

(12) 按照专利合作条约所公布的国际申请

(19) 世界知识产权组织
国际局

(43) 国际公布日
2014 年 11 月 13 日 (13.11.2014)



WIPO | PCT



(10) 国际公布号
WO 2014/180165 A 1

(51) 国际分类号：

C07D 417/12 (2006.01) A61P 25/22 (2006.01)
C07D 275/04 (2006.01) A61P 25/30 (2006.01)
A61K 31/496 (2006.01) A61P 25/28 (2006.01)
A61P 25/24 (2006.01) A61P 25/00 (2006.01)
A61P 25/18 (2006.01) A61P 25/16 (2006.01)

(21) 国际申请号：PCT/CN20 14/000474

(22) 国际申请日：2014 年 5 月 8 日 (08.05.2014)

(25) 申请语言：中文

(26) 公布语言：中文

(30) 优先权：
2013 10166896.6 2013 年 5 月 8 日 (08.05.2013) CN

(71) 申请人 上海医药工业研究院 (SHANGHAI INSTITUTE OF PHARMACEUTICAL INDUSTRY)
[CN/CN]; 中国上海市北京西路 1320 号 ,Shanghai 200040 (CN)。

(72) 发明人: 李建其 (LI, Jianqi); 中国上海市北京西路 1320 号 Shanghai 200040 (CN)。陈晓文 (CHEN, Xiaowen); 中国上海市北京西路 1320 号 ,Shanghai 200040 (CN)。马志龙 (MA, Zhilong); 中国上海市北京西路 1320 号 ,Shanghai 200040 (CN)。张莉 (ZHANG, Li); 中国上海市北京西路 1320 号 ,Shanghai 200040 (CN)。崔宁 (CUI, Ning); 中国上海市北京西路 1320 号 ,Shanghai 200040 (CN)。

(74) 代理人 : 中原信达知识产权代理有限责任公司
(CHINA SINDA INTELLECTUAL PROPERTY LTD.); 中国北京市西城区金融街 19 号富凯大厦 B 座 11 层 Beijing 100033 (CN)。

(81) 指定国 除另有指明, 要求每一种可提供的国家保护) : AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, JP, KE, KG, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW。

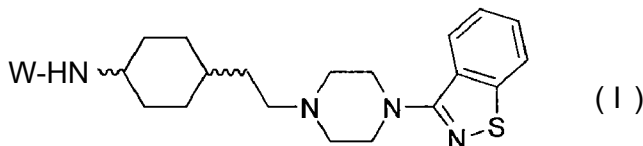
(84) 指定国 除另有指明, 要求每一种可提供的地区保护) : ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), 欧亚 (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), 欧洲 (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG)。

本国际公布：

- 包括国际检索报告(条约第 21 条(3))。

(54) Title: BENZOISOTHIAZOLE COMPOUNDS AND USE IN PREPARATION OF ANTIPSYCHOTIC DRUGS

(54) 发明名称 苯并异噻唑类化合物及在制备抗精神分裂症药物中的应用



(57) Abstract: Disclosed are benzoisothiazole compounds and a use in the preparation of anti-schizophrenia drugs. The benzoisothiazole compounds of the present invention not only have strong affinity for dopamine D₃ receptor, 5-HT_{1A} receptor and 5-HT_{2A} receptor, but also can observably improve the symptoms of schizophrenia relevant to apomorphine model and MK-801 model mice, with oral absorption being good, safety being high and side-effect being less, and having developmental value as new anti-neurotic disease drugs. The present invention is the compounds having a structure of general formula (I), or geometric isomers, free alkalies, salts, hydrates or solvates thereof.

