[19]中华人民共和国专利局

[11] 授权公告号 CN 1023602C

# [12]发明专利说明书

[21] ZL 专利号 89106438.9

[51]Int.Cl[5]

[45]授权公告日 1994 年 1 月 26 日

C07D403 / 14

[24]颁证日 93.11.14

[21]申请号 89106438.9

[22]申请日 89.8.5

[30]优先权

[32]88.8.5 [33]US[31]228,417

[73]专利权人 詹森药业有限公司 地址 比利时比尔斯

[72]发明人 卢多·爱德蒙·约瑟芬·肯尼斯

简·范登贝克 C07D471 / 04

约瑟夫斯·卡罗勒斯·默顿斯 C07D513 / 04 A61K 31 / 495

[74]专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司

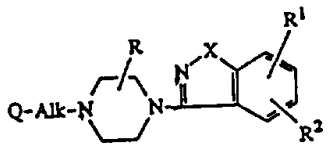
代理人 王景朝 林玉贞

说明书页数: 附图页数:

[54]发明名称 制备抑制精神的3-哌嗪基苯并唑类衍生物的方法

[57]摘要

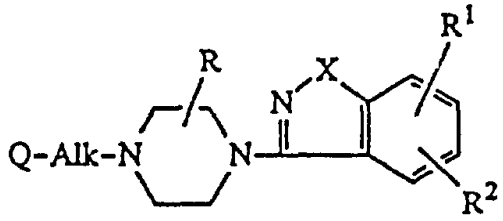
本发明提供了式 I 的 3-哌嗪基苯并唑类化合物及其可药用酸加成盐和它们的制备方法，式 I 中各基团的定义如说明书中所述。所述化合物具有有用的抑制精神的性质，并且被用于治疗其中 5-羟色胺和／或多巴胺释放起极其重要作用的各种疾病。




(I)

# 权　　利　　要　　求　　书

1. 制备式 I 所示的化合物、其可药用的酸加成盐或其立体异构形式的方法，




(I)

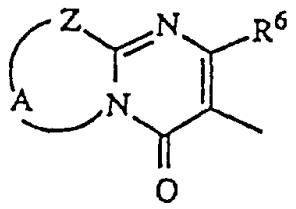
式中$R^1$为氢、卤素或$C_{1-4}$烷基；

$R^2$为氢；

X 为 O、 S 或$NR^3$；所述$R^3$为氢或芳基；

Alk 为$C_{1-4}$链烷二基；

Q 为下式基团：




(b)

式中

$R^6$为氢或$C_{1-6}$烷基；

Z 为-S-或$-CR^7=CR^8-$；所述$R^7$和$R^8$各自独立地为氢或$C_{1-6}$烷基；或Z 为$-CH_2-$，其中一个氢原子可被羟基或$C_{1-6}$烷基取代；

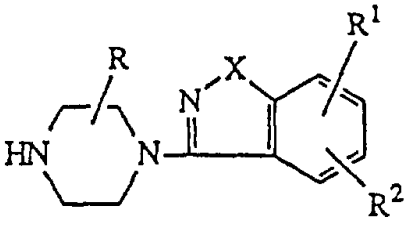
A为二价基$-CH_2-CH_2-$或$-CH_2-CH_2-CH_2-$，其中，一个或两个氢原子可以被$C_{1-6}$烷基取代；或 A为二价基$-CR^9=CR^{10}-$，其中

$R^9$和 $R^{10}$ 各自独立地为氢、卤素或$C_{1-6}$烷基；或者当 Z为-S－ 时， A也可以为-$CR^{11}$=N-， 其中 $R^{11}$ 为氢或$C_{1-6}$烷基；或者当 Z为-$CR^7$=$CR^8$-时， A也可以为-O－；及

每一个芳基为被最多三个独立地选自$C_{1-6}$烷基、$C_{1-6}$烷氧基、 羟基、卤素、氨基、硝基和三氟甲基的取代基任意取代的苯基，

所述方法的其特征在于:

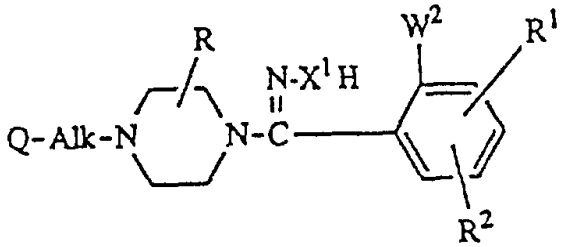
a)在反应惰性的有机溶剂中，需要时在碱存在下和需要时在碱金属碘化物存在下， 并在搅拌条件下， 用式Q-Alk-W( II) 所示的烷基化试剂（其中 Q和Alk 如在式（ I） 中所定义，而 W为离去基团） 对式（ III） 试剂进行N-烷基化反应，



(III)

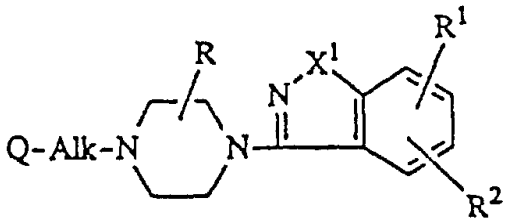
式中R, $R^1$， $R^2$和 X同式（ I） 下面的定义；或

b)在反应惰性的溶剂中，用碱处理，使式 (VI)的中间体环化，由此得到式（ I-a） 化合物，



(VI)

式中， $X^1$为 O或$NR^3$ ， W为离去基团，而 Q、Alk 、 R、$R^1$、$R^2$和$R^3$如在式（ I） 中所定义，



(I-a)

式中$X^1$为氧或$NR^3$，而 Q、Alk 、 R、$R^1$、$R^2$和$R^3$如在式（ I） 中所定义；并且

需要时，可用酸处理把式〔I〕化合物转化成有治疗活性的无毒的酸加成盐；或反过来，用碱把酸的盐转化成游离碱，和／或制备其立体异构体。

2. 根据权利要求 1 的制备式 I 化合物的方法，其中 X为 O、 S或 NH； $R^6$为$C_{1-6}$烷基； Z为-S－ 或$-CR^7=CH-$，所述的$R^7$为氢或$C_{1-6}$烷基，或 Z为$CH_2$，其中的一个氢原子可以被$C_{1-6}$烷基替换；A 为$-CH_2CH_2-$或 $-CH_2-CH_2-CH_2-$， 其中可以有一个或两个氢原子被$C_{1-6}$烷基替换，或 A为$-CR^9=CR^{10}-$，所述的$R^9$和 $R^{10}$各自独立地为氢或$C_{1-6}$烷基。

3. 根据权利要求 2 的制备式 I 化合物的方法，其中$R^1$为氢、氟或甲基； $R^2$为氢； -Z-A- 为$-S-CH_2-CH_2-$, $-S-CH_2-CH_2-CH_2-$, $-S-CH=CR^{10}-$, $-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-$, $-CH(CH_3)-CH_2-CH_2-CH_2-$, $-C(CH_3)=CH-CH=CH-$或$-CH=CH-CH=CR^{10}-$， $R^{10}$为氢或甲基。

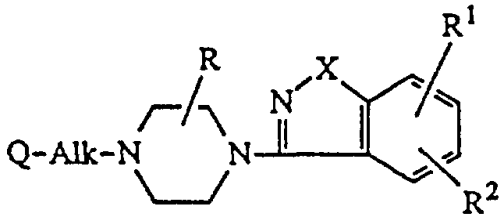
4. 根据权利要求 3 的制备式 I 化合物的方法，其中 X为 O或NH； 而$R^1$为氢或6-氟。

# 说　　明　　书

## 制备抑制精神的3-哌嗪基苯并唑类衍生物的方法

4,452,799、4,524,206和4,590,196号美国专利中描述了一些具有影响精神、安定和止痛性能的3-哌嗪基-1,2-苯并异噁唑和-1,2-苯并异噻唑。美国专利4,804,663中描述了作为抑制精神药使用的3-哌嗪基-1,2-苯并异噁唑和-1,2-苯并异噻唑。美国专利4,745,117和EP-A-0,281,309中描述了具有抑制精神性能的哌嗪基衍生物。在1985年4月3日公布的EP-A-0,135,781中公开了一些具有抑制精神和止痛性能的3-哌啶基-吲唑衍生物。EP-A-0,302,423中描述了作为止痛药、抗惊厥药和抗抑郁药用的1-苯基-3-哌嗪基-1H-吲唑衍生物。

本发明涉及式(I)所示的新的3-哌嗪基吲哚类及其可药用酸加成盐和立体异构体,




(I)

式中,

R为氢或$C_{1-6}$烷基;

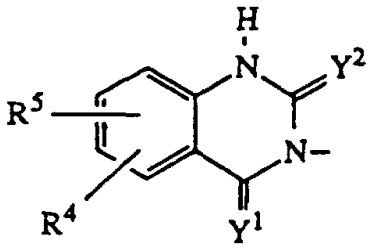
$R^1$和$R^2$各自独立地选自氢、卤素、羟基、$C_{1-6}$烷氧基或$C_{1-6}$

烷基；

X为O、S或$NR^3$；所述$R^3$为氢、$C_{1-6}$烷基、芳基或芳基$C_{1-6}$烷基；

Alk为$C_{1-4}$链烷二基；及

Q为下式所示基团，



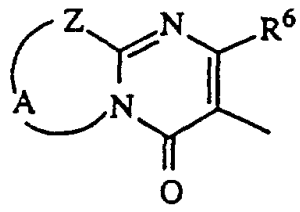
(a)

式中$Y^1$和$Y^2$各自独立地为O或S；

$R^4$为氢、卤素、$C_{1-6}$烷基、$C_{1-6}$烷氧基、三氟甲基、硝基、氰基、羟基、（$C_{1-10}$烷基羰基）氧基、氨基、一和二（$C_{1-6}$烷基）氨基、（$C_{1-6}$烷基羰基）氨基、苯甲氧基或叠氮基；

$R^5$为氢或卤素；或

Q为下式所示的基团，



(b)

式中$R^6$为氢或$C_{1-6}$烷基；

Z为-S-或$-CR^7=CR^8-$；其中$R^7$和$R^8$各自独立地为氢或$C_{1-6}$烷基；或Z为$-CH_2-$，其中一个氢原子可以被羟基或$C_{1-6}$烷基取代；

A是一个二价基$-CH_2-CH_2-$或$-CH_2-CH_2-CH_2-$，在后面两个基中，一个或两个氢原子可以被$C_{1-6}$烷基取代；或A为二价基$-CR^9=CR^{10}-$，其中$R^9$和$R^{10}$各自独立地为氢、卤素、氨基或$C_{1-6}$烷基；或者当Z为-S-时，A也可以为$-CR^{11}=N-$，其中$R^{11}$为氢或$C_{1-6}$烷基；或者当Z为$-CR^7=CR^8-$时，A也可以为-O-；及

每一个芳基为被最多三个独立地选自$C_{1-6}$烷基、$C_{1-6}$烷氧基、羟基、卤素、氨基、硝基和三氟甲基的取代基任意取代的苯基。

在上述定义中，术语卤素通指氟、氯、溴及碘；$C_{1-6}$烷基指含1-6个碳原子的直链和支链的饱和烃基，例如，甲基、乙基、1-甲基乙基、1,1-二甲基乙基、丙基、丁基、戊基、己基等；$C_{1-10}$烷基指上述定义的$C_{1-6}$烷基及其含7-10个碳原子的高级同系物如庚基、辛基、壬基、癸基和其分支异构体；而$C_{1-4}$链烷二基是指含1-4个碳原子的、二价的、直链或支链的链烷二基，例如，亚甲基、1,2-乙二基、1,3-丙二基、1,4-丁二基和其分支异构体。

在式(b)所示的基团中Z-A部分具体来说可以是 -S-$CH_2$-$CH_2$-, -S-$CH_2$-$CH_2$-$CH_2$-, -S-CH=CH-, -S-CH=C($CH_3$)-, -S-C($CH_3$)=N-, -CH=CH-CH=CH-, -C($CH_3$)=CH-CH=CH-, -CH=CH-C($CH_3$)=CH-, -CH=CH-CCl=CH-, -CH=CH-CBr=CH-, -CH=C($CH_3$)-O-, -$CH_2$-$CH_2$-$CH_2$-$CH_2$-, -CHOH-$CH_2$-$CH_2$-$CH_2$-, -CH($CH_3$)-$CH_2$-$CH_2$-$CH_2$-, -$CH_2$-CH($CH_3$)-$CH_2$-$CH_2$-或 -CH($CH_3$)-$CH_2$-CH($CH_3$)-$CH_2$-.

