基团，选自 $-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{C}(=\text{O})-$ 、 $-\text{CH}(\text{OH})-$ 、 $-\text{C}(=\text{N}-\text{OH})-$ 、 $-\text{CH}(\text{烷基})-$ 、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{S}-$ 、 $-\text{S}(=\text{O})-$ 、 $-\text{NH}-$ 和 $-\text{SH}-$ ；或 d 是双键，同时 Z 是式 $=\text{CH}-$ 或 $=\text{C}(\text{烷基})-$ 的三价基团；

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

p 是0-6的整数；

R^4 和 R^5 各自彼此独立地选自氢、烷基、Ar、联苯基、卤素和氰基；或

R^4 和 R^5 合起来形成选自下述基团的 $-\text{R}^4-\text{R}^5-$ 二价基团： $-\text{CH}_2-$ 、 $=\text{CH}-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}=\text{CH}-$ 、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{NH}-$ 、 $=\text{N}-$ 、 $-\text{S}-$ 、 $-\text{CH}_2\text{N}(-\text{烷基})-$ 、 $-\text{N}(-\text{烷基})\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2\text{NH}-$ 、 $-\text{NHCH}_2-$ 、 $-\text{CH}=\text{N}-$ 、 $-\text{N}=\text{CH}-$ 、 $-\text{CH}_2\text{O}-$ 和 $-\text{OCH}_2-$ ；

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

或两个临近的 R^6 基团可合起来形成选自下述的 $-\text{R}^6-\text{R}^6-$ 二价基： $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}-$ 、 $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{C}(=\text{O})-$ 、 $-\text{C}(=\text{O})-\text{CH}_2-\text{O}-$ 、 $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{O}-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}-$ 、 $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}=\text{CH}-$ 、 $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}=\text{N}-$ 、 $-\text{CH}=\text{CH}-\text{N}=\text{CH}-$ 、 $-\text{CH}=\text{N}-\text{CH}=\text{CH}-$ 、 $-\text{N}=\text{CH}-\text{CH}=\text{CH}-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{C}(=\text{O})-$ 、 $-\text{C}(=\text{O})-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{C}(=\text{O})-\text{CH}_2-$ 和 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ ；和

R^{16} 选自氢、烷基、Ar和Ar-烷基。

3. 根据权利要求2的化合物，其特征在于其中 $\text{X}=\text{O}$ ； $m=1$ ；Pir是

根据式 (IIa) 的基团, 其中 $n=0$; R^3 是根据式 (IIIb) 的基团, 其中 d 是双键, 同时 Z 是式 $=CH-$ 的三价基, A 是苯环, R^4 是氢或烷基, 和 R^5 和 R^{16} 各自是氢。

4. 根据权利要求1-3任一项的化合物, 其特征在于其中 R^1 、 R^2 、 R^{14} 和 R^{15} 各自彼此独立地选自氢; 卤素; 氰基; 羟基; 烷氧基; 烷基羰基氧基烷氧基; 烷氧基烷基羰基氧基烷氧基; 单烷基氨基羰基氧基烷氧基; 吗啉基烷基; $-NR^{10}R^{11}$, 其中 R^{10} 和 R^{11} 各自彼此独立地选自氢、吡咯烷基烷基、一或二(烷基)氨基烷基、吡啶基、烷基羰基和苯基烷基; 或 R^{10} 和 R^{11} 合起来形成基团 (a), 其中 R^{13} 是氧基或基团 (f), 其中 R^{12} 是氢和 $q=0$; 前提是 R^{14} 和 R^{15} 至少一个不是氢。

5. 根据权利要求1-3任一项的化合物, 其特征在于其中 R^1 和 R^2 均为氢或甲氧基, R^{14} 和 R^{15} 各自彼此独立选自氢; 卤素; 氰基; 羟基; 烷氧基; 烷基羰基氧基烷氧基; 烷氧基烷基羰基氧基烷氧基; 单烷基氨基羰基氧基烷氧基; 吗啉基烷基; $-NR^{10}R^{11}$, 其中 R^{10} 和 R^{11} 各自彼此独立地选自氢、吡咯烷基烷基、一或二(烷基)氨基烷基、吡啶基、烷基羰基和苯基烷基; 或 R^{10} 和 R^{11} 合起来形成基团 (a), 其中 R^{13} 是氧基或基团 (f), 其中 R^{12} 是氢和 $q=0$; 前提是 R^{14} 和 R^{15} 至少一个不是氢。

6. 根据权利要求1-5任一项的化合物在生产药物中的用途。

7. 根据权利要求1-5任一项的化合物在药物生产中的用途, 所述药物用于治疗忧郁症、焦虑症、运动障碍、精神病、帕金森氏症和体重紊乱。

8. 药物组合物, 包括药学可接受的载体和作为活性成分的治疗有效量的根据权利要求1-5任一项的化合物。

9. 一种生产根据权利要求8的药物组合物的方法, 包括混合根据权利要求1-5任一项的化合物和药学可接受的载体。

10. 根据权利要求9的药物组合物, 其中还包括一种或多种选自抗抑郁药、抗焦虑药、抗精神病药和抗帕金森氏症药的其它化合物。

11. 根据权利要求10的药物组合物用于药剂生产的用途, 所述药剂在治疗忧郁症、焦虑症、运动障碍、精神病、帕金森氏症和体重紊乱中改进了效果和/或作用的开始。

12. 根据权利要求1-5任一项的化合物生产药剂的用途, 所述药剂用于治疗 and/或预防忧郁症、焦虑症、运动障碍、精神病、帕金森氏

症和体重紊乱,所述治疗包括将根据权利要求1-5任一项的化合物和一种或多种选自抗抑郁药、抗焦虑药、抗精神病药和抗帕金森的药物的其它化合物同时或顺序给药。

13. 生产根据权利要求10的药物组合物的方法,包括混合根据权利要求1-5任一项的化合物和选自抗抑郁药、抗焦虑药、抗精神病药和抗帕金森氏症药物的化合物以及药学可接受的载体。

C6-和C9-取代的异噁唑啉衍生物和它们作为抗抑郁药的用途

本发明涉及取代的三环异噁唑啉衍生物，更特别是三环的二氢苯并吡喃并异噁唑啉、二氢喹啉并异噁唑啉、二氢萘并异噁唑啉和二氢苯并噻喃并异噁唑啉衍生物，在其三环片段的苯基部分的C6-和C9-位至少有一个被所选择的基团取代，本发明还涉及它们的制备方法、含有它们的药物组合物和它们作为药物的用途，特别是用于治疗忧郁症、焦虑症、运动障碍、精神病、帕金森氏症和体重紊乱（包括神经性厌食症和贪食症）。

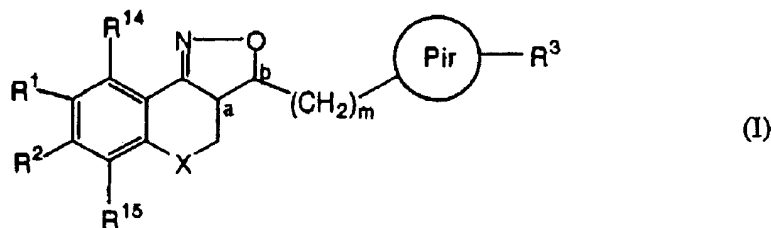
本发明还涉及所述多取代的三环的异噁唑啉衍生物与抗抑郁药、抗焦虑药、抗精神病药和抗帕金森氏症药物的新的组合。

表现出抗抑郁活性的四氢萘和1,2-二氢化茛衍生物可从EP-361577 B1获知。这些化合物除具有的 α_2 -肾上腺素能受体拮抗剂活性外，还是典型的单胺再摄取抑制剂，而且它们表现出抗抑郁活性但没有镇静作用。

根据现有技术，与这些化合物相关的问题是，它们会产生相当多的副作用，如恶心、兴奋、心跳加速和性功能降低。此外，需要较长时间（尤其是3-4周）才开始起作用。

本发明的目的是提供新的化合物，其用于治疗忧郁症、焦虑、运动障碍、精神病、精神分裂症和体重紊乱，特别是那些不显示出上述缺点的化合物。

本发明涉及根据通式(I)的新的取代的三环异噁唑啉衍生物



其药理学可接受的酸或碱的加成盐、其立体化学异构体和其N-氧化物，其中：

X 是 CH_2 、 N-R^7 、S或O；

R^7 选自氢、烷基、Ar、Ar-烷基、烷基羰基、烷氧基羰基和一烷基氨基羰基和二(烷基)氨基羰基;

R^1 、 R^2 、 R^{14} 、 R^{15} 各自彼此独立地选自

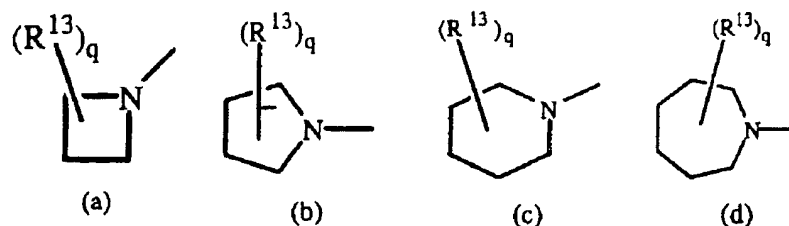
- 氢;

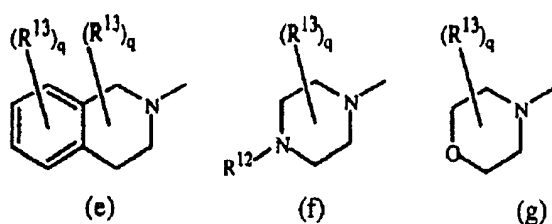
- 卤素;

- 选自下述的基团: 羟基、 $-\text{OSO}_2\text{H}$ 、 $-\text{OSO}_2\text{CH}_3$ 、烷氧基、烷氧基烷氧基、烷氧基烷氧基烷氧基、四氢呋喃基氧基、烷羰基氧基、烷氧基烷基羰基氧基、吡啶基羰基氧基、烷基羰基氧基烷氧基、烷氧基烷基羰基氧基烷氧基、烷氧基羰基氧基、链烯基氧基、链烯基羰基氧基和一烷基氨基烷氧基和二烷基氨基烷氧基, 以烷基氨基羰基氧基烷氧基和二(烷基)氨基羰基氧基烷氧基;

- 选自下述的基团: 氰基、 CN-OH 、 CN-氧基烷基 、烷基、烷氧基烷基、烷氧基烷氧基烷基、烷氧基烷氧基烷氧基烷基、烷基羰基烷基、烷基羰基氧基烷基、烷氧基羰基烷基、Ar-烷基、Ar-羰基烷基、Ar-氧基烷基、一或二(烷基)氨基烷基、一或二(烷基羰基)氨基烷基、一或二(烷基)氨基羰基-烷基、Het-烷基、甲酰基、烷基羰基、烷氧基羰基、烷氧基烷基-羰基、一或二(烷基)氨基羰基、Ar-羰基和Ar-氧羰基;

- $\text{N-R}^{10}\text{R}^{11}$, 其中 R^{10} 和 R^{11} 各自彼此独立地选自氢、烷基、Ar、吡啶基、Ar-烷基、吡咯烷基烷基、哌啶基烷基、高哌啶基烷基、哌嗪基烷基、吗啉基烷基、一或二(烷基)氨基烷基、烷基羰基、链烯基羰基、Ar-羰基、哌啶基羰基、烷氧基羰基、一或二(烷基)氨基羰基、一或二(Ar)氨基羰基、一或二(烷氧基羰基烷基)氨基羰基、吡咯烷基羰基、氨基亚氨基甲基、烷基氨基亚氨基甲基、N-苄基哌嗪基亚氨基甲基、烷基磺酰基和Ar-硫酰; 或 R^{10} 和 R^{11} 合起来与N形成选自下述的一价基团:





其中

R^{12} 选自氢、烷基、Ar、Ar-烷基、Ar-烯基、烷基羰基、烷氧基羰基、烷氧基烷基羰基和一或二(烷基)氨基羰基;

各个 R^{13} 彼此独立地选自烷基、氧代、Ar、Ar-烷基、Ar-烯基和烷氧基羰基;

q 是0-6的整数; -烷硫基;

- Ar和Het;

前提是 R^{14} 和 R^{15} 至少一个不是氢;

Ar 是苯基或萘基, 任选被一个或多个卤素、氰基、氧代、羟基、烷基、甲酰基、烷氧基或氨基取代;

Het 是杂环基, 选自Het¹、Het²和Het³;

Het¹ 是脂族单环杂环基, 选自吡咯烷基、二噁烷基、咪唑啉基、吡唑烷基、哌啶基、dioxyl、吗啉基、二噻烷基、硫吗啉基、哌嗪基和四氢呋喃基;

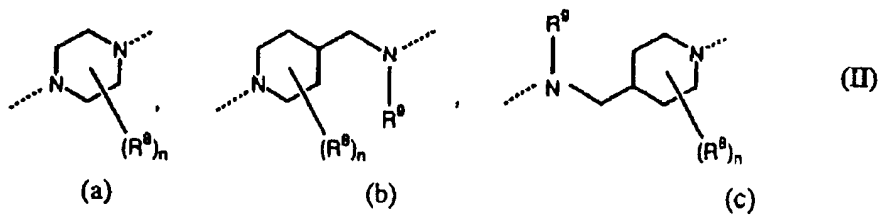
Het² 是半芳族单环杂环基, 选自2H-吡咯基、吡咯啉基、咪唑啉基和吡唑啉基;

Het³ 是芳族单环杂环基, 选自吡咯基、吡唑基、咪唑基、呋喃基、噻吩基、噁唑基、异噁唑基、噻唑基、异噻唑基、吡啶基、嘧啶基、吡嗪基、哒嗪基和三嗪基; 或芳族双环杂环基, 选自喹啉基、喹喔啉基、吲哚基、苯并咪唑基、苯并噁唑基、苯并异噁唑基、苯并噻唑基、苯并异噻唑基、苯并呋喃基和苯噻吩基; 其中各Het-基在碳或杂原子上任选可被卤素、羟基、烷氧基、烷基、Ar、Ar-烷基、甲酰基、烷基羰基或者吡啶基取代;

a和b 是不对称中心;

$(CH_2)_m$ 是m个碳原子的直链烃链, m是1-4的整数;

Pir 是根据式(IIa)、(IIb)或(IIc)任一项的基团



其任选被 n 个基团 R^8 取代，其中：

各个 R^8 彼此独立地选自羟基、氨基、硝基、氰基、卤素和烷基；

n 是0-5的整数；

R^9 选自氢、烷基和甲酰基；

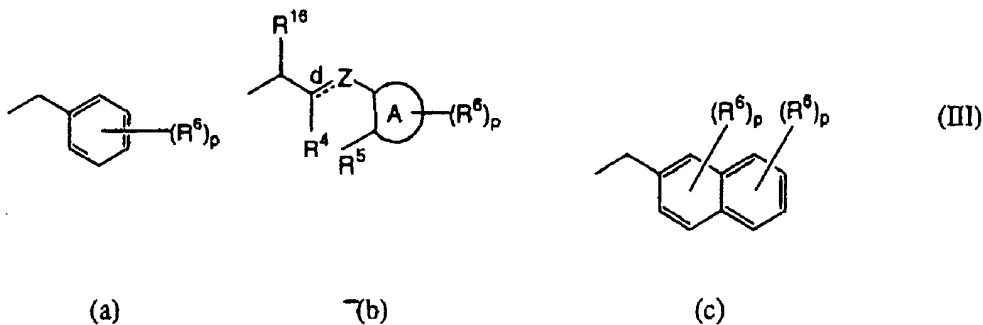
R^3 表示任选取代的芳族碳环系或杂环系，其具有任选被取代的并且部分或全部被氢化的1-6个碳原子长的烃链，所述环系经该烃链连接到Pir基团上，并且该烃链可含有一个或多个选自O、N和S的杂原子；

烷基 表示具有1-6个碳原子的直链或支化饱和烃基和具有3-6个碳原子的环状饱和烃基，任选被一个或多个卤素、氰基、氧代、羟基、甲酰基或氨基取代；和

烯基 表示具有一个或多个双键的直链或支化的不饱和烃基，任选被一个或多个卤素、氰基、氧代、羟基、甲酰基或氨基基团取代。

根据所用的环编号体系，基团 R^1 、 R^2 、 R^{14} 和 R^{15} 分别占据本发明异噁唑啉衍生物的三环片断的苯基部分的C8-、C7-、C9-和C6-位。

更特别地，本发明涉及根据式(I)的化合物，其药学可接受的酸或碱的加成盐、其立体化学异构体和其N-氧化物，其中 R^3 根据式(IIIa)、(IIIb)或(IIIc)任一项的基团，



其中：

d 是单键，同时 Z 是二价基团；选自 $-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{C}(=\text{O})-$ 、 $-\text{CH}$

(OH)-、-C(=N-OH)-、-CH(烷基)-、-O-、-S-、-S(=O)-、-NH-和-SH-; 或d是双键, 同时Z是式=CH-或=C(烷基)-的三价基团;

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

p 是0-6的整数;

R⁴和R⁵各自彼此独立地选自氢、烷基、Ar、联苯基、卤素和氰基;

或

R⁴和R⁵合起来形成选自下述基团的-R⁴-R⁵-二价基团: -CH₂-、=CH-、-CH₂-CH₂-、-CH=CH-、-O-、-NH-、=N-、-S-、-CH₂N(-烷基)-、-N(-烷基)CH₂-、-CH₂NH-、-NHCH₂-、-CH=N-、-N=CH-、-CH₂O-和-OCH₂-;

各个R⁶彼此独立地选自羟基、氨基、硝基、氰基、卤素、羧基、烷基、Ar、烷氧基、Ar-氧基、烷基羰氧基、烷氧基羰基、烷硫基、一和二(烷基)氨基、烷基羰基氨基、一和二(烷基)氨基羰基、一和二(烷基)氨基羰基氧基、一和二(烷基)氨基烷氧基;

或两个临近的R⁶基团可合起来形成选自下述的-R⁶-R⁶-二价基: -CH₂-CH₂-O-、-O-CH₂-CH₂-、-O-CH₂-C(=O)-、-C(=O)-CH₂-O-、-O-CH₂-O-、-CH₂-O-CH₂-、-O-CH₂-CH₂-O-、-CH=CH-CH=CH-、-CH=CH-CH=N-、-CH=CH-N=CH-、-CH=N-CH=CH-、-N=CH-CH=CH-、-CH₂-CH₂-CH₂-、-CH₂-CH₂-C(=O)-、-C(=O)-CH₂-CH₂-、-CH₂-C(=O)-CH₂-和-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-; 和

R¹⁶ 选自氢、烷基、Ar和Ar-烷基。

优选, 本发明涉及根据式(I)的化合物、其药学可接受的酸或碱的加成盐、其立体化学异构体和其N-氧化物, 其中X=O; m=1; Pir是根据式(IIa)的基团, 其中n=0; R³是根据式(IIIb)的基团, 其中d是双键, 同时Z是式=CH-的三价基, A是苯环, R⁴是氢或烷基, 和R⁵和R¹⁶各自是氢。