根据各种取代基的性质，式(I)化合物可以具有几个不对称碳原子。除非特别指明，化合物的化学名称表示所有可能立体异构体的混合物，所述的混合物含有基本分子结构所示的所有非对映体和对映体。每一手性中心的绝对构型可用立体化学描述符号R和S标明，该R和S符合Pure Appl. Chem. *1976*, 45, *11-30*页中所述的规则。

式(I)化合物的立体异构体很明显要包括在本发明的范围内。

式(I)化合物的纯立体异构体可以用技术上已知的方法获得。非对映异构体可以用物理分离方法如选择结晶法和层析技术(如逆流分配法、液相层析法等)分离；而对映体可以通过它们与光学活性的酸形成的非对映异构的盐的选择结晶而彼此分离。纯立体异构体也可以从相应的合适起始原料的纯立体异构体得到，但发生的反应应是立体专一的。

较好的化合物是下述式(I)化合物，其中R是氢；和/或$R^1$和$R^2$各自独立地为氢、卤素或$C_{1-6}$烷基；和/或Q为式(a)所示的，$Y^1$和$Y^2$为氧和$R^4$和$R^5$为氢的一个基团，或Q为式(b)所示的$R^6$为$C_{1-6}$烷基的一个基团。

特别好的化合物为下述较好的化合物，其中$R^2$为氢或卤素；和/或X为O、S或NH；和/或Q为式(b)基团，Z为-S-或$-CR^7=CH-$，所述的$R^7$为氢或$C_{1-6}$烷基，或Z为$CH_2$，其中的一个氢原子可以被$C_{1-6}$烷基替换；而A为$-CH_2-CH_2$或$-CH_2-CH_2-CH_2-$，后两个基团中的每一个中都可以有一个或两个氢原子被$C_{1-6}$烷基替换，或A为$-CR^9=CR^{10}-$，所述的$R^9$和$R^{10}$各自独立地为氢或$C_{1-6}$烷基。

更特别好的化合物为下述特别好的化合物，其中$R^1$为氢、氟或甲基；和/或$R^2$为氢；和/或-Z-A-为

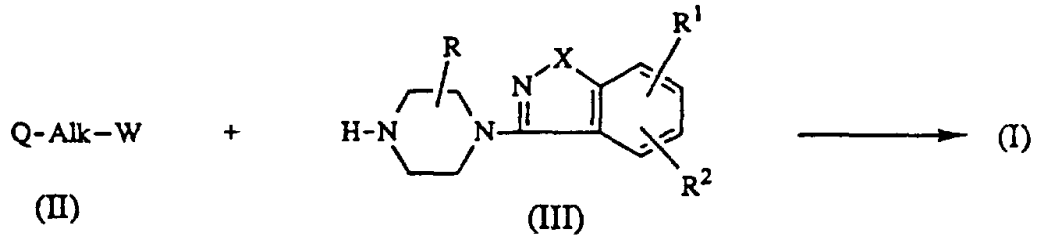
-S-$CH_2$-$CH_2$-, -S-$CH_2$-$CH_2$-$CH_2$-, -S-CH=$CR^{10}$-, -$CH_2$-$CH_2$-$CH_2$-$CH_2$-,
-CH($CH_3$)-$CH_2$-$CH_2$-$CH_2$-, -C($CH_3$)=CH-CH=CH-或 -CH=CH-CH=$CR^{10}$-,

$R^{10}$为氢或甲基。

最好的化合物为下述更特别好的化合物，其中X为O或NH；和/

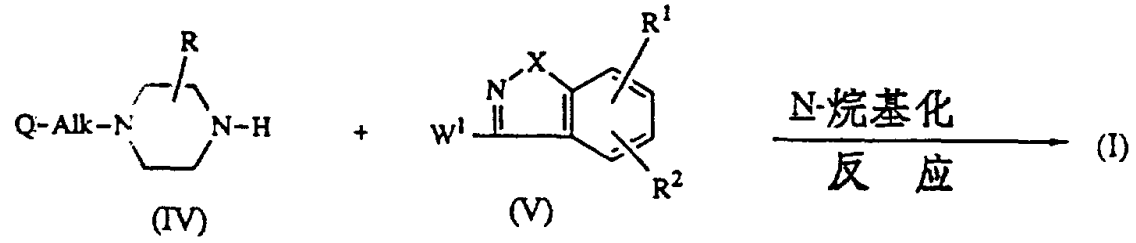
或$R^1$为氢或6－氟。

式(Ⅰ)化合物通常可以由式(Ⅲ)的哌嗪吲哚与式(Ⅱ)烷基化试剂反应制备。在式(Ⅱ)中，W表示活性离去基团如卤素(如氯、溴或碘)或磺酰氧基(如甲磺酰氧基、4－甲基苯磺酰氧基)等离去基团。



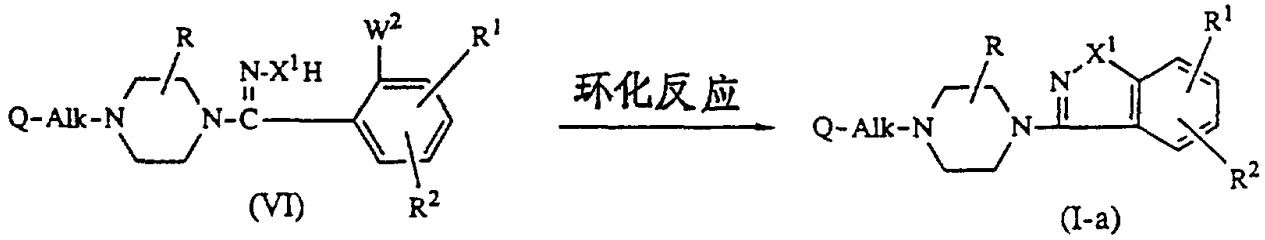

所述的N－烷基化反应可方便地在反应惰性的溶剂中进行，所述溶剂有例如芳烃类，如苯、甲苯、二甲苯等；低级醇类如甲醇、乙醇、1－丁醇等；酮类如丙酮、4－甲基－2－戊酮等；醚类如1，4－二氧六环、乙醚、四氢呋喃等；偶极非质子性溶剂如N，N－二甲基甲酰胺、N，N－二甲基乙酰胺、硝基苯、1－甲基－2－吡咯烷酮等；或上述溶剂的混合物。加入适当的碱如碱金属或碱土金属的碳酸盐、碳酸氢盐、氢氧化物、烷氧化物或氢化物(如碳酸钠、碳酸氢钠、碳酸钾、氢氧化钠、甲醇钠、氢化钠等)或有机碱如胺(如三乙胺、N－(1－甲基乙基)－2－丙胺、4－乙基吗啉等)，可以中和反应过程释放出的酸。在一些情况下，加入碘化物盐(最好是碱金属碘化物)是合适的。稍微提高反应温度可以加快反应速度。在该制备和下述制备反应中，反应产物可以从反应混合物中分离出来，并且需要时，可按照技术上已知的一般方法如提取、蒸馏、结晶、研制和层析方法进一步纯化。

式(Ⅰ)化合物也可以由式(Ⅴ)吲哚对式(Ⅳ)哌嗪衍生物进行N－烷基化来制备，




式中 $W^1$ 表示合适的离去基团如卤素（如氯或溴）。所述的用化合物（V）对（IV）进行的N－烷基化反应可以按照上述从中间体（II）和（III）制备式（I）化合物的相同步骤进行。

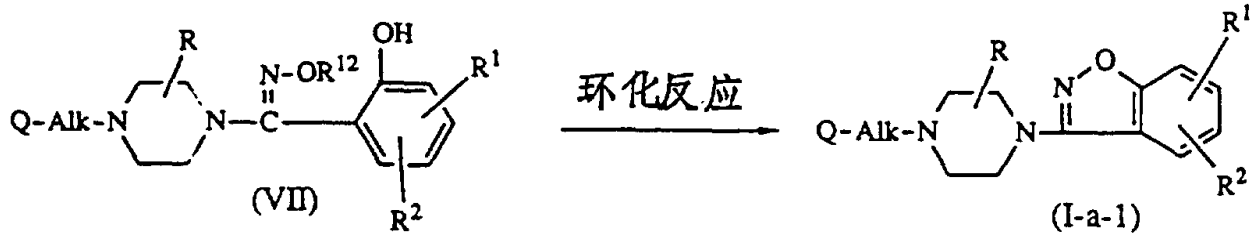
式（I）化合物中X为氧或$NR^3$的化合物（所述X用$X^1$表示，所述化合物用式（I－a）表示）也可以通过在反应惰性的溶剂中用适当的碱使式（VI）中间体进行环化反应得到。




式（VI）中，$W^2$表示合适的离去基团如卤素（如氟或氯）或硝基。用于所述环化反应中的适当的碱有，例如，碱金属和碱土金属的碳酸盐、碳酸氢盐、氢氧化物、烷氧化物或氢化物（如碳酸钠、碳酸氢钠、碳酸钾、氢氧化钠、甲醇钠、氢化钠）或有机碱如胺类（如三乙胺、4－乙基吗啉）等碱。合适的溶剂有，例如，芳烃类如苯、甲苯、二甲苯等；低级醇类如甲醇、乙醇、1－丁醇等；酮类如丙酮、4－甲基－2－戊酮等；醚类如1，4－二氧六环、四氢呋喃等；偶极非质子性溶剂如N，N－二甲基甲酰胺、N，N－二甲基乙酰胺、二甲亚砜、1－甲基－2－吡咯烷酮等；或这些溶剂的混合物。为了加快反应速度，可以提高反应混合物的温度，特别是所述环化反应可以在反应混合物的回流温度下进行。