更优选, 本发明涉及根据式(I)的化合物、其药学可接受的酸或碱的加成盐、其立体化学异构体和其N-氧化物, 其中R¹、R²、R¹⁴和R¹⁵各自彼此独立地选自氢; 卤素; 氰基; 羟基; 烷氧基; 烷基羰基氧基; 烷氧基羰基氧基; 单烷基氨基羰基氧基烷氧基;

吗啉基烷基； $-NR^{10}R^{11}$ ，其中 R^{10} 和 R^{11} 各自彼此独立地选自氢、吡咯烷基烷基、一或二（烷基）氨基烷基、吡啶基、烷基羰基和苯基烷基；或 R^{10} 和 R^{11} 合起来形成基团（a），其中 R^{13} 是氧基或基团（f），其中 R^{12} 是氢和 $q=0$ ；前提是 R^{14} 和 R^{15} 至少一个不是氢。

更优选，本发明涉及根据式（I）的化合物、其药学可接受的酸或碱的加成盐、其立体化学异构体和其N-氧化物，其中 R^1 和 R^2 均为氢或甲氧基， R^{14} 和 R^{15} 各自彼此独立选自氢；卤素；氰基；羟基；烷氧基；烷基羰基氧基烷氧基；烷氧基烷基羰基氧基烷氧基；单烷基氨基羰基氧基烷氧基；吗啉基烷基； $-NR^{10}R^{11}$ ，其中 R^{10} 和 R^{11} 各自彼此独立地选自氢、吡咯烷基烷基、一或二（烷基）氨基烷基、吡啶基、烷基羰基和苯基烷基；或 R^{10} 和 R^{11} 合起来形成基团（a），其中 R^{13} 是氧基或基团（f），其中 R^{12} 是氢和 $q=0$ ；前提是 R^{14} 和 R^{15} 至少一个不是氢。

在本申请书的范围中，烷基指有1-6个碳原子的直链或支链饱和烃基，例如甲基、乙基、丙基、丁基、1-甲基丙基、1,1-二甲基乙基、戊基、己基；或烷基指有3-6个碳原子的环状饱和烃基，例如环丙基、甲基环丙基、环丁基、环戊基和环己基。烷基的定义还包括被一个或多个卤素、氰基、氧代、羟基、甲酰基或氨基基团取代的烷基，例如羟烷基，特别是羟甲基和羟乙基；和多卤代烷基，特别是二氟甲基和三氟甲基。

在本申请中，烯基表示具有一个或多个双键的直链或支化不饱和烃基，例如乙烯基、1-丙烯基、2-丙烯基和1,3-丁二烯基。烯基的定义还包括被一个或多个卤素、氰基、氧代、羟基、甲酰基或氨基基团取代的烯基，例如羟基乙烯基。

在本申请书中，Ar是苯基或萘基，其任选被一个或多个卤素、氰基、氧代、羟基、烷基、甲酰基、烷氧基或氨基基团取代，如3-氟-苯基或3-氟-萘基。

在本申请中，卤素一般指氟、氯、溴和碘。

药学可接受的盐的定义包括根据式（I）的化合物能够形成的、治疗活性的、无毒的酸加成盐。所述的盐可通过用适合的酸处理根据式（I）的碱形式的化合物得到，所述的酸例如是无机酸，如氢卤酸，特别是盐酸、氢溴酸，硫酸，硝酸和磷酸；有机酸，例如乙酸、乙醇酸、丙酸、乳酸、丙酮酸、草酸、丙二酸；琥珀酸、马来酸、富马酸、苹

果酸、酒石酸、柠檬酸、甲磺酸、乙磺酸、苯磺酸、对甲苯磺酸、环拉酸、水杨酸、对氨基水杨酸和扑酸。

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

相反，通过用适当的碱或酸处理，所述盐形式可转化为游离形式。

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

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

上文所用的术语“立体化学异构体”指式 (I) 化合物可具有的所有可能的异构形式。除非另作说明或指出，化合物的化学表达式均指所有可能的立体化学异构体的混合物，所述混合物含有基本分子结构的所有非对映体和对映异构体。更特别是，立体性中心可具有R-或S-构型；二价环状（部分地）饱和基团上的取代基可具有顺式构型或反式构型。包含双键的化合物可在所述双键上具有E-Z-立体化学构型。式 (I) 化合物的立体化学异构体显然包含在本发明的范围内。

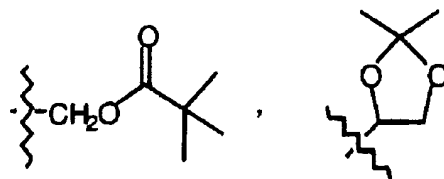
根据CAS命名法，当分子中存在两个公知的绝对构型的立体性中心时，用R和S符号标识（基于Cahn-Ingold-Prelog顺序规则）最小编号的手性中心（参考中心）。第二个立体性中心的构型用相对的描述符[R*,R*]或[R*,S*]表示，其中R*始终确定为参考中心，而[R*,S*]指手性不同的中心。例如，如果分子中最低编号的手性中心具有S构型且第二中心为R构型，立体描述符号用S-[R*,S*]表示。例如，如果分子中最低编号的手性中心具有S构型且第二中心为R构型，立体描述符号用S-[R*,S*]表示。如果采用“ α ”和“ β ”：在具有最低环数的环体系中的不对称碳原子上最高优先级取代基的位置始终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

高优先级取代基的位置而言，如果它在由该环体系取定的平均平面的相同一侧就称为“ β ”，如果在由该环体系确定的平均平面的另一侧就称为“ β' ”。

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

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

根据本发明的药物活性化合物的前药形式通常为根据式 (I) 化合物、其药物可接受酸或碱的加成盐、其立体化学异构体以及其带有酯化的或酰胺化的酸基的N-氧化物形式。这种酯化的酸基包括式- $COOR^x$ ，其中 R^x 是 C_{1-6} 烷基、苯基、苄基或下述基团之一：



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

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

用下文所述方法制备的式 (I) 化合物可合成对映异构体的外消旋混合物形式，可根据现有技术公知的拆分方法互相分离。式 (I) 的外消旋化合物可通过与合适的手性酸反应转化为性赢得非对映盐形式。所述的非对映盐形式随后例如通过选择性结晶或分级结晶分离，用碱

处理释放出对映异构体。一种分离式 (I) 化合物对映异构体的可替换方法涉及采用手性固定相的液相色谱法。所述纯立体化学异构体还可衍生自适合原材料的相应的纯立体异构化学异构体, 条件是该反应立体选择性地发生。如果需要特定的立体异构体, 优选所述化合物通过立体有择的制备方法合成。这些方法有利地采用对映异构纯的原料。

根据本发明的化合物, 特别是式 (I) 化合物、其药学可接受的酸或碱加成盐、其立体化学异构体和N-氧化物形式, 已令人惊奇地显示出具有选择性5-羟基色胺 (5-HT) 再摄取抑制剂活性并结合了另外的 α_2 -肾上腺素能受体拮抗剂活性结合, 表现出强抗抑郁活性和/或抗焦虑活性和/或治疗精神病活性和/或体重控制活性, 同时没有镇静作用。此外, 鉴于根据本发明的化合物选择性的5-羟基色胺 (5-HT) 再摄取抑制剂以及 α_2 -肾上腺素能受体拮抗剂活性, 它们还适用于治疗和/或预防这样的疾病, 其中所述活性的任意单独一种或结合起来被用于所述疾病的治疗。特别是, 根据本发明的化合物可适用于治疗和/或预防如下的疾病:

- 中枢神经系统病症, 包括:

- 情绪异常, 具体包括主要抑郁性病变、具有或不具有一下特征的抑郁症: 精神病、紧张症、忧郁症、产后发作的非典型症状, 以及在反复发作的情况下, 具有或不具有季节性特性、精神抑郁的病症、双极化I型病症、双极化II病症、循环性精神病、周期性的短暂抑郁症、混合的情感性精神病、未具体指明特征的两极化病症、由于一般医学病症引起的情绪异常、药物诱发的情绪异常、未具体指明特征的情绪异常、季节性情感性精神病以及月经前烦躁症。

- 焦虑症, 包括恐慌症、空室恐怖症、未出现空室恐怖症的恐怖症、没有恐慌症病史的空室恐怖症、特异性恐怖症、社交恐怖症、强迫观念-强迫性为症、创伤后紧张症、急性紧张症、普遍化焦虑症、一般医学病症引起的焦虑症、药物诱发的焦虑症以及未具体指明特征的焦虑症。

- 与抑郁和/或焦虑有关的紧张症, 包括急性应激反应、调节障碍 (短暂抑郁性反应、长期抑郁性反应、混合的焦虑和抑郁反应、具有显著的其它情绪障碍的调节紊乱、具有显著的行为障碍的调节紊乱、具有情绪与行为混和障碍的调节紊乱、具有其它具体的显著症状的调

节紊乱) 以及对于严重压力的其它反应。

●痴呆症、健忘症以及未具体指明特征的认知障碍，特别是由于退化性病变、损伤、创伤、感染、血管病变、毒素、缺氧、维生素缺乏或内分泌紊乱引起的痴呆症，或由于酒精或维生素B1缺乏等其它原因引起的健忘症，由于单纯疱疹性脑炎和其它边缘性脑炎引起的双侧颞叶损伤，缺氧/低血糖/严重惊厥和手术后继发的神经元损害，退化性病变，血管病变或第III脑室周边的病变。

●由于其它医学病症导致的认知力受损引起的认知紊乱。

●人格异常，包括妄想狂的人格异常、精神分裂样人格异常、分裂模式型人格异常、拒绝社交型人格异常、边缘型人格异常、演员型人格异常、自恋型人格异常、回避型人格异常、依赖型人格异常、强迫型人格异常和未另外具体指明的人格异常。