式（I－a）中$X^1$为O的化合物（用式（I－a－1）表示）也可以由

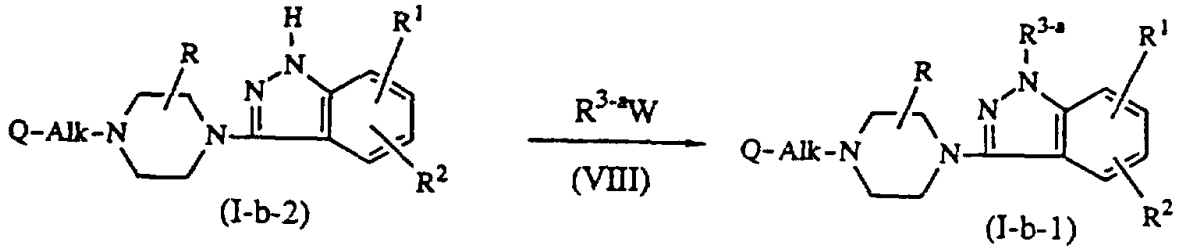
式(VII)活化肟衍生物环化得到，




式中$R^{12}$为甲酰基、($C_{1-6}$烷基或芳基)羰基，如乙酰基、丙酰基、苯甲酰基等；($C_{1-6}$烷基或芳基)氧基羰基，如甲氧基羰基、乙氧基羰基、(1,1-二甲基)乙氧基羰基、苯氧基羰基等；($C_{1-6}$烷基或芳基)磺酰基如甲磺酰基、苯磺酰基、4-甲苯磺酰基、2-萘磺酰基等；N-酰基氨基羰基如三氯甲基羰基氨基羰基等。所述的式(VII)活化的肟衍生物的环化反应可方便地用适当的碱处理来进行，反应条件是最好在合适的反应惰性溶剂中，在20-200℃、特别是50-150℃、而最好在反应混合物的回流温度下。然而，在一些情况下，反应混合物中不加碱而在常压下或(需要时)在减压下蒸除反应期间释放出的酸，这是有利的。或者，所述环化反应也可以在无溶剂和真空条件下加热肟衍生物(VII)来进行。适当的碱有，例如，碱金属和碱土金属的碳酸盐、碳酸氢盐和胺类，如碳酸钠、碳酸钾、碳酸氢钠、三乙胺、4-乙基吗啉、1,4-二氮杂双环[2.2.2]辛烷、吡啶等碱。环化反应的合适的溶剂有，例如，芳烃类如苯、甲苯、二甲苯等；醚类如乙醚、丁醚、四氢呋喃、1,4-二氧六环、二甘醇二甲醚、2,5,8,11-四氧杂十二烷等；偶极非质子性溶剂如N,N-二甲基甲酰胺、N,N-二甲基乙酰胺、1-甲基-2-吡咯烷酮、六甲基磷酰胺、吡啶、乙酸酐等；卤代烃类如三氯甲烷、四氯甲烷、1,2-二氯乙烷、氯苯等溶剂。

式(I)中$R^3$不为氢的化合物(所述基团用$R^{3-a}$表示，所述化合

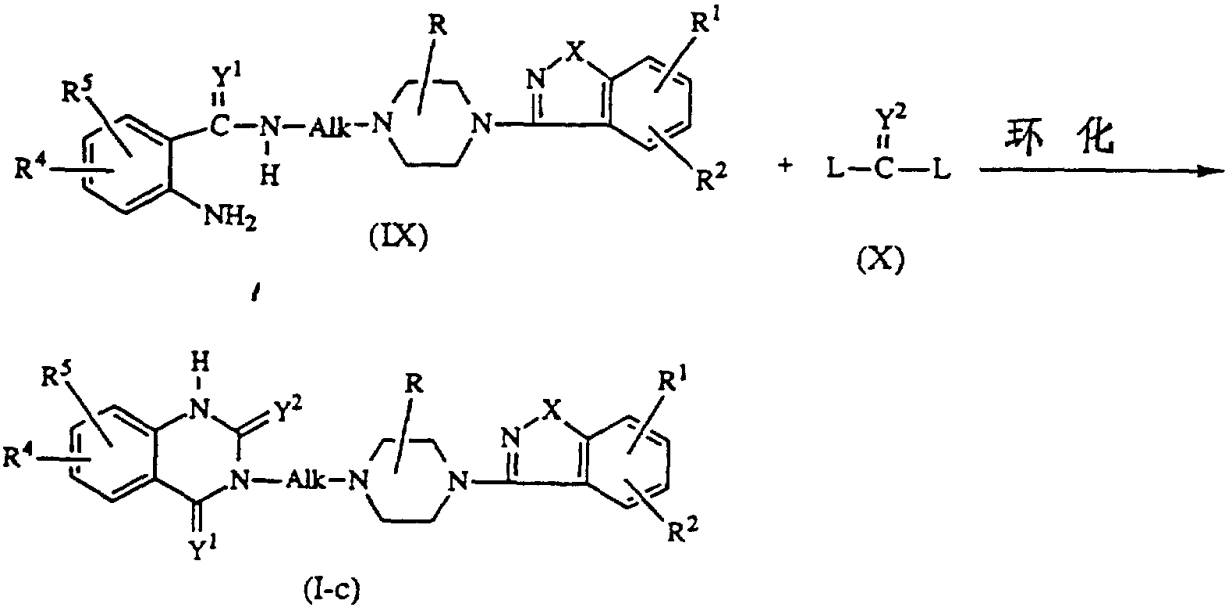
物用式(I-b-1)表示)也可以用式$R^{3-a}W$(VIII)所示的烷基化试剂(其中W为上面定义的活性离去基团)对式(I-b-2)化合物($R^3$为氢的式(I)化合物)进行N-烷基化反应得到。




所述的N-烷基化反应可以按前述的从中间体(II)和(III)制备式(I)化合物的同样步骤进行。

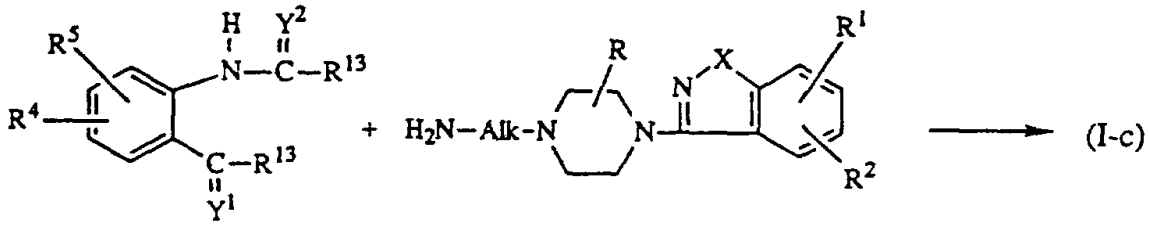
式(I)化合物也可以按技术上已知的建立式Q基团的步骤制备。

例如,式(I)中Q为式(a)基团的化合物(用式(I-c)表示)可以由适当的式(IX)2-氨基苯甲酰胺或2-氨基硫代苯甲酰胺与式(X)试剂进行环化反应制备,



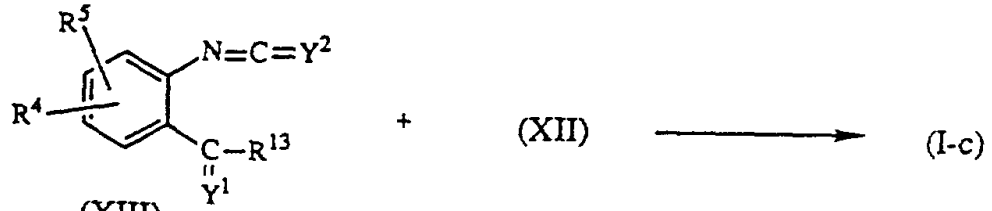
在上述式(X)试剂中，$Y^2$ 为氧或硫，每一个L都独立地为活性离去基团如卤素(如氯或溴)；$C_{1-6}$烷氧基(如甲氧基、乙氧基等)；芳氧基(如苯氧基等)；氨基；一和二($C_{1-6}$烷基)氨基(如甲氨基、二甲氨基等)；*1H*-咪唑-*1*-基等离去基团。

式(I-c)化合物也可由适当取代的式(XI)中间体与式(XII)胺进行环化反应制备，



(XI)　　(XII)

或者由式(XIII)异氰酸酯或硫代异氰酸酯与式(XII)胺进行环化反应制备。



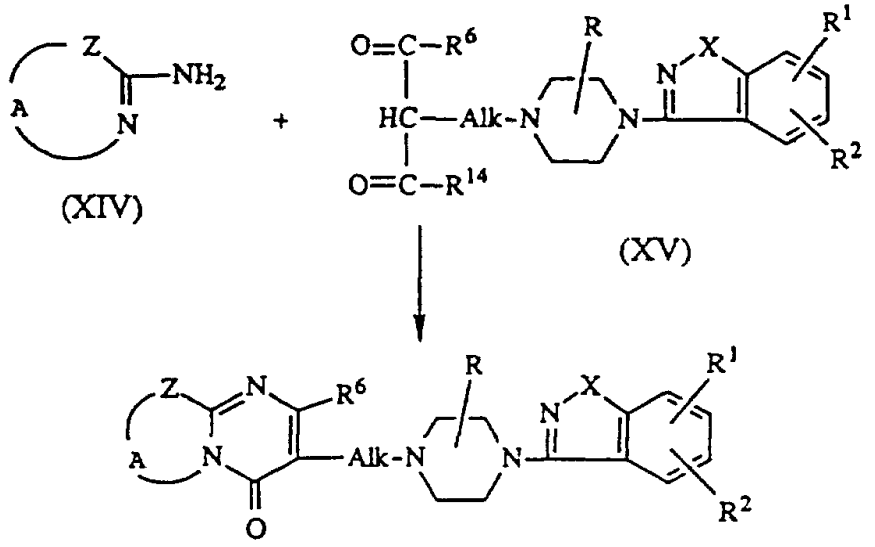
(XIII)

所述的环化反应可随意地在合适的具有较高沸点的反应惰性溶剂如脂肪烃或芳烃(如石油醚、二甲苯等)中通过搅拌和(需要时)加热反应物来方便地进行。

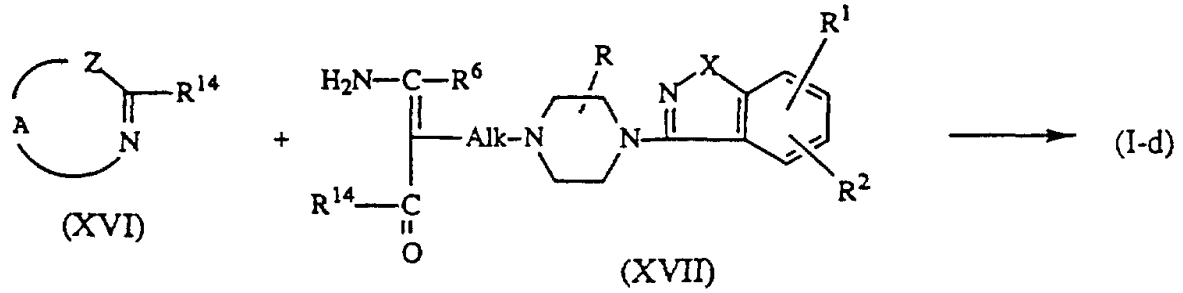
在上述反应图示中，每一个$R^{13}$独立地代表适当的离去基团如$C_{1-6}$烷氧基、氨基、或一和二($C_{1-6}$烷基)氨基；式(XI)中，