●各种原因引起的情感分裂症，包括躁狂型、抑郁型、混和型情感分裂症；妄想狂型、无组织型、紧张型、无差别型和残余型精神分裂症；精神分裂症、情感分裂症、妄想症、暂时性精神病、共通型精神病、药物诱发型精神病以及未另外说明的精神病。

●运动不能症、运动不能-僵直症候群、运动障碍和药物诱发型帕金森氏症、图雷特综合征及其症状、震颤、舞蹈病、肌阵挛、抽搐以及肌紧张不足。

●注意力缺乏/多动症 (ADHD)。

●帕金森氏症、药物诱发的帕金森氏症候群、脑炎后发生的帕金森氏症候群、渐进性核上瘫痪症、多重系统萎缩症、脑皮质基底变性症、帕金森氏症候群-ALS痴呆综合症，以及基底神经节钙化症。

●早老性痴呆症，包括早发性和晚发性，具有情绪抑郁。

●痴呆症和心智迟钝的行为障碍和举止异常，包括不安和激动。

●锥体外束运动异常。

●唐氏综合征 (Down's)。

●静坐不能。

●摄食异常，包括神经性厌食、非典型性的神经性厌食、神经性贪食症、非典型性的精神性贪食症、与其他心理障碍有关的过度摄食，以及非特异性摄食异常。

●与AIDS有关的痴呆。

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

●神经变性疾病，包括阿尔茨海默氏病、亨廷顿氏舞蹈病、克罗伊茨费尔特-雅各布病、皮克氏病、诸如多发性硬化和ALS的髓鞘脱失症，其他神经病变与神经痛、多发性硬化、肌肉萎缩性侧索硬化、中风以及头部创伤。

●成瘾病变，包括：

●具有或不具有生理依赖性的药物依赖或滥用，特别是所述药物为酒精、安非他命、安非他命类似物质、咖啡因、大麻、柯卡因、致幻物、吸入剂、尼古丁、类鸦片、苯环哌啶、苯环哌啶类似物质、镇静性安眠药、苯并二丫庚因和/或其他物质，特别适于上述药物的戒除治疗和戒除酒精精神错乱的治疗。

●尤其是由酒精、安非他命、咖啡因、大麻、柯卡因、致幻物、吸入剂、尼古丁、类鸦片、苯环哌啶、镇静剂、安眠药、抗焦虑药和其他物质诱发的情绪异常。

●特别由酒精、安非他命、咖啡因、大麻、柯卡因、致幻物、吸入剂、尼古丁、类鸦片、苯环哌啶、镇静剂、安眠药、抗焦虑药和其他物质诱发的焦虑症，以及出现焦虑的适应不良症。

●戒烟。

●体重控制，包括肥胖症

●睡眠异常与障碍，包括：

●睡眠障碍和/或深度睡眠作为主要睡眠异常，与另一种心智异常相关的睡眠异常，由一般医学病症引起的睡眠异常，以及药物诱发的睡眠异常。

●昼夜节律紊乱。

●提高睡眠质量。

●性功能障碍，包括性欲异常、性兴奋异常、性高潮异常、性疼痛、因一般医学病症引起的性功能障碍、药物诱发的性功能障碍，以及未

另外指明的性功能障碍。

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

本发明还涉及治疗和/或预防疾病的方法,其中所述活性(选择性5-羟基色胺(5-HT)再摄取抑制剂和 α 2-肾上腺素能受体拮抗剂活性)的任何一种单独地或所述活性结合在一起可用于治疗,特别用于治疗 and/或预防忧郁症、焦虑症、运动障碍、精神病、帕金森氏症和体重紊乱,该方法包括给需要这种给药的人有效量的根据本发明的化合物,特别是式(1)化合物、其药学可接受的酸或碱的加成盐、其立体化学的异构体、其N-氧化物以及其前药。

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

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

生理盐水、葡萄糖溶液或生理盐水与葡萄糖溶液的混合物。也可以制备可注射的悬浮液，在这种情况下可使用合适的液体载体、悬浮剂等。还包括在临使用前才转化成液体剂型的固体剂型。在适于经皮肤给药的组合物中，载体任选包括渗透增强剂和/或合适的润湿剂，任选与少量任何性质的合适添加剂结合，所述添加剂不会对皮肤产生显著的不良反应。所述添加剂可促进对皮肤的给药和/或可有助于制备所需组合物。这些组合物可以各种方式给药，例如透皮贴片、定点贴剂、软膏。

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

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

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

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

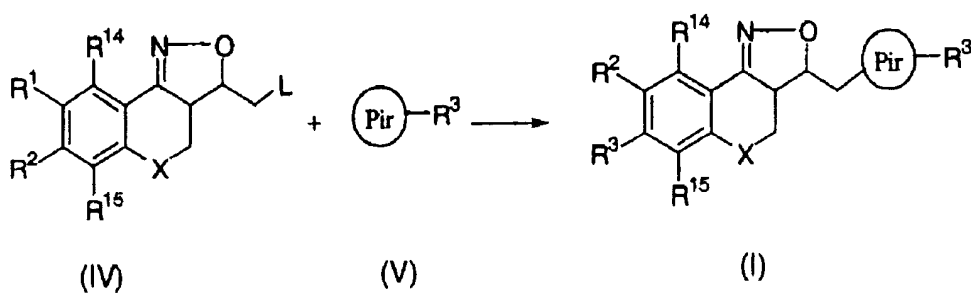
另外，本发明涉及根据本发明的化合物在生产药剂中的用途，所述药剂用于治疗 and/或预防忧郁症、焦虑症、运动障碍、精神病、帕金森氏症和体重紊乱，所述治疗包括将本发明的化合物和一种或多种选自抗抑郁药、抗焦虑药、抗精神病药和抗帕金森氏症药物的其它化合物同时或顺序给药。

本发明还涉及一种生产药物组合物的方法，包括将根据本发明的化合物、特别式 (I) 化合物、其药学可接受的酸或碱的加成盐、其立体化学异构体及其N-氧化物以及其前药、或其任何亚组与选自抗抑郁药、抗焦虑药、抗精神病药和抗帕金森氏症药物的化合物以及药学可接受的载体混合。

体外受体与神经递质传送物的结合和信号传递研究可用于评价本发明化合物的 α 2-肾上腺素能受体拮抗剂活性和5-羟色胺 (5-HT) 再摄取抑制剂活性。可分别用体外 α 2-肾上腺素能受体和5-羟色胺传送物占有度作为中枢渗透和抑制 α 2-肾上腺素能受体和5-羟色胺传送物的效力的指标。作为体内 α 2-肾上腺素能受体拮抗剂的指标，可采用在老鼠静脉注射medetomidine前，皮下注射或口服本发明化合物，然后观察老鼠的恢复反射的逆转 (medetomidine试验)。作为5-羟色胺 (5-HT) 再摄取抑制剂活性的指标，可采用在老鼠皮下注射对氯安非他命前，皮下注射或口服本发明化合物后，观察老鼠的头部抽搐和兴奋的抑制作用 (pCA试验)。

本发明化合物通常可由每一步都是本领域普通技术人员公知的连续步骤制备。

具体而言，根据下述反应，可通过与闭环氨 (诸如取代的哌嗪或哌啶) 的亲核取代反应制备式 (I) 化合物：

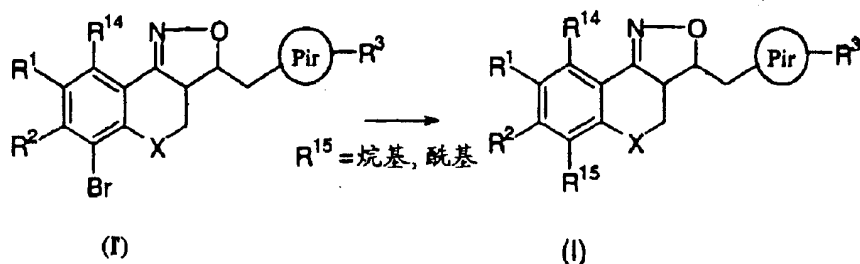


其中，所有可变基团定义与式 (I) 相同，L 是任何适合的离去基团，诸如例如是卤素，特别是氯、溴或碘，或是磺酰氧基或4-甲基磺酰氧基。

式 (I) 化合物中，取代基 R^{14} 和 R^{15} 可用本领域公知的方法改变或相互转换，诸如通过脱甲基反应、酰化、酯化、金属化后亲电取代、氨基化、酰胺化等。

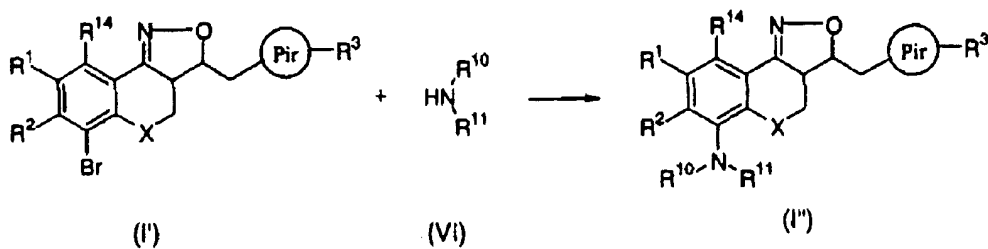
例如， R^{14} 和/或 R^{15} 是烷基或酰基基团的式 (I) 化合物可从其中 R^{14}

和/或 R^{15} 是卤原子、特别是溴原子的式(I')化合物制备,反应使用金属化试剂,诸如锂、丁基锂等,在惰性气氛下,在例如四氢呋喃的惰性溶剂中进行,然后,使用相应的亲电试剂(诸如在下述反应流程中例举的碘甲烷或碳酸乙酯)转化成烷基或酰基衍生物,其中将 R^{15} 引入到分子的C6-位。



不言而喻的是,相同的反应和反应条件可用于将所述基团作为 R^{14} 引入C9-位,或在相同的反应中引入C6-位和C9-位。在式(I')中,所有可变基团如式(I)中的定义。

例如, R^{14} 或 R^{15} 是氨基(包括例如吗啉、取代的吡啶或取代的哌嗪)的式(I)化合物还可以通过钯偶合反应从其中 R^{14} 和 R^{15} 至少一个是卤原子、特别是溴或碘原子的式(I')化合物制备。该本领域已知的反应使用氮化的式(VI)化合物在钯催化剂存在下在式(I')化合物上进行,所述钯催化剂例如是Pd(2+)乙酸盐、Pd(PPh₃)₄或Pd₂(dba)₃,反应在碱(例如K₂CO₃、Na₂CO₃、CsCO₃或叔丁醇钾)、膦(诸如PPh₃、PBU₃或2,2'-二-二苯基膦-[1,1']联萘存在下在惰性气氛下在适合的脱氧溶剂(如甲苯、二噁烷、水、醇、四氢呋喃或其混合物)中进行,通常温度在50-100摄氏度之间,例如根据下述反应。

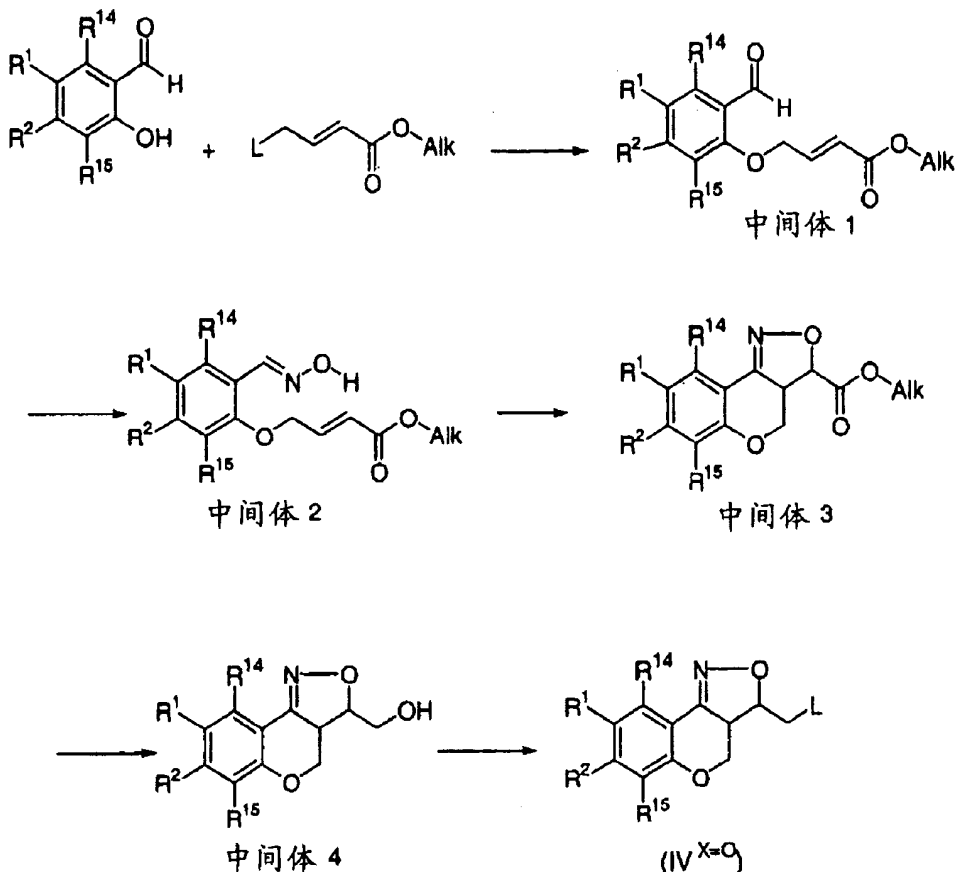


不言而喻的是,相同的反应和反应条件可用于将所述基团作为 R^{14} 引入C9-位,或在相同的反应中引入C6-位和C9-位。在式(I')、(II')

和 (VI) 中, 所有可变基团如式 (I) 中的定义。

原料和一些中间体化合物是市售的, 或可以根据本领域通常已知的常规反应方法制备。

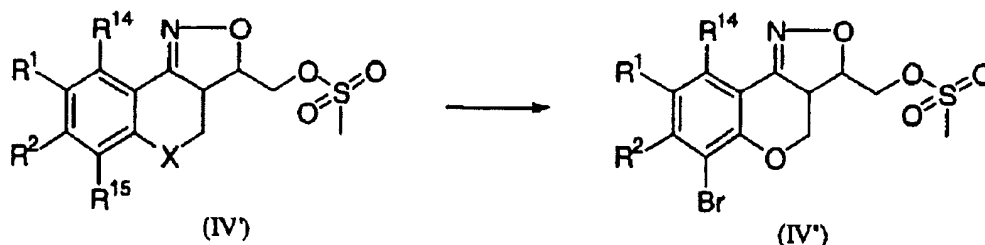
例如, 其中 $X = O$ 的式 (IV) 中间体化合物可根据下述反应流程制备。



中间体1在-10摄氏度至0摄氏度的温度范围下用本领域公知技术转化为肟, 例如用盐酸羟胺在适合的碱(如AcONa、NaHCO₃或吡啶)存在下在反应惰性溶剂(例如乙醇)中反应。中间体2氧化成其肟氧化物, 然后就地分子内环加成, 得到中间体3。该氧化可用次氯酸钠溶液在三乙胺存在下在惰性溶剂(诸如二氯甲烷)中在室温下进行。氧化还用氯胺-T水合物(N-氯-4-甲基苯磺酰胺, 钠盐)进行, 在溶剂(诸如回流的乙醇)中搅拌和加热。在该步骤形成两个立体异构体。在合适的还原剂(例如硼氢化钠)存在下, 在合适的溶剂(例如水、乙醇、四氢呋喃或其混合物)中, 通常在室温下还原中间体化合物3的羰基, 形成中间体化合物4, 用标准技术可将中间体化合物4转化为式(IV^{X=O})

中间体化合物。因此，在碱（如三乙胺）存在下，在反应惰性溶剂（例如二氯甲烷）中，在0摄氏度和室温之间的反应温度范围，与甲磺酰氯或4-甲基苯磺酰氯的反应，得到相应的式（IV^{X=O}）磺酰氧基衍生物中间体，其中L=SO₃CH₃或SO₃C₆H₄-CH₃。相应的卤代衍生物还可以例如用三苯基膦在四氯甲烷存在下在反应惰性溶剂（如四氢呋喃）中处理式（IV^{X=O}）中间体，搅拌并回流所述混合物制备。

在根据前述反应流程制备的式（IV）中间体化合物中，R¹⁴和R¹⁵的至少一个可以是卤原子。但是，卤原子还可用芳族溴化反应引入，如下述针对R¹⁵举例说明的反应流程。

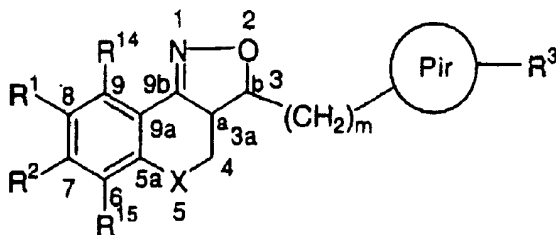


该溴化可用任何溴化剂（诸如溴或N-溴代丁二酰亚胺）在合适的溶剂（诸如二氯甲烷、二噁烷或乙腈）中任选有碱（诸如NaHCO₃、Na₂CO₃、三乙胺或吡啶）存在下进行。不言自明的是，相同的反应和反应条件可用于将溴代作为R¹⁴引入C9-位，或在相同的反应中引入C6-位和C9-位。在式（IV'）和（IV''）中，所有变量如式（I）中的定义。

以下实施例用于说明本发明而不是将本发明限制在其中。

实验方法部分

在本申请中所用的式（I）化合物的碳环编号体系如下所示：



对于一些化合物，其中的立体异构碳原子的绝对立体构型没有在实验上确定。在这些情况下，首先分离的立体异构体被指定为“A”，

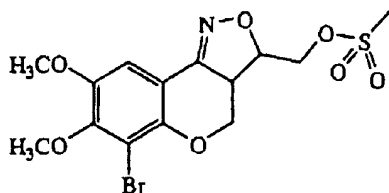
其次分离的被指定为“B”，而不进一步涉及实际的立体构型。但是，所述的“A”和“B”异构形式可由本领域技术人员用诸如X射线衍射的本领域已知方法明确地检定。在式(I)中的立体中心a和b分别具有环编号3a和3。

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

A. 中间体化合物的制备

实施例A.1

制备中间体化合物7



a) 将4-溴-2-丁烯酸甲酯(0.1647摩尔)在DMF(50毫升)中的溶液滴加到2-羟基-4,5-二甲氧基苯甲醛(0.0823摩尔)和 K_2CO_3 (0.1647摩尔)在DMF(200毫升)中的混合物中。反应混合物在室温下搅拌2小时,过滤,蒸干滤液。残余物用10%NaOH水溶液洗涤,然后用 CH_2Cl_2 萃取。干燥分离的有机层(硫酸钠),过滤,蒸发溶剂。残余物用乙醚洗涤,然后干燥。产量:20克中间体化合物1(87%)。

b) 羟胺(0.045摩尔)加入到中间体化合物1(0.041摩尔)在乙醇(150毫升)中的溶液中。加入吡啶(57毫升)。反应混合物在室温下搅拌2小时,然后倾入水中,用浓HCl酸化。混合物用 CH_2Cl_2 萃取。干燥分离的有机层(硫酸钠),过滤,蒸发溶剂。产量:11.7克(96%、粗产量)。样品(2克)用高效液相色谱在硅胶上提纯(洗脱液: CH_2Cl_2/CH_3OH 95/5)。收集纯级分,蒸发溶剂。残余物用乙醚洗涤,然后干燥。产量:0.9克中间体化合物2。

c) 5%(130毫升)的NaOCl滴加到中间体化合物2(0.037摩尔)和 Et_3N (1毫升)在 CH_2Cl_2 (220毫升)中的混合物中。反应混合物在室温下搅拌4小时,然后用水洗涤,干燥(硫酸钠),过滤,然后蒸发滤液。残余物用短的空心管柱色谱在硅胶上提纯(洗脱液: $CH_2Cl_2/丙$