两个$R^{13}$也可以一起代表-O-。

式(I)中Q为式(b)基团的化合物(用式(I-d)表示)可以按技术上已知的制备嘧啶-4-酮的环化方法制备，例如，由式(XIV)胺与式(XV)β-二羰基中间体反应或由式(XVI)试剂与式(XVII)胺进行的环化反应制备，



(XIV)　　(XV)　　(I-d)



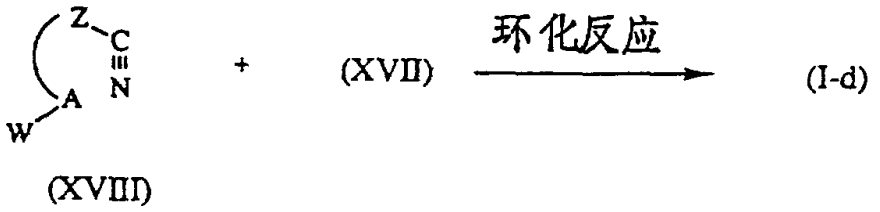
(XVI)　　(XVII)　　(I-d)

所述的环化反应通常通过搅拌反应物进行，需要时，可在合适的反应惰性的溶剂如脂肪烃、脂环烃或芳烃(如已烷、环已烷、苯等)；吡啶；N,N-二甲基甲酰胺等偶极非质子性溶剂存在下进行。可以适当地提高温度以加速反应。在一些情况下，最好在反应混合物的回流

温度下进行反应。

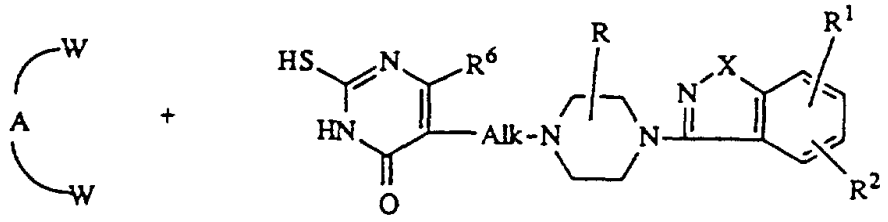
在上述反应图示中，每一个$R^{14}$独立地表示适当的离去基团如（$C_{1-6}$烷基）氧基、羟基、卤素、氨基、一和二（$C_{1-6}$烷基）氨基等。

按照同样的环化方法，式(I-d)化合物也可以由式(XVII)中间体与式(XVIII)试剂进行环化反应制备。



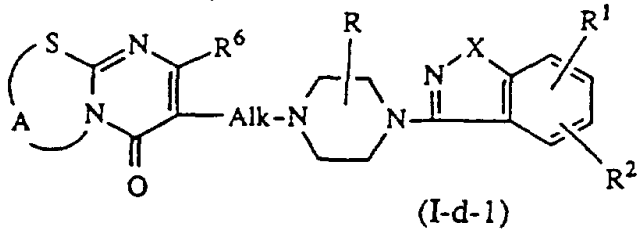

(XVIII)

式(I-d)中Z为S和A为$-CH_2-CH_2-$或$-CH_2-CH_2-CH_2-$（后两个基团中的每一个都可任意地被一个或两个$C_{1-6}$烷基取代）的化合物（用式(I-d-1)表示）也可以通过式(XX)试剂(其中每一个W独立地具有前述相同的意义）对式(XIX) 2-巯基嘧啶酮进行环化反应制备。



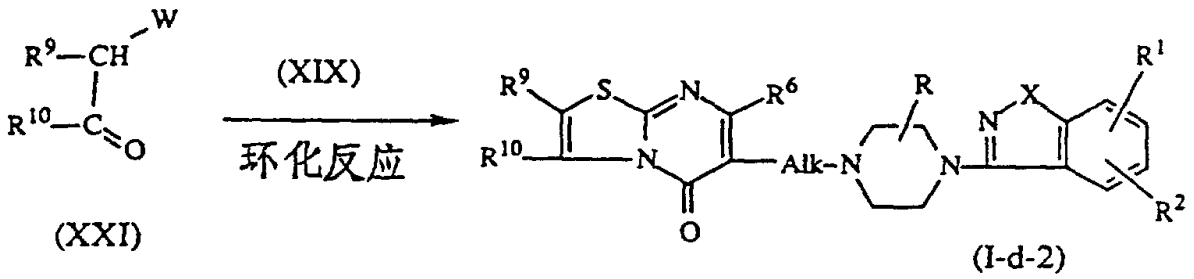

(XX)　　(XIX)

环化反应




(I-d-1)

式(I-d)中Z为S和A为$-CR^9=CR^{10}-$的化合物(用式(I-d-2)表示)可由式(XIX)2-巯基嘧啶酮与式(XXI)试剂的环化反应制备。




制备式(I-d-1)和(I-d-2)化合物的环化反应通常可以通过搅拌反应物来进行，需要时，可在合适的反应惰性的溶剂如脂肪烃、脂环烃或芳烃(如已烷、环已烷、苯等)；吡啶；N,N-二甲基甲酰胺等偶极非质子性溶剂存在下进行。为加速反应可以适应地提高反应温度。在一些情况下，最好在反应混合物的回流温度下进行反应。

式(I)化合物也可以按照技术上已知的功能基转化方法进行相互转化。

例如，式(I-c)中$R^4$为氨基的化合物可以按技术上已知的硝基还原成氨基的方法由相应的硝基取代的喹唑啉制得。合适的硝基还原成氨基的方法有，例如，在极性较大的溶剂如醇(如甲醇或乙醇)中，在适当的催化剂如铂/炭存在下的催化氢化反应。在一些情况下，加入适当的催化剂毒剂如噻吩可能是有用的。

式(I-c)中$R^4$为苯甲氧基的化合物可以按技术上已知的催化氢解方法转化成$R^4$为羟基的式(I-c)化合物；$R^4$为氨基或羟基的式(I-c)化合物可以通过与合适的酰化试剂如酰卤或酸酐反应而分别

转化成$R^4$为($C_{1-10}$烷基羰基)氨基或($C_{1-10}$烷基羰基)氧基的式(I-c)化合物；$R^4$为氨基的式(I-c)化合物可以先用亚硝酸或其适当的碱金属或碱土金属盐把其中的氨基转化成重氮盐基，随后用叠氮酸钠或任何其它合适的碱金属或碱土金属叠氮酸盐把上述重氮盐基转化成叠氮基，从而转化成了$R^4$为叠氮基的式(I-c)化合物。

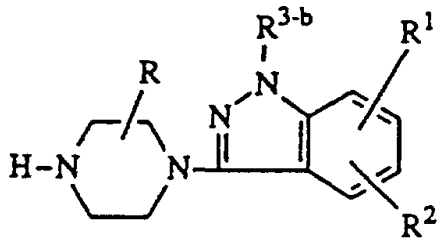
式(I)化合物具有碱性，因此，可以用适当的酸处理，把它们转化成有治疗活性的非毒性的酸加成盐形式，所述的酸有如无机酸(如盐酸、氢溴酸等酸、硫酸、硝酸、磷酸等)或有机酸(如乙酸、丙酸、羟乙酸、2-羟丙酸、2-氧丙酸、乙二酸、丙二酸、丁二酸、(Z)-2-丁烯二酸、(E)-2-丁烯二酸、2-羟基丁二酸、2,3-二羟基丁二酸、2-羟基-1,2,3-丙三酸、甲磺酸、乙磺酸、苯磺酸、4-甲基苯磺酸、环己烷基氨基磺酸、2-羟基苯甲酸、4-氨基-2-羟基苯甲酸等酸。相反，也可以用碱处理把盐形式转化成游离碱形式。

上述所用的术语酸加成盐也包括式(I)化合物可形成的溶剂合物，并且所述的溶剂合物包括在本发明的范围内。溶剂合物的例子有，例如，水合物、醇合物等。

上述制备中的一些中间体和起始原料为已知化合物，它们可以按照技术上已知的制备所述的或相似的化合物的方法制备。例如，式(III)和(V)所示的一些中间体及其制备方法描述在美国专利4,452,799、4,524,206和4,590,196号以及EP-A-0,302,423中；式(II)中间体及其制备方法描述在U.S.4,804,663及其中所引的参考文献中。其它中间体可以按技术上已知的制备相似化合物的方法制备，对于其中的一些中间体，制备方法描述如下。

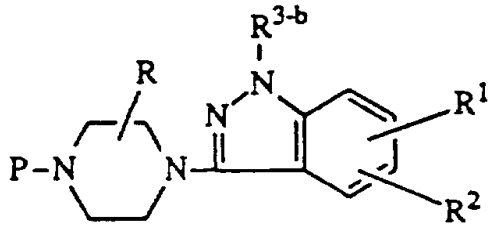
式(III)中X为$NR^3$，而$R^3$不是芳基(所述基团用$R^{3-b}$表示)的

中间体（用式（ Ⅲ－a）表示）是新的，



(III-a),

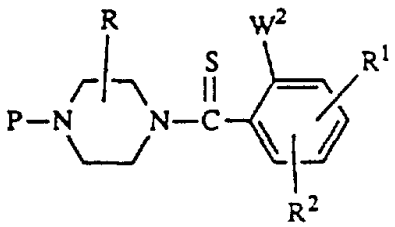
它们可以通过酸解或碱解或催化氢化作用由式（XXII）的化合物脱保护制备，



(XXII),

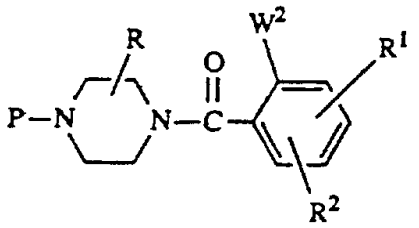
式中P为保护基如（ $C_{1-6}$ 烷基或芳基）羰基、$C_{1-6}$ 烷氧基或芳氧基）羰基或苯甲基。

式（XXII）被护中间体可以在酸如乙酸存在下，使式 $R^{3-b}-NH-NH_2$（XXIV）的肼衍生物与式（XXIII）中 $W^2$ 为上述活性离去基团的化合物进行缩合，然后在碱性条件下环化而由式（XXIII）化合物制备。



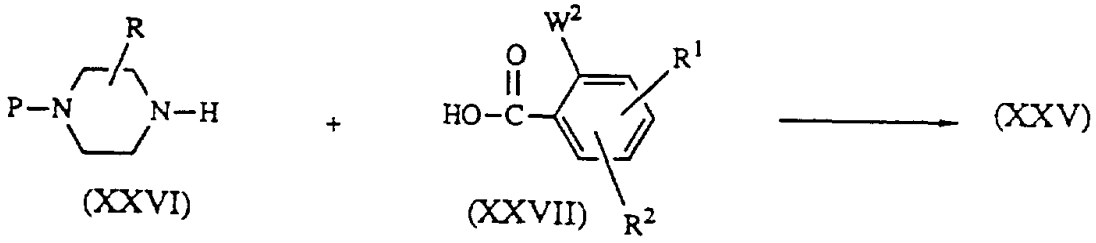
(XXIII)