酮100/0和95/5)。收集需要的级分，蒸发溶剂。产量：5.8克(54%，不经进一步提纯用于下一反应步骤)。样品(2克)从EtOAc重结晶。滤出沉淀然后干燥。产量：1.7克中间体化合物3。

d) NaBH_4 (0.043摩尔)分批加入到中间体化合物3 (0.017摩尔)在THF (50毫升)和 H_2O (5毫升)中的溶液中，搅拌然后在冰浴上冷却。得到的反应混合物在室温下搅拌2小时。加入丙酮，同时搅拌30分钟。反应混合物用水洗涤，用 CH_2Cl_2 萃取。干燥分离的有机层用盐水洗涤，干燥(硫酸钠)，过滤，蒸发溶剂。残余物用短的空心管柱色谱在硅胶上提纯(洗脱液： $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$ 95/5)，然后用高效液相色谱在硅胶上提纯(洗脱液： $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$ 98/2)。收集纯级分，蒸发溶剂。样品(1.8克)是用乙醚处理，然后干燥。产量：1.2克中间体化合物4 (59%)。

e) Et_3N (0.016摩尔)加入到中间体化合物4(根据A3制备)(0.0109摩尔)在 CH_2Cl_2 (60毫升)中的溶液中。混合物在冰浴中冷却。加入甲磺酰氯(0.012摩尔)，然后搅拌得到的反应混合物30分钟。然后，用水洗涤混合物，干燥(硫酸钠)，过滤，蒸发溶剂。产量：3.5克中间体化合物5 (82%)。

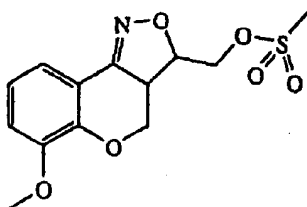
f) 分离中间体化合物5 (200克，0.58摩尔)得到其对映异构体用手性柱色谱在柱LC110-2上进行，使用固定相CHIRALPAK-AD (2000克，装填压力：45bar，检测器区域：2.56，波长：240nm，温度：30摄氏度；注入溶液：200克在8.4 L CH_3CN 中；然后加入19.6 L 甲醇(+2%乙醇)；注入-体积：700毫升；洗脱液： $\text{CH}_3\text{OH}/\text{CH}_3\text{CN}$ 70/30 v/v)。收集两个产品级分，然后蒸发其溶剂。产量：95克中间体化合物6。

g) 向Parr压力容器中的中间体化合物6(甲磺酸7,8-二甲氧基-3a,4-二氢-3H-苯并吡喃并[4,3-c]异噁唑-3-基甲基酯的B-对映异构体)(5克，0.01456摩尔)和 NaHCO_3 (1.22克，0.0146摩尔)在 CH_2Cl_2 (100毫升)中的混合物中滴加 Br_2 (2.24毫升，0.043摩尔)。得到的反应混合物在50摄氏度搅拌2小时，然后在室温下搅拌过夜。粗反应物用水(含有硫代硫酸钠)洗涤，然后用饱和的 NaHCO_3 溶液洗涤，用 CH_2Cl_2 萃取。干燥分离的有机层(硫酸钠)，过滤，蒸发至干燥。残余物用空心管柱色谱法提纯(洗脱液：庚烷： AcOEt 3/2， CH_2Cl_2 以及 CH_2Cl_2 ：丙酮95/5，90/10)。收集纯级分，蒸发溶剂。产量：4.32克(70%)甲磺酸6-溴-

7,8-二甲氧基-3a,4-二氢-3H-苯并吡喃并[4,3-c]异噁唑-3-基甲基酯的B对映异构体（中间体化合物7）。

实施例A.2

制备中间体化合物12



a) 向2-羟基-3-甲氧基-苯甲醛（20克，0.1314摩尔）在DMF（167毫升）中的溶液加入 K_2CO_3 （36.33g，0.2628摩尔）和4-溴-2-丁烯酸甲酯（33.94毫升，0.1972摩尔）。反应混合物在室温下搅拌4小时，过滤，蒸干滤液。残余物是水洗涤，然后用AcOEt萃取。干燥分离的有机层（硫酸钠），过滤，蒸发溶剂。残余物用空心管柱色谱提纯（洗脱液： CH_2Cl_2 和 CH_2Cl_2 : MeOH 96/4）。收集纯级分，蒸发溶剂。残余物从二异丙醚结晶，然后干燥。产量：30.36克（87%）4-（2-甲酰基-6-甲氧基苯氧基）-丁-2-烯酸乙酯（中间体化合物8）。

b) 将AcONa（4.85克，0.059摩尔）和羟胺（3.32克，0.047摩尔）加入到中间体化合物8（10.41克，0.039摩尔）在乙醇（520毫升）中的溶液中，在-20摄氏度冷却。得到的反应混合物在-10至0摄氏度的温度搅拌3小时。混合物用10%柠檬酸溶液处理，然后用AcOEt萃取。蒸发分离的有机层，残余物用盐水洗涤，然后用AcOEt再次萃取。干燥分离的有机层（硫酸钠），过滤，蒸发溶剂。产量：16.98克（定量的，不经进一步提纯用于下一步反应）4-[2-(肟基-甲基)-6-甲氧基-苯氧基]-丁-2-烯酸乙酯（中间体化合物9）。

c) 5%（134.26毫升，0.07878摩尔）的NaOCl滴加到中间体化合物9（0.039摩尔）在 CH_2Cl_2 （593毫升）中的溶液中，搅拌并在冰浴上冷却。混合物在室温搅拌2小时，然后用冰浴再次冷却。滴加 Et_3N （8.23毫升，0.059摩尔），得到的反应混合物在室温再搅拌2小时。粗反应用水和盐水洗涤，然后萃取。干燥分离的有机层（硫酸钠），过滤，蒸发滤液。残余物用空心管柱色谱在硅胶上提纯（洗脱液： CH_2Cl_2 /丙酮

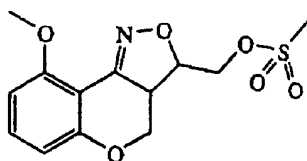
100/0和96/4, 90/10)。收集需要的级分, 蒸发溶剂。产量: 7.91克(73%, 不经进一步提纯用于下一反应步骤) 6-甲氧基-3a,4-二氢-3H-苯并吡喃并[4,3-c]异噁唑-3-羧酸乙酯(中间体化合物10)。

d) NaBH_4 (1.86g, 0.048摩尔) 分批加入到中间体化合物10 (5.36g, 0.019摩尔) 在THF (140毫升) 和 H_2O (14毫升) 中的溶液中, 搅拌并在冰浴上冷却。得到的反应混合物在室温下搅拌2小时。冷却的粗反应物小心地用10% NH_4Cl 溶液处理, 在真空下浓缩。混合物用AcOEt萃取。干燥分离的有机层(硫酸钠), 过滤, 蒸发溶剂。产量: 4.36克(95%, 不经进一步提纯用于下一反应步骤) (6-甲氧基-3a,4-二氢-3H-苯并吡喃并[4,3-c]异噁唑-3-基)-甲醇(中间体化合物11)。

e) Et_3N (5.2毫升, 0.037摩尔) 加入到中间体化合物11 (4.36克, 0.018摩尔) 在 CH_2Cl_2 (130毫升) 中的溶液中。混合物用冰浴冷却。加入甲磺酰氯(0.012摩尔), 得到的反应混合物搅拌2小时。然后, 混合物用水洗涤, 干燥(硫酸钠), 过滤, 蒸发溶剂。用残余物重复反应以便耗尽原料(用1当量甲磺酰氯和1.5当量 Et_3N)。在进一步反应2小时后, 混合物用水洗涤, 干燥(硫酸钠), 过滤, 蒸发溶剂。产量: 6.39克(定量的, 不经进一步提纯用于下一反应步骤) 甲磺酸6-甲氧基-3a,4-二氢-3H-苯并吡喃并[4,3-c]异噁唑-3-基甲酯(中间体化合物12)。