而所述的式(XXIII)硫代酰胺可通过使式(XXV)酰胺与Lawesson氏试剂(*2,4*-bis(*4*-methoxyphenyl)-*2,4*-disulfide-*1,3,2,4*-dithiaphosphetane)反应得到。



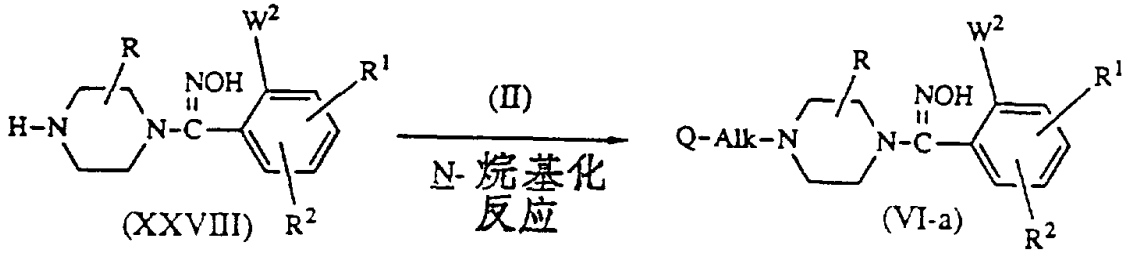
(XXV)

式(XXV)酰胺可以按技术上已知的N-酰化方法用式(XXVII)羧酸或其官能衍生物如酰卤、对称或混合酸酐对式(XXVI)的单保护的哌嗪进行N-酰基化来制备。



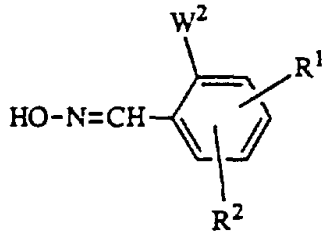
(XXVI)　　(XXVII)

式(VI)中$X^1$为氧的中间体(用式(VI-a)表示)通常可按从中间体(II)和(III)制备式(I)化合物时所述的N-烷基化方法由上述的式(II)烷基化试剂和式(XXVIII)偕胺肟衍生。

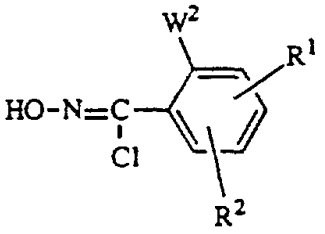



(XXVIII)　　(VI-a)

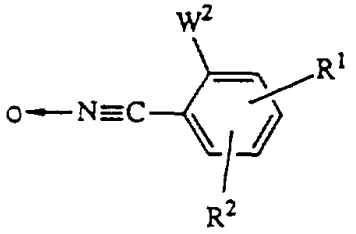
而试剂（XXVIII）可容易地从下述反应制备，即通过用氯气处理适当取代的式（XXIX)苯甲醛肟在反应惰性溶剂中的溶液，接着用适当的碱如三烷基胺（如三乙胺）处理，从得到的式（XXX）中间体中消除氯化氢，然后用哌嗪处理得到的式（XXXI)腈N-氧化物。



(XXIX),



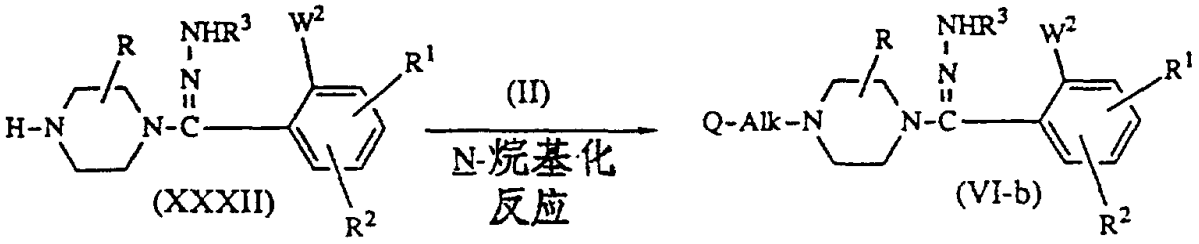
(XXX),



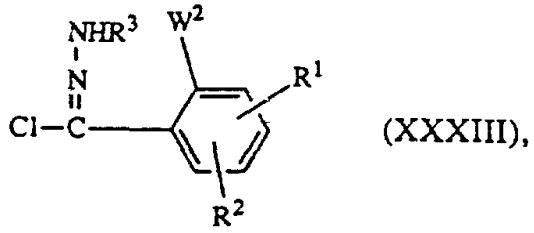
(XXXI)

该反应顺序的一个重要的特征是，中间体（XXX)和（XXXI）在转化成中间体（XXVIII）前不需要纯化和分离。

式（VI）中$X^1$为$NR^3$的中间体（用式（VI-b)表示）可以按上述从中间体（II)和（III)制备式（I)化合物的方法，用式（II)烷基化试剂对适当取代的式（XXXII）腙酰胺（hydrazonamide）进行N-烷基化得到。

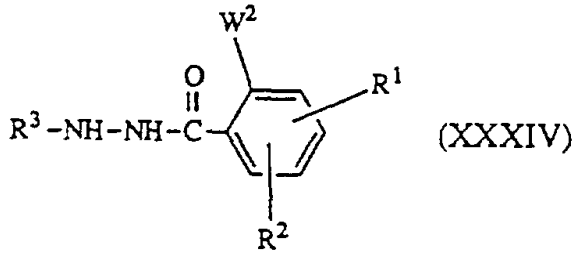



中间体(XXXII) 可以用式(XXXIII)试剂处理哌嗪制备。



(XXXIII),

而试剂(XXXIII)又可用卤化试剂如五氯化磷、三氯化磷等试剂对式(XXXIV)酰肼卤化得到。



(XXXIV)

式(I)化合物、其可药用酸加成盐和其立体异构体是神经递质特别是递质5-羟色胺和多巴胺的强拮抗剂。对所述递质的拮抗作用可抑制或解除许多与这些递质的释放、特别是过量释放所诱导的现象有关的症状。本发明化合物的治疗作用主要在中枢神经系统(CNS)区域、胃肠和心血管区域及有关区域。据报导，5- 羟色胺拮抗剂可有效地对抗精神病、攻击性行为、焦虑、抑郁和偏头痛。多巴胺受体拮抗剂已知具有抑制精神的性质。结合的5- 羟色胺－多巴胺拮抗剂是特别

有意义的，因为它们表现出能解除精神分裂症的阳性和阴性症状（the positive and negative symptoms）。此外，本发明的化合物也可认为是对抗孤独症的有效治疗药物。在胃肠区域的治疗应用包括把它们用作为，例如，止泻药、胃－食管反流抑制剂，以及特别是止吐药，例如用于治疗在接受化疗和放射治疗的癌症患者身上出现的上述症状。此外，5－羟色胺是强的支气管和血管收缩药，因此本发明拮抗剂也可用于对抗高血压和血管疾病。此外，5－羟色胺拮抗剂具有许多其它性质如抑制食欲和促进体重减轻，这在对抗肥胖方便证明是有效的；它们还能缓和试图戒酒和戒烟的成瘾者脱瘾过程的症状。

考虑到目的化合物的有用的药理学性质，可把目的化合物配制成各种适于服用的药物形式。为制备本发明的药物组合物，可把有效量的呈碱形式或酸加成盐形式的具体化合物作为活性成分与可药用载体做成紧密混合物，可以根据给药所需的制剂形式把紧密混合物做成各种形式。希望把这些药物组合物做成特别是适于口服、直肠给药、经皮给药或非肠道注射用的单位剂量形式。例如，在制备口服剂量形式的组合物时，在口服液体制剂如悬浮液、糖浆、酏剂及溶液的情况下，可以使用任何常用的药物介质如水、二醇类、油、醇类等；在粉剂、丸剂、胶囊剂和片剂情况下，可以使用固体载体如淀粉、糖、高岭土、润滑剂、粘结剂、崩解剂等。由于易于服用，所以片剂和胶囊剂是最有利的口服单位剂量形式，在此种情况下，很显然使用的是固体药物载体。对于非肠道组合物，载体通常包括无菌水（至少大部分），虽然也包括其它成分（如提高溶解性的成分）。例如，可以制备注射液，其中的载体包括盐溶液，葡萄糖溶液或二者混合液。也可以制备可注

射悬浮液，在此情况下，可以使用适当的液体载体和助悬剂等。在适于经皮给药的组合物中，载体可随意地包括增渗透性的试剂和／或合适的润湿剂，还可随意地与少量任何性质的合适的添加剂结合，所述添加剂不对皮肤产生任何明显的有害影响。所述添加剂可以有利于皮肤给药和／或有助于制备所需的组合物。这些组合物可以多种方式给药，如作为皮用膏药、点剂（Spot-on)或软膏给药。由于式(I)化合物的酸加成盐比相应的碱的溶解度大，显然上述盐更适于制备组合物的水溶液。

由于易于服用和剂量均一，所以把药物组合物配制成剂量单位形式是特别有利的。本说明书和权利要求书中所用的"剂量单位形式"是指适于作为一个剂量的物理上的不连续单位，每一单位含有与所需的药物载体结合的预定量的活性成分，该量是根据产生所需治疗效果计算的。这种剂量单位形式的例子有片剂(包括片核和包衣片)、胶囊、丸剂、散剂、糯米纸囊剂、注射液或注射悬浮液、茶匙、汤匙等，及其整倍数。

鉴于目的化合物在治疗精神性疾病中的有用性，很明显，本发明提供了一种治疗温血动物精神性疾病的方法。该方法包括使动物系统地服用治疗精神病有效量的式(I)化合物或其可药用酸加成盐与药物载体的紧密混合物。在治疗精神性疾病方面熟练的人员可很容易地从这里给出的试验结果确定有效量。通常认为有效量应为0.01～4mg/kg体重，更好地为0.04～2mg/kg体重。

下述实施例是用来说明本发明，而不是对本发明范围的限制。除非另有说明，在此，所有的份数均以重量计。

实施部分

A．中间体的制备

实施例1

a) 于114份1,2-苯并异噁唑-3-醇和230份磷酰氯的搅拌混合液中滴加160份三乙胺(放热反应)。加完后,将反应混合物在135℃下搅拌过夜。将混合物倒入碎冰中,用氯仿提取产物。将提取液干燥、过滤并蒸发。残留物在异丙醚中煮沸。倾出溶剂(重复操作两次),残留物在硅胶上进行柱层析纯化,以氯仿/甲醇混合物(97:3,以体积计)为洗脱剂。收集纯馏分,蒸发洗脱剂,得到60份(51.1%)残留物3-氯-7-甲基-1,2-苯并异噁唑(中间体1)。

b) 于120份哌嗪和400份1-丁醇的搅拌加热(90℃)的混合物中滴加60份3-氯-7-甲基-1,2-苯并异噁唑。加毕,继续搅拌回流6小时。冷却后,将反应混合物过滤,并蒸发滤液。残留物溶于水中,用氯仿提取产物。将提取液干燥、过滤并蒸发。残留物进行硅胶柱层析纯化,用氯仿/甲醇混合物(95:5,以体积计)进行洗脱。收集纯馏分,并蒸发洗脱剂。残留物放置后固化,得到56份(71.5%)残留物7-甲基-3-(1-哌嗪基)-1,2-苯并异噁唑(中间体2)。

实施例2

a) 将32份1-哌嗪羧酸乙酯、17份3-氯-1,2-苯并异噻唑和45份N,N-二甲基乙酰胺的混合物在150℃下搅拌0.5小时。冷却至50℃后,将反应混合物倒入冰水中。倾出水层,油层在水中搅拌。用氯仿提取油层中的产物。将提取液干燥、过滤并蒸发。残留物以氯仿/甲醇混合物(95:5,体积计)为洗脱剂进行硅胶柱层析纯化。收集纯馏分并蒸发洗脱液,得到13份(44%)残留物4-(1,2-苯并异噻唑-3-基)-1-哌嗪羧酸乙酯(中间体3)。

b) 将12.5份4-(1,2-苯并异噻唑-3-基)-1-哌嗪羧酸乙酯和187.5份48%的氢溴酸水溶液的混合物搅拌回流1.5小时。蒸发后,

将残留物溶于2- 丙醇中，再次蒸发溶剂。残留物溶于甲醇中，再蒸发，然后在丙酮中搅拌。滤出产物，干燥，得到11.5份(73%)3-(1-哌嗪基)-1,2-苯并异噻唑二氢溴酸盐(中间体4)。

实施例3

a) 于64份1-(苯甲基)哌嗪和360份四氢呋喃的搅拌冷却混合物(10℃)中用20分钟时间加入32.5份2,4-二氯苯甲酰氯。加毕，继续搅拌至温度达室温。过滤形成的盐，并真空蒸发滤液。残留物以氯仿/甲醇混合物(95:5,体积计)为洗脱剂进行硅胶柱层析纯化。收集纯馏分并蒸发洗脱液，得到50份(87.8%)残留物1-(2,4-二氯苯甲酰基)-4-(苯甲基)哌嗪(中间体5)。

b) 将30份1-(2,4-二氯苯甲酰基)-4-(苯甲基)哌嗪、19份2,4-双(4-甲氧基苯基)-2,4-二硫化-1,3,2,4-dithiaphosphetane和174份苯的混合物搅拌回流3小时。蒸发反应混合物并将残留物溶于氯仿中。残留物以氯仿为洗脱剂进行硅胶柱层析纯化。收集纯馏分并真空蒸发洗脱液。残留物于室温下放置两天。过滤产物，干燥，得到25份(79.2%)的1-[(2,4-二氯苯基)硫代甲基]-4-(苯甲基)哌嗪(中间体6)。

c) 将40份1-[(2,4-二氯苯基硫代甲基]-4-(苯甲基)哌嗪、144份1-丁醇、13份一水合肼和24份乙酸的混合物搅拌回流过夜。冷却后，加入50份碳酸钠并继续搅拌回流3小时。将反应混合物冷却至室温，加入水和甲苯。搅拌15分钟后，分出有机层，干燥，过滤并蒸发。残留物以氯仿/甲醇混合物(98:2,体积计)为洗脱剂进行硅胶柱层析纯化。收集纯馏分并蒸发洗脱剂。残留物用乙腈结晶。滤出产物，干燥，得到12份(32.2%)6-氯-3-[4-(苯甲基)哌嗪基]

-1H- 吲唑；mp. 162.0℃（中间体7）。

d）在常温和50℃下，将12份6-氟-3-〔4-(苯甲基）哌嗪基〕-1H-吲唑、1份阮内镍催化剂和200份甲醇的混合物在帕尔装置中用2份pd/c催化剂（10%）进行氢化。计算量的氢被吸收后，经硅藻土滤出催化剂，并真空蒸发滤液。残留物用乙腈结晶。滤出产物，干燥，得到7.7份（92.0%）的6-氟-3-(1-哌嗪基）-1H-吲唑(中间体8）。

实施例4

a）于12.5份哌嗪、3.6份三乙胺和75份氯仿的搅拌混合物中加入9份2-氟-N-苯基-苯腙酰氯在75份氯仿中的溶液。在室温下搅拌该混合物2小时。加入5份碳酸钾后，将反应混合物回流搅拌30分钟。冷却混合物，用100份水洗涤后，分层。将有机层干燥、过滤并蒸发，得到6份（55.8%）1-(2-氟苯甲酰基）哌嗪，2-苯基肼残留物（中间体9）。

b）将4.5份3-(2-氯乙基）-2-甲基-4H-吡啶并〔1,2-a〕嘧啶-4-酮、6份1-(2-氟苯甲酰基）哌嗪，2-苯基肼、5.04份碳酸钠、0.1份碘化钾和120份4-甲基-2-戊酮的混合物搅拌回流过夜。滤出无机盐，蒸发滤液。残留物以氯仿／甲醇混合物（95:5，体积计）为洗脱剂进行硅胶柱层析纯化，收集纯馏分并蒸发洗脱液。残留物用2-丙醇结晶。滤出产物，干燥，得到2.5份（25.8%）3-〔2-〔4-(2-氟苯基）（2-苯基亚肼基）甲基〕-1-哌嗪基〕乙基〕-2-甲基-4H-吡啶并〔1,2-a〕嘧啶-4-酮；mp. 180℃（中间体10）。

实施例5

a) 将用盐酸饱和的98份2,4-二氯苯甲醛、49份羟胺一盐酸盐、160份甲醇和80份2-丙醇的混合物搅拌回流4小时，真空浓缩反应混合物，残留物在异丙醚中研制。滤出产物，干燥，得到60份(45.0%)的2,4-二氯苯甲醛肟盐酸盐(中间体11)。

b) 于搅拌和冷却的58份2,4-二氯苯甲醛肟盐酸盐和750份氯仿的混合物(-10℃)中鼓入氯气30分钟。用氮气流排除过量的氯气，并向该溶液中滴加42份三乙胺。加毕，继续搅拌，同时使反应混合物回到室温。过滤沉淀。滤液冷却至-20℃，并用10分钟加到86份哌嗪在900份氯仿中的搅拌冷却溶液(-10℃)中。将反应混合物于室温下搅拌过夜。然后将混合物加热至30℃并过滤。在25℃下真空浓缩滤液。用100份水洗涤两次以除去过量的哌嗪。分出有机层，干燥，过滤并真空浓缩。浓缩物在异丙醚中研制。滤出固体产物，干燥，得到50份(69.1%) 1-[(2,4-二氯苯基)(羟亚胺基)甲基]哌嗪(中间体12)。

c) 将8份6-(2-溴乙基)-2,3-二氢-7-甲基-5H-噻唑并[3,2-a]嘧啶-5-酮一氢溴酸盐、4.8份1-[(2,4-二氯苯基)(羟基亚胺基)甲基]哌嗪，8份碳酸氢钠和180份4-甲基-2-戊酮的混合物搅拌回流20小时。将反应混合物进行热过滤并真空蒸发滤液。残留物以氯仿/甲醇混合物(95:5，体积计)为洗脱液进行硅胶柱层析纯化。收集纯馏分，并真空浓缩洗脱液。残留物用乙腈结晶。滤出产物并干燥，得到4.4份(50.5%) 6-[2-[4-[(2,4-二氯苯基)(羟亚胺基)甲基]-1-哌嗪基]乙基]-2,3-二氢-7-甲基-5H-噻唑并[3,2-a]嘧啶-5-酮(中间体13)。

实施例6

用脱水器将58份5-甲基-1,3,4-噻二唑-2-胺、76份3-乙酰基-4,5-二氢-2(3H)-呋喃酮、1.2份盐酸溶液(12N)和540份甲苯的混合物搅拌回流2小时。冷却至室温后，在20°-40℃下滴加340份磷酰氯(需要进行冷却以保持该温度)。将整个混合物逐渐加热至回流：95℃，盐酸气开始逸出。然后，蒸除100份该混合物，并将残留物搅拌回流2小时。冷却后，蒸发反应混合物，在搅拌下将残留物倒入冰／氨水混合物中。用氯仿提取产物。将提取液干燥，过滤并蒸发。残留物用氯仿／甲醇混合物(95:5，体积计)为洗脱剂进行硅胶柱层析纯化，反复三次。收集纯馏分并蒸发洗脱液。残留物用异丙醚结晶，得到11.8份 6-(2-氯乙基)-2,7-二甲基-5H-1,3,4-噻二唑〔3,2-a〕嘧啶-5-酮；mp.118℃(中间体14)。

实施例7

a) 用脱水器将50份5-甲基-3-异噁唑胺、70份3-乙酰基-4,5-二氢-2(3H)-呋喃酮、435份甲苯和16份多磷酸的混合物搅拌回流3小时。真空浓缩反应混合物，得到99份(95.1%) 4,5-二氢-3-〔1-(5-甲基-3-异噁唑基)亚胺基〕乙基〕-2(3H)-呋喃酮油状残留物(中间体15)。

b) 于98份4,5-二氢-3-〔1-(5-甲基-3-异噁唑基)亚胺基〕乙基〕-2(3H)-呋喃酮，348份甲苯和300份氯仿的搅拌混合物中滴加150份磷酰氯。加毕，继续搅拌回流3小时。将反应混合物浓缩至体积减半，将残留物倒入碎冰中。将整个混合物用氨水溶液处理，用240份4-甲基-2-戊酮提取产物两次，将合并的提取液干燥、过滤并真空蒸发。残留物溶于氯仿中，经硅胶过滤，滤液真空浓缩。残

留物用甲苯和异丙醚的混合物结晶，得到96份(88.2%)的6-(2-氯乙基)-2,5-二甲基-7H-异噁唑并〔2,3-a〕嘧啶-7-酮；mp.165℃(中间体16)。

B．最终化合物的制备

实施例8

将5份3-(2-氯乙基)-6,7,8,9-四氢-2-甲基-4H-吡啶并〔1,2-a〕嘧啶-4-酮一盐酸盐、5份3-(1-哌嗪基)-1,2-苯并异噻唑二盐酸盐、8份碳酸钠、0.2份碘化钾和200份4-甲基-2-戊酮的混合物搅拌回流20小时。将反应混合物过滤，然后蒸发滤液。残留物以氯仿/甲醇混合物(95:5，体积计)为洗脱剂进行硅胶柱层析纯化。收集纯馏分，并蒸发洗脱液。将残留物在2-丙醇中转化成E-2-丁烯二酸盐。将该盐滤出，用乙醇结晶。将产物滤出并干燥，得到7.4份(85%) 3-〔2-〔4-(1,2-苯并异噻唑-3-基)-1-哌嗪基〕乙基〕-6,7,8,9-四氢-2-甲基-4H-吡啶并〔1,2-a〕嘧啶-4-酮E-2-丁烯二酸盐(1:1)；mp.186.0℃(化合物1)。