实施例A.3

制备中间体化合物13

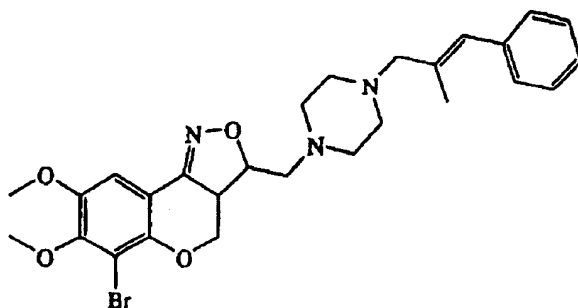


在与实施例A.2相同的条件下, 用2-羟基-6-甲氧基-苯甲醛作为原料化合物, 制备中间体化合物13。

B. 制备最终化合物

实施例B.1

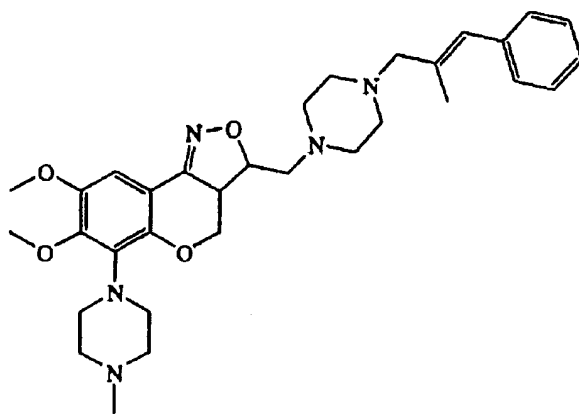
制备最终化合物1



中间体化合物7(根据实施例A.1制备)(4.32克, 0.01摩尔)、(E) 1-(2-甲基-3-苯基-2-丙烯基)哌嗪(3.32克, 0.015摩尔), KI(1.7克, 0.01摩尔)和 K_2CO_3 (1.41克, 0.01摩尔)在MIK(35毫升)中的混合物回流搅拌24小时。粗反应混合物用水洗涤, 然后用AcOEt萃取。干燥分离的有机层(硫酸钠), 过滤, 蒸发溶剂。残余物用空心管柱色谱法提纯(洗脱液: CH_2Cl_2 : 丙酮90/10, 85/15)。收集纯级分, 蒸发溶剂。产量: 4.64克(83%) 6-溴-7,8-二甲氧基-3-[4-(2-甲基-3-苯基-烯丙基)-哌嗪-1-基甲基]-3a,4-二氢-3H-苯并吡喃并[4,3-c]异噁唑(最终化合物1)。

实施例B. 2

制备最终化合物2

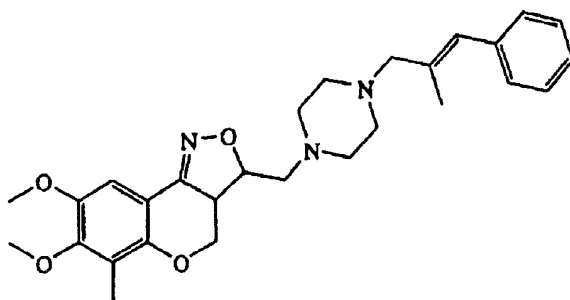


最终化合物1(0.2克, 0.368毫摩尔)、N-甲基哌嗪(0.49毫升, 4.4毫摩尔)、 Et_3N (0.103毫升, 0.73毫摩尔)和二甲亚砜(2.5毫升)的混合物在100摄氏度搅拌3天。粗反应混合物用水洗涤, 然后用AcOEt萃取。干燥分离的有机层(硫酸钠), 过滤, 蒸发溶剂。残余物在真空下用二氧化硅柱体(5克)的分离用填充柱在歧管中提纯, 洗脱液: CH_2Cl_2 : MeOH 100/099/1, 96/4。收集纯级分, 蒸发溶剂。产量: 22毫克(10%) 7,8-二甲氧基-3-[4-(2-甲基-3-苯基-烯丙基)-哌嗪-1-基甲

基]6-(4-甲基-1-基)-3a,4-二氢-3H-苯并吡喃并[4,3-c]异噁唑(最终化合物2)。

实施例B.3

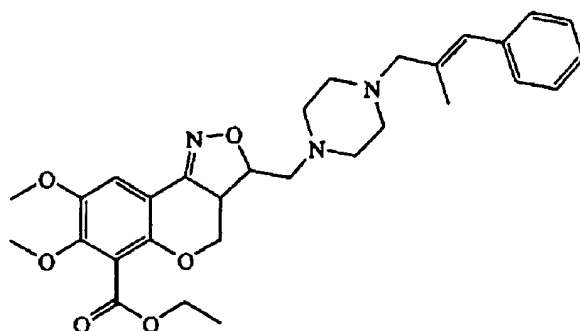
制备最终化合物3



向冷却到-78摄氏度的最终化合物1(0.5克, 0.92毫摩尔)在THF(25毫升)中的溶液中,在N₂气氛下,滴加2.5 M的正丁基锂在己烷(0.66毫升, 1.6毫摩尔)中的溶液,混合物在-78摄氏度搅拌1小时。然后,加入甲基碘(0.3毫升, 4.6毫摩尔),搅拌得到的反应混合物并用1.5小时温热至室温。粗反应用10% NH₄Cl溶液洗涤,用AcOEt萃取。干燥分离的有机层(硫酸钠),过滤,蒸发溶剂。残余物首先用空心管柱色谱提纯(洗脱液: CH₂Cl₂: MeOH 99/1, 98/2, 96/4),然后,在歧管中在真空下用二氧化硅柱体(10克)的分离用填充柱提纯(洗脱液: CH₂Cl₂: 丙酮100/0, 90/10, 100/0和CH₂Cl₂: MeOH 99/1, 98/2, 96/4)。收集纯级分,蒸发溶剂。产量: 0.24克(58%)7,8-二甲氧基-6-甲基-3-[4-(2-甲基-3-苯基-烯丙基)-哌嗪-3-基甲基]-3a,4-二氢-3H-苯并吡喃并[4,3-c]异噁唑(最终化合物3)。

实施例B.4

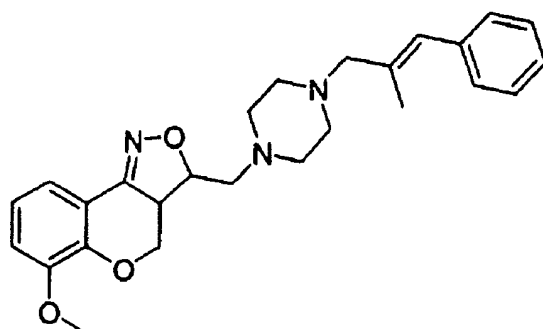
制备最终化合物4



向冷却到-78摄氏度的最终化合物1(0.6克, 1.1毫摩尔)在THF(25毫升)中的溶液中, 在N₂气氛下, 滴加2.5 M的正丁基锂在己烷(0.66毫升, 1.6毫摩尔)中的溶液, 混合物在-78摄氏度搅拌1小时。然后, 加入碳酸二乙酯(0.68毫升, 5.5毫摩尔), 搅拌得到的反应混合物并用2小时温热至室温。粗反应物用10% NH₄Cl溶液洗涤, 用AcOEt萃取。干燥分离的有机层(硫酸钠), 过滤, 蒸发溶剂。残余物首先用空心管柱色谱提纯(洗脱液: CH₂Cl₂: 丙酮90: 10, CH₂Cl₂: MeOH 98/2, 96/4), 然后用HPLC提纯(洗脱液: AcOEt)。收集纯级分, 蒸发溶剂。产量: 52毫克(8%) 7,8-二甲氧基-3-[4-(2-甲基-4-苯基-烯丙基)-哌嗪-4-基甲基]-3a,4-二氢-3H-苯并吡喃并[4,3-c]异噁唑-6-羧酸乙酯(最终化合物4)。

实施例B. 5

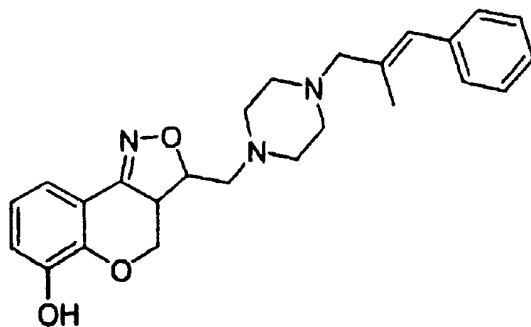
制备最终化合物6



中间体化合物12(根据实施例A.1制备)(0.018摩尔)、(E)1-(2-甲基-3-苯基-2-丙烯基)哌嗪(6.02克, 0.027摩尔), KI(3g, 0.018摩尔)和K₂CO₃(2.49克, 0.018摩尔)在MIK(90毫升)中的混合物回流搅拌24小时。粗反应混合物用水洗涤, 然后用AcOEt萃取。干燥分离的有机层(硫酸钠), 过滤, 蒸发溶剂。残余物用闪蒸柱色谱法提纯(洗脱液: CH₂Cl₂: MeOH 99/1, 98/2, 97/3, 96/4)。收集纯级分, 蒸发溶剂。产量: 6.5克(83%) 6-甲氧基-3-[4-(2-甲基-3-苯基-烯丙基)-哌嗪-1-基甲基]-3a,4-二氢-3H-苯并吡喃并[4,3-c]异噁唑(最终化合物6)。

实施例B. 6

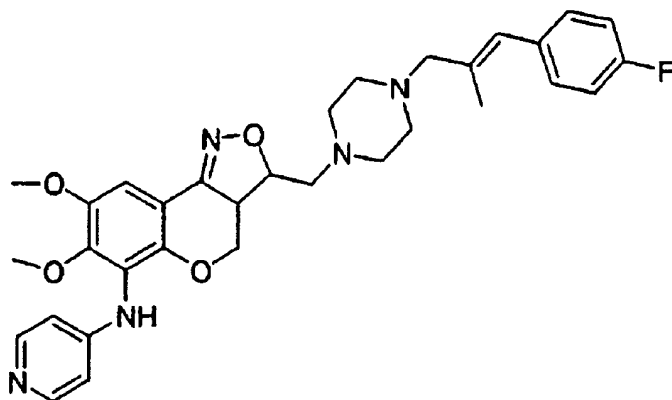
制备最终化合物7



将 BBr_3 (6.5毫升, 0.068摩尔)滴加到最终化合物6 (5.93克, 0.0136摩尔)在 CH_2Cl_2 (195毫升)中的溶液中,在 N_2 气氛下搅拌,同时用冰浴冷却。得到的反应混合物在室温下搅拌过夜。粗反应物用冰浴冷却,然后用10% NH_4Cl 溶液和盐水小心地处理。混合物在硅藻土上过滤,滤液用 CH_2Cl_2 萃取。干燥分离的有机层(硫酸钠),过滤,蒸发滤液。残余物用空心管柱色谱在硅胶上提纯(洗脱液: AcOEt : MeOH 100/0, 96/4, CH_2Cl_2 : MeOH 96/4和 CH_2Cl_2 : MeOH/NH_3 96/4)。收集纯级分,蒸发溶剂。产量: 2.58克 (45%) 3-[4-(2-甲基-3-苯基-烯丙基)-咪唑-1-基甲基]-3a,4-二氢-3H-苯并吡喃并[4,3-c]异噁唑-6-醇(最终化合物7)。

实施例B. 7

制备最终化合物21

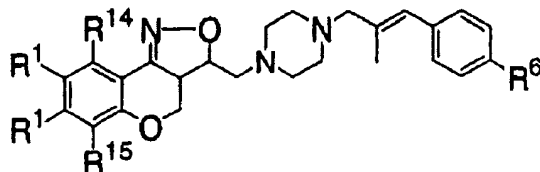


将乙酸、钪(2+)盐(0.0026克)和2,2'-二-联苯基膦基-[1,1']联苯(0.0000148摩尔)在甲苯(2毫升)中的溶液加入到在密封管中的在 N_2 下的 Cs_2CO_3 (0.00046摩尔)中,然后加入最终化合物18(根据B1制备)(0.00016摩尔)在甲苯(2毫升)中的溶液,最后加入4-吡啶胺(0.00039

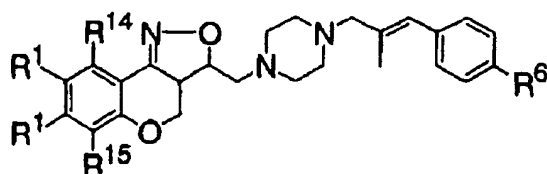
摩尔)。反应混合物在100摄氏度搅拌过夜，在室温，在N₂下，加入另外的乙酸、钪(2+)盐(0.0026克)、2,2'-二-联苯基膦基-[1,1']联萘(0.0092克)和4-吡啶胺(0.037克)。混合物在100摄氏度搅拌过周末，加入另外的在DMA(2毫升)中的乙酸、钪(2+)盐(0.0026克)、2,2'-二-联苯基膦基-[1,1']联萘(0.0092克)，然后反应混合物在120摄氏度在N₂下搅拌过夜。冷却混合物，用硅藻土过滤，蒸发滤液。残留物和4-吡啶胺(0.037克)。在歧管中(在真空下)用二氧化硅柱体(5g)的分离用填充柱提纯残余物(洗脱液: CH₂Cl₂/CH₃OH 98/2, 96/4)，然后用高效液相色谱提纯(洗脱液: (0.05%在H₂O中的NH₄OAc)/CH₃CN)。收集产物级分，蒸发溶剂。产量: 0.0032g (3%) (3-{4-[3-(4-氟-苯基)-2-甲基-烯丙基]-哌嗪-1-基甲基}-7,8-二甲氧基-3a,4-二氢-3H-苯并吡喃并[4,3-c]异噁唑-6-基)-吡啶-4-基-胺。

由此可制备表1的最终化合物。

表1



化合物编号	实施例编号	-R ¹	---R ¹⁴	---R ¹⁵	---R ⁶	物理数据
1	B1	-OCH ₃	-H	-Br	-H	B-[3α(E),3αα]
18	B1	-OCH ₃	-H	-I	-F	[3α(E),3αα]
19	B3	-OCH ₃	-H	-CN	-F	[3α(E),3αα]
3	B3	-OCH ₃	-H	-CH ₃	-H	B-[3α(E),3αα]
4	B4	-OCH ₃	-H	-CO ₂ Et	-H	B-[3α(E),3αα]; mp. 60.2-84.3°C
5	B4	-OCH ₃	-H	-CO ₂ Me	-H	B-[3α(E),3αα]
6	B5	-H	-H	-OCH ₃	-H	[3α(E),3αα]; mp. 54.0-62.7°C
7	B6	-H	-H	-OH	-H	[3α(E),3αα]; mp. 119.0-141.9°C
8	B5	-H	-OCH ₃	-H	-H	[3α(E),3αα]
9	B6	-H	-OH	-H	-H	[3α(E),3αα]; mp. 92.4-117.1°C
10	B5	-H	-H		-H	[3α(E),3αα]
11	B5	-H	-H		-H	[3α(E),3αα]; mp. 92.4-117.1°C
12	B5	-H	-H		-H	[3α(E),3αα]
24	B5	-H	-H		-H	A-[3α(E),3αα] mp. 76.5°C [α] _D ²⁰ = -71.6°



化合物 编号	实施 例 编号	-R ¹	--R ¹⁴	---R ¹⁵	---R ⁶	物理数据
25	B5	-H	-H		-H	B-[3α(E),3αα] mp. 82.4°C [α] _D ²⁰ = +72.0°
13	B5	-H	-H		-H	[3α(E),3αα]
14	B5	-H		-H	-H	[3α(E),3αα]
15	B5	-H		-H	-H	[3α(E),3αα]; mp. 66.5-78.3°C
16	B7	-H	-H		-H	[3α(E),3αα]
22	B7	-H	-H		-H	[3α(E),3αα]
17	B7	-H	-H		-H	[3α(E),3αα]
20	B7	-OCH ₃	-H		-F	[3α(E),3αα]
23	B7	-H	-H		-H	[3α(E),3αα]
21	B7	-OCH ₃	-H		-F	[3α(E),3αα]
2	B2	-OCH ₃	-H		-H	B-[3α(E),3αα]

对于一些化合物，用Büchi熔点测定器B-545测得熔点。加热介质是金属块。通过放大镜和大的光度对比视觉观察样品的熔融。以3或10摄氏度/分钟的温度梯度测定熔点。

C、药理学实施例

实施例 C1: 对 α_2 -肾上腺素能受体亚型和对5-HT转运蛋白的结合

性试验

一般说明

通式(I)化合物与 $h\alpha_2$ -受体和 h5-HT 转运蛋白的相互作用在体外放射性配位体结合性试验中评定。一般来说,对特定受体或转运蛋白具有高结合性亲和力的低浓度放射性配位体,用在特定受体或转运蛋白中富含的组织制剂的试样,或用在缓冲介质中表达了克隆的人受体的细胞制剂培养。在培养期间,放射性配位体与受体或转运蛋白结合。当这种结合达到平衡时,将结合了放射性活性的受体与未结合放射性活性的受体分开,并对结合了活性的受体或转运蛋白计数。测试化合物与受体的相互作用在竞争性结合试验中评估。将各种浓度的测试化合物添加到含有受体制剂或转运蛋白制剂和放射性配位体的培养混合物中。与其结合亲和力和其浓度成比例的测试化合物抑制了放射性配位体的结合。用于 $h\alpha_{2A}$ 、 $h\alpha_{2B}$ 和 $h\alpha_{2C}$ 受体结合性的放射性配位体为 [3H]-rauwolscine, 用于 h5-HT 转运蛋白的放射性配位体是 [3H]paroxetine。

细胞培养与膜制备

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

α_2 -肾上腺素能受体亚型的结合性试验

将膜解冻,并在培养缓冲液 (N-甘氨酸甘氨酸 25mM, pH8.0) 中再均质化。在 500 μ l 的总容积中,用带有或不带有竞争剂的 [3H]rauwolscine (NET-722) (New England Nuclear, USA) (1nM 最终浓度) 中在 25 $^{\circ}C$ 下培养 2-10 μ g 蛋白质 60 分钟,然后用 Filtermate

196 收集器 (Packard, Meriden, CT) 经 GF/B 滤纸快速过滤。用冰冷的洗涤缓冲剂 (Tris-HCl, 50mM, pH7.4) 彻底洗涤滤纸。与滤纸结合的放射性活度在 Topcount (Packard, Meriden, CT) 中通过闪烁计数器确定, 结果以每分钟的计数 (cpm) 表示。在 $1\mu\text{M}$ 的 oxymetazoline (对于 $\text{h}\alpha_{2\text{A}}$ 受体和 $\text{h}\alpha_{2\text{B}}$ 受体) 存在下, 和在 $1\mu\text{M}$ 的 spiroxatrine (对于 $\text{h}\alpha_{2\text{C}}$ 受体) 存在下测定非特意性结合。

对于 5-HT 转运蛋白的结合性试验

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

数据分析与结果

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

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

表2: 药理学数据

Co. No	ha2A	ha2B	ha2C	5-HTT
1	8.7	-	9.0	7.9
2	8.2	8.8	9.1	7.4
3	8.8	-	9.4	7.5
4	8.2	8.4	8.9	7.2
5	8.7	8.3	8.9	6.8
6	8.1	8.7	8.8	7.3
7	8.1	8.9	8.7	7.3
8	8.7	9.0	8.6	6.6
9	7.6	8.7	8.9	7.2
10	7.1	8.3	8.2	7.4
11	8.5	8.6	8.5	7.3
12	6.9	8.2	8.4	6.9
14	8.6	8.5	8.9	6.0
15	8.4	8.4	8.6	6.7
16	7.4	8.4	8.1	7.6
17	7.2	8.2	7.8	8.0
18	7.6	7.5	7.6	7.3
19	8.0	7.7	7.8	6.9
20	7.1	7.6	7.5	6.9
21	7.2	7.8	8.2	6.4
22	7.5	8.7	8.4	7.6
23	7.2	7.3	7.7	6.9
24	7.0	7.6	7.4	7.5
25	7.4	8.8	8.7	6.5