实施例9

将7.4份7-(2-溴乙基)-3,4-二氢-8-甲基-2H,6H-嘧啶并〔2,1-b〕〔1,3〕噻嗪-6-酮一氢溴酸盐、4.4份7-甲基-3-(1-哌嗪基)-1,2-苯并异噁唑，10份碳酸钠和94份N,N-二甲基甲酰胺的混合物在90℃下搅拌过夜。冷却后，将反应混合物倒入水中，用4-甲基-2-戊酮提取产物。提取液干燥，过滤并蒸发。残留物以氯仿/甲醇混合物(95:5，体积计)为洗脱剂进行硅胶柱层析纯化。收集纯馏分并蒸发洗脱液。残留物用4-甲基-2-戊酮结晶。滤出产物并干燥之，得到3.8份(44.6%) 3,4-二氢-8-甲基-7-〔2-

〔4-(7-甲基-1,2-苯并异噁唑-3-基)-1-哌嗪基〕乙基〕-2H,6H-嘧啶并〔2,1-b〕〔1,3〕-噻嗪-6-酮；mp.170.0℃（化合物2）。

实施例10

在室温下，将4.4份6-〔2-〔4-〔(2,4-二氯苯基)(羟亚胺基)甲基〕-1-哌嗪基〕乙基〕-2,3-二氢-7-甲基-5H-噻唑并〔3,2-a〕嘧啶-5-酮在45份四氢呋喃中的溶液进行搅拌。分批加入0.5份氢化钠分散液（50%）。加毕，加入108份甲苯，并将反应混合物搅拌回流18小时。冷却后，加入16份乙醇，接着加入3份乙酸。将整个混合物搅拌10分钟。混合物用氨水处理，用4-甲基-2-戊酮提取产物。将提取液干燥、过滤并蒸发。残留物以氯仿/甲醇混合物（95:5，体积计）为洗脱液进行硅胶柱层析纯化。收集纯馏分，蒸发洗脱液。残留物用乙腈结晶。滤出产物并干燥，得到3.8份（91.4%）6-〔2-〔4-(6-氯-1,2-苯并异噁唑-3-基)-1-哌嗪基〕乙基〕-2,3-二氢-7-甲基-5H-噻唑并〔3,2-a〕嘧啶-5-酮；mp.193.0℃（化合物3）。

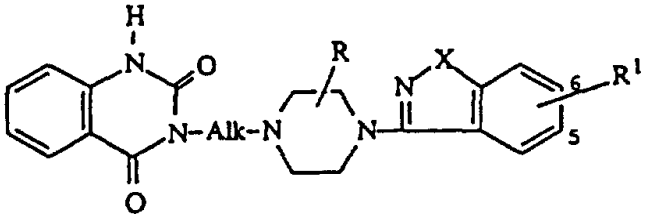
实施例11

将2.5份3-〔2-〔4-〔(2-氯苯基)(2-苯基亚肼基)甲基〕-1-哌嗪基〕乙基〕-2-甲基-4H-吡啶并〔1,2-a〕嘧啶-4-酮，1份碳酸钾和27.8份1,2-乙二醇搅拌回流过夜。冷却反应混合物，然后倒入水中。用二氯甲烷提取产物。提取液干燥、过滤并蒸发。残留物以氯仿/甲醇混合物（95:5，体积计）为洗脱剂进行硅胶柱层析纯化。收集纯馏分并蒸发洗脱液。将残留物在2-丙醇中转化成盐酸盐。将盐滤出，干燥，得到0.7份（25.5%）2-甲基-3-〔2-〔4-

〔1－苯基－1H－吲唑－3－基）－1－哌嗪基〕乙基〕－4H－吡啶并〔1，2－a〕嘧啶－4－酮；mp.260.0℃（分解）（化合物4）。

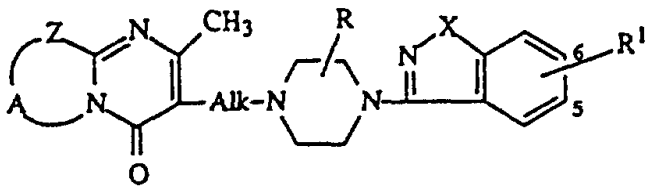
按实施例6－9中所述制备方法得到了表1所列的所有化合物，如标题为“实施例编号”的栏下所说明的。

表1



| 化合物编号 | 实施例编号 | Alk | X | $R^1$ | 物理数据 |
|---|---|---|---|---|---|
| 5 | 8 | $-(CH_2)_2-$ | O | H | mp. 229.8°C |
| 6 | 8 | $-(CH_2)_3-$ | O | H | mp. 210.0°C |
| 7 | 8 | $-(CH_2)_2-$ | S | H | mp. 230.1°C |
| 8 | 8 | $-(CH_2)_2-$ | O | 5-Cl | HCl/mp. 264.0°C |
| 9 | 8 | $-(CH_2)_2-$ | NH | 6-F | mp. 276.7°C |
| 10 | 8 | $-(CH_2)_2-$ | NH | H | |

表2



| 化合物编号 | 实施例编号 | -Z-A- | Alk | X | $R^1$ | 物理数据 |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 11 | 8 | -CH=CH-CH=CH- | $-(CH_2)_2-$ | S | H | (E)-2-丁烯二酸盐(2:3)/mp. 202.9°C |
| 12 | 8 | -CH=CH-CH=CH- | $-(CH_2)_2-$ | O | 5-Cl | mp. 149.9°C |

| 化合物编号 | 实施例编号 | -Z-A- | Alk | X | $R^1$ | 物理数据 |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 13 | 8 | -CH=CH-CH=CH- | $-(CH_2)_2-$ | O | H | mp. 162.6°C |
| 14 | 9 | -CH=CH-CH=CH- | $-(CH_2)_2-$ | O | 7-$CH_3$ | mp. 154.6°C |
| 15 | 10 | -CH=CH-CH=CH- | $-(CH_2)_2-$ | O | 6-F | mp. 204.2°C |
| 16 | 8 | -CH=CH-CH=CH- | $-(CH_2)_2-$ | NH | 6-F | mp. 243.8°C |
| 17 | 8 | $-(CH_2)_4-$ | $-(CH_2)_2-$ | O | H | mp. 152.2°C |
| 18 | 8 | $-(CH_2)_4-$ | $-(CH_2)_2-$ | O | 5-Cl | (E)-2-丁烯二酸盐(1:1)/mp. 197.4°C |
| 19 | 9 | $-(CH_2)_4-$ | $-(CH_2)_2-$ | O | 7-$CH_3$ | mp. 169.2°C |
| 20 | 10 | $-(CH_2)_4-$ | $-(CH_2)_2-$ | O | 6-F | mp. 188.7°C |
| 21 | 8 | $-(CH_2)_4-$ | $-(CH_2)_2-$ | NH | 6-F | mp. 249.5°C |
| 22 | 8 | -S-$(CH_2)_3-$ | $-(CH_2)_2-$ | O | H | mp. 194.3°C |
| 23 | 8 | -S-$(CH_2)_3-$ | $-(CH_2)_2-$ | O | 5-Cl | mp. 166.8°C |
| 24 | 8 | -S-$(CH_2)_3-$ | $-(CH_2)_2-$ | S | H | mp. 162.8°C |
| 25 | 10 | -S-$(CH_2)_3-$ | $-(CH_2)_2-$ | O | 6-F | mp. 210.1°C |
| 26 | 8 | -S-$(CH_2)_2-$ | $-(CH_2)_2-$ | S | H | (E)-2-丁烯二酸盐(1:1)/mp. 223.8°C |
| 27 | 8 | -S-$(CH_2)_2-$ | $-(CH_2)_2-$ | O | H | mp. 192.1°C |
| 28 | 8 | -S-$(CH_2)_2-$ | $-(CH2)_2-$ | O | 5-Cl | (E)-2-丁烯二酸盐(1:1)/mp. 185.7°C |
| 29 | 8 | -S-$(CH_2)_2-$ | $-(CH_2)_2-$ | NH | 6-F | mp. 264.6°C |
| 30 | 8 | -S-CH=CH- | $-(CH_2)_2-$ | S | H | (E)-2-丁烯二酸盐(1:1)/mp. 232.7°C |
| 31 | 8 | -S-CH=CH- | $-(CH_2)_2-$ | O | H | mp. 210.8°C |
| 32 | 8 | -S-CH=CH- | $-(CH_2)_2-$ | O | 5-Cl | mp. 120.4°C |
| 33 | 9 | -S-CH=CH- | $-(CH_2)_2-$ | O | 7-$CH_3$ | mp. 149.6°C |
| 34 | 10 | -S-CH=CH- | $-(CH_2)_2-$ | O | 6-F | mp. 217.0°C |
| 35 | 8 | -S-CH=C($CH_3$)- | $-(CH_2)_2-$ | S | H | (E)-2-丁烯二酸盐(1:1)/mp. 233.1°C |
| 36 | 8 | -S-CH=C($CH_3$)- | $-(CH_2)_2-$ | O | 5-Cl | mp. 163.9°C |
| 37 | 8 | -S-CH=C($CH_3$)- | $-(CH_2)_2-$ | O | H | mp. 200.8°C |
| 38 | 9 | -S-CH=C($CH_3$)- | $-(CH_2)_2-$ | O | 7-$CH_3$ | mp. 159.8°C |
| 39 | 10 | -S-CH=C($CH_3$)- | $-(CH_2)_2-$ | O | 6-F | mp. 214.8°C |
| 40 | 8 | -S-CH=C($CH_3$)- | $-(CH_2)_2-$ | NH | 6-F | mp. 266.9°C |
| 41 | 8 | -CH=CH-CH=CH- | $-(CH_2)_2-$ | NH | H | mp. 202.0°C |
| 42 | 8 | -CH=CH-C($CH_3$)=CH- | $-(CH_2)_2-$ | O | H | mp. 150.2°C |

| 化合物编号 | 实施例编号 | -Z-A- | Alk | X | $R^1$ | 物理数据 |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 43 | 8 | -CH=CH-C($CH_3$)=CH- | -($CH_2$)$_2$- | NH | 6-F | mp. 250.8°C |
| 44 | 8 | -CH=CH-C($CH_3$)=CH- | -($CH_2$)$_2$- | NH | H | mp. 203.6°C |
| 45 | 8 | -C($CH_3$)=CH-CH=CH- | -($CH_2$)$_2$- | O | H | mp. 169.7°C |
| 46 | 8 | -C($CH_3$)=CH-CH=CH- | -($CH_2$)$_2$- | S | H | mp. 165.0°C |
| 47 | 8 | -C($CH_3$)=CH-CH=CH- | -($CH_2$)$_2$- | NH | 6-F | mp. 228.8°C |
| 48 | 8 | -CH=CH-CCl=CH- | -($CH_2$)$_2$- | O | H | mp. 155.3°C |
| 49 | 8 | -CH=CH-CCl=CH- | -($CH_2$)$_2$- | NH | H | mp. 211.7°C |
| 50 | 8 | -CH=CH-CBr=CH- | -($CH_2$)$_2$- | O | H | mp. 167.4°C |
| 51 | 8 | -CH=CH-CBr=CH- | -($CH_2$)$_2$- | NH | 6-F | mp. 249.3°C |
| 52 | 8 | -($CH_2$)$_4$- | -($CH_2$)$_2$- | NH | H | mp. 212.8°C |
| 53 | 8 | -$CH_2$-CH($CH_3$)-($CH_2$)$_2$- | -($CH_2$)$_2$- | NH | 6-F | mp. 272.8°C |
| 54 | 8 | -CH($CH_3$)-($CH_2$)$_3$- | -($CH_2$)$_2$- | O | H | mp. 157.8°C |
| 55 | 8 | -CH($CH_3$)-($CH_2$)$_3$- | -($CH_2$)$_2$- | S | H | mp. 137.4°C |
| 56 | 8 | -CH($CH_3$)-($CH_2$)$_3$- | -($CH_2$)$_2$- | NH | 6-F | mp. 211.3°C |
| 57 | 8 | -$CH_2$-C($CH_3$)-$CH_2$-C($CH_3$)- | -($CH_2$)$_2$- | S | H | mp. 199.7°C |
| 58 | 8 | -CHOH-($CH_2$)$_3$- | -($CH_2$)$_2$- | NH | H | mp. 222.3°C |
| 59 | 8 | -CHOH-($CH_2$)$_3$- | -($CH_2$)$_2$- | S | H | mp. 220.9°C |
| 60 | 8 | -S-($CH_2$)$_3$- | -($CH_2$)$_2$- | NH | 6-F | mp. 255.6°C |
| 61 | 8 | -S-($CH_2$)$_3$- | -($CH_2$)$_2$- | NH | H | mp. 202.5°C |
| 62 | 8 | -S-($CH_2$)$_2$- | -($CH_2$)$_2$- | NH | H | mp. 214.6°C |
| 63 | 8 | -S-CH=CH- | -($CH_2$)$_2$- | NH | 6-F | mp. >300°C (分解) |
| 64 | 8 | -S-CH=CH- | -($CH_2$)$_2$- | NH | H | mp. 255.6°C |
| 65 | 8 | -S-CH=C($CH_3$)- | -($CH_2$)$_2$- | NH | H | mp. 223.1°C |
| 66 | 8 | -S-C($CH_3$)=N- | -($CH_2$)$_2$- | O | H | (E)-2-丁烯二酸盐 (2:1)/mp. 236.6°C |
| 67 | 8 | -S-C($CH_3$)=N- | -($CH_2$)$_2$- | NH | 6-F | mp. 284.3°C |
| 68 | 8 | -CH=C($CH_3$)-O- | -($CH_2$)$_2$- | O | H | mp. 201.6°C |
| 69 | 8 | -CH=C($CH_3$)-O- | -($CH_2$)$_2$- | S | H | 0.5 $H_2O$ mp. 141.7°C |
| 70 | 8 | -CH=C($CH_3$)-O- | -($CH_2$)$_2$- | NH | H | mp. 215.2°C |
| 71 | 8 | -CH=C($CH_3$)-O- | -($CH_2$)$_2$- | NH | 6-F | mp. 229.4-229.9°C |

* 表1、表2中，R为氢。

C．药理学实施例

目的化合物作为抑制精神药的活性可通过由至少两种不同试验（即用大鼠和阿朴吗啡－、色胺－、和去甲肾上腺素相结合进行的体内试验和用狗进行的阿朴吗啡试验）中的一种所得到的实验数据来证明。试验按下述步骤进行，实验数据在表3中给出。

实施例12

用大鼠进行的阿朴吗啡(APO)－、色胺(TRY)－和去甲肾上腺素(NOR)相结合的体内试验。

本试验所用的实验动物为成年雄性Wistar大鼠（重240±10g）。禁食过夜后，把试验化合物的水溶液皮下给药或使动物口服（1ml/kg体重）（时间＝0），并把动物装在隔离的观察笼中。30分钟后（时间＝30分），静脉注射阿朴吗啡盐酸盐(APO)(1.25mg/kg)，观察大鼠1小时，看是否出现阿朴吗啡诱导的下述现象：焦虑不安和刻板的咀嚼。结束此观察过程时（时间＝90分钟），给同一些动物静脉注射色胺(TRY)(40mg/kg)，注意典型的色胺诱导的两侧耳的紧张发作和充血。最后在预处理2小时后（时间＝120分），用去甲肾上腺素(NOR)静脉处理同一些动物(1.25mg/kg)，最迟在60分钟之后观察可能的死亡率。

表3给出了一些试验化合物的$ED_{50}$值。在此所用的$ED_{50}$值表示可使50%的动物不产生阿朴吗啡－、色胺－或去甲肾上腺素诱导的现象的剂量。

用狗进行的阿朴吗啡试验(APO－狗)

所用方法由P.A.J.Janssen和C.J.E.Niemegeers描述在Arzneim.-Forsch.(Drug Res.), 9,765,767(1959)

中。将表3所列的化合物以不同的剂量通过皮下给药或口服给小猎兔犬(beagle dogs)，1小时后，用阿朴吗啡的一个标准剂量(0.31mg/kg，S.C.)处理这些动物。

表3给出了一些试验化合物的$ED_{50}$值。在此所用的$ED_{50}$值表示保持50%动物不产生呕吐的剂量。

表3所列的化合物不是对本发明的限制，而是举例说明所有式(I)化合物的有用的药理学活性。

表3

| 化合物编号 | 大鼠体内进行的结合试验；$ED_{50}$（mg/kg） | | | | (APO)-狗试验, $ED_{50}$（mg/kg） |
|---|---|---|---|---|---|
| | (APO) | (TRY)-惊厥 | (TRY)-充血 | (NOR) | |
| 3 | 0.02 | 0.005 | 0.00125 | 0.08 | 0.07 |
| 11 | 0.08 | 0.08 | 0.00031 | 1.25 | 0.45 |
| 15 | 0.04 | 0.08 | 0.005 | 0.31 | 0.015 |
| 16 | 0.08 | 0.08 | 0.005 | 0.08 | <0.01 |
| 20 | 0.08 | 0.08 | 0.005 | 0.08 | 0.015 |
| 25 | 0.08 | 0.08 | ≤0.01 | 0.31 | 0.06 |
| 26 | 0.08 | 0.02 | 0.00125 | 5 | 0.03 |
| 27 | 0.03 | 0.03 | 0.00125 | 0.31 | 0.06 |
| 31 | 0.03 | 0.02 | 0.00031 | 1.25 | 0.03 |
| 34 | 0.02 | 0.08 | <0.01 | 0.31 | 0.015 |
| 39 | 0.08 | 0.04 | <0.04 | 0.31 | 0.03 |
| 40 | 0.02 | 0.02 | 0.00031 | 0.08 | 0.0025 |
| 41 | 0.08 | 0.04 | 0.005 | 1.25 | 0.03 |
| 45 | 0.04 | 0.08 | 0.02 | 1.25 | >0.01 |
| 47 | 0.04 | 0.08 | 0.000125 | 0.08 | 0.001 |
| 55 | 0.04 | 0.04 | 0.0025 | 10 | >0.016 |
| 56 | 0.08 | 0.08 | 0.005 | 0.16 | 0.00045 |
| 63 | 0.02 | 0.02 | 0.00125 | 0.16 | 0.001 |
| 64 | 0.08 | 0.08 | 0.005 | 1.25 | - |
| 65 | 0.08 | 0.04 | 0.00063 | 1.25 | - |

D．组合物实施例

下述制剂是用来举例说明典型的、适于按本发明系统地用于动物和人体的、呈剂量单位形式的药物组合物。

在这些实施例中所用的“活性成分”(A.I.)指式(I)化合物或其可药用酸加成盐。

实施例13：口腔滴剂

在60-80℃下，将500份A.I.溶于0.5l 2-羟基丙酸和1.5l聚乙二醇中。冷却至30-40℃后，加入35l聚乙二醇，并将混合物充分搅拌。然后加入1750份糖精钠在2.5l纯水中的溶液，并在搅拌下加入2.5l可可调味香料和足量的聚乙二醇至体积50l，由此提供了含10mg/ml A.I.的口腔滴剂。将得到的溶液装入合适的容器中。

实施例14：口服液

将9份4-羟基苯甲酸甲酯和1份4-羟基苯甲酸丙酯溶于4l煮沸的纯水中。在3l该溶液中先溶解10份2,3-二羟基丁二酸，然后溶解20份A.I.。将后一种溶液与前一种溶液的剩余部分合并，于其中加入12l 1,2,3-丙三醇和3l山梨醇70%溶液。将40份糖精钠溶于0.5l水中，加入2ml树莓和2ml醋栗香精。将后一种溶液与前一种溶液合并，加入足量的水至体积20l，由此提供了每茶匙(5ml)含5mg A.I.的口服液，将得到的溶液装入合适的容器中。

实施例15：胶囊

将20份A.I.、6份硫酸月桂酯钠、56份淀粉、56份乳糖、0.8份胶态二氧化硅和1.2份硬脂酸镁一起剧烈搅拌。然后把得到的混合物装入1000个合适的硬明胶胶囊中，每个胶囊含有20mgA.I.。

实施例16：薄膜包衣片

片核的制备：

将100份A.I.、570份乳糖和200份淀粉的混合物充分混合，

然后用5份硫酸十二烷基硫酸酯钠和10份聚乙烯吡咯烷酮(Kollidon-K 90®)在约200ml水中的溶液润湿。将湿粉状混合物过筛。然后加入100份微晶纤维素(Avicel®)和15份氢化植物油(Sterotex®)。将整个混合物充分混合并压成片，得到10,000片，每片含10mg A.I.。

包衣：

于10份甲基纤维素(Methocel 60HG®)在75ml变性酒精中的溶液中加入5份乙基纤维素(Ethocel 22 cps®)在150ml二氯甲烷中的溶液。然后加入75ml二氯甲烷和2.5ml 1,2,3-丙三醇。将10份聚乙二醇熔化并溶解于75ml二氯甲烷中。将后一种溶液加到前一种溶液中，然后加入2.5份硬脂酸镁、5份聚乙烯吡咯烷酮和30ml浓缩的着色悬浮液(Opaspray K-1-2109®)将整个混合物均化。在包衣装置中用得到的这种混合物对片核进行包衣。

实施例17：注射液

将1.8份4-羟基苯甲酸甲酯和0.2份4-羟基苯甲酸丙酯溶于约0.5l煮沸的注射用水中。冷却至约50℃后，搅拌下加入4份乳酸、0.05份丙二醇和4份A.I.。将该溶液冷却至室温，用足量的注射用水补足1l，得到含4mg/ml A.I.的溶液。将该溶液过滤灭菌(U.S.P.XVII p.811)并装入无菌容器中。

实施例18：栓剂

将3份A.I.溶于3份2,3-二羟基丁二酸在25ml聚乙二醇400中的溶液中。将12份表面活性剂(SPAN®)和足量的甘油三酸酯(Witepsol 555®)(加至300份)一起熔化，将后面的混合物与前一种溶液很好混合。将由此得到的混合物倒入37-38℃的模子中，形成100粒栓剂，每粒含A.I. 30mg/ml。