(57) 摘要: 本发明公开了一种苯并异噻唑类化合物及在制备抗精神分裂症药物中的应用, 本发明的苯并异噻唑类化合物不仅对多巴胺 D₃ 受体、5-HT_{1A} 及 5-HT_{2A} 受体具强亲和力, 而且能显著改善阿朴吗啡模型、MK-801 模型小鼠的相关精神分裂症症状, 口服吸收较好, 安全性高, 副作用小, 具有作为新型抗精神神经性疾病药物开发的价值。本发明为具有如结构通式(I)所示的化合物或其几何异构体、游离碱、盐、水合物或溶剂化物:



WO 2014/180165 A1

苯并异噻唑类化合物及在制备抗精神分裂症药物中的应用

技术领域

本发明涉及具有抗精神病活性的苯并异噻唑类化合物及其作为抗精神分裂药物的应用。

背景技术

精神性疾病包括焦虑症、精神分裂症、双向情感障碍等，而精神分裂症是精神疾病中最严重、危害最大的一种，是社会负担第 7 大疾病。其临床主要表现为思维障碍（思维散漫、思维中断、思维贫乏、妄想等）、幻觉、情感障碍（情感淡漠、情感倒错），行为障碍（社交退缩、行为怪异、紧张性兴奋、木僵等）及学习、工作记忆缺失。随着社会环境的恶化和生活压力的与日俱增，精神分裂症的发病率呈明显上升趋势。

现代医学认为精神分裂症是一种症候群，为病因不明的一组症状和体征的集合。近十余载，对于神经递质及受体的研究较为活跃，并发现在部分精神分裂症病人中由于中枢神经递质及受体功能异常而影响神经内分泌，亦将上述研究成果用于临床及开发新的治疗药物。大量研究结果表明，精神疾病与中枢单胺类神经递质及受体功能失常有关，而中枢多巴胺(DA)系统和 5-羟基色胺(5-HT)系统与人体精神活动密切相关。研究表明，DA 和 5-HT 系统功能紊乱易导致精神分裂症、抑郁症、躁狂症、焦虑症、帕金森氏病、神经性疼痛等多种神经精神类疾病。

目前，临床上市抗精神病药物主要作用于 DA 和 5-HT 系统，并按其作用机制和作用靶点分为经典抗精神病药和非经典抗精神病药，前者主要作用于 DA 系统（D₂ 受体拮抗剂），而后者主要作用于 DA 系统和 5-HT 系统（如 D₂/5-HT_{2a} 双重拮抗剂）。目前临床一线用药以非经典抗精神病药为主，经典抗精神病药因其过度拮抗黑质-纹状体、结节-漏斗 D₂ 受体，易导致锥体外系效应(EPS)和高催乳素血症等副作用。此外，由于其单一作用于 DA 系统，因而只对精神分裂症阳性症状有效，对阴性症状、认知障碍无效。非经典抗精神病药如齐拉西酮、利培酮、阿立哌唑、喹硫平等，在治疗阳性症状的同时，对阴性症状亦有一定改善，但对认知障碍无明显改善，且均具相应副作用

如 EPS 概率偏高，肥胖、静坐不能，失眠，焦虑，心脏毒性等。因而目前尚无一个上市药物在改善精神分裂症整体谱系的同时，有效降低上述副作用。因此，寻找高效低毒、治疗谱宽的新型抗精神分裂药为抗精神病药物研发的焦点与热点。

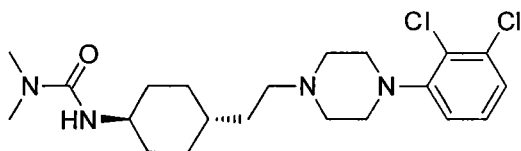
多巴胺受体 D_1 、 D_2 、 D_3 、 D_4 和 D_5 五个亚型，归属于两个家族，即 D_1 家族：包括 D_1 和 D_5 ， D_2 家族：包括 D_2 、 D_3 、 D_4 ，目前研究较多的是 D_2 受体家族。 D_2 受体在中枢主要分布于黑质、纹状体、尾状核、伏隔核及边缘系统。现有抗精神病药均通过拮抗 D_2 受体而发挥抗精神分裂症阳性症状的作用。 D_3 受体与 D_2 受体具高度同源性，脑内 D_3 受体主要分布于中脑皮层和边缘系统，阻断 D_3 受体不会产生锥体外系(EPS)等副反应，并且能够治疗僵住症和改善患者认知功能。因而选择性 D_3 受体拮抗剂作为抗精神分裂症药物具有良好的应用前景。但与 D_2 受体相比， D_3 受体 mRNA 在脑内分布较少，因而要求药物作用于 D_2 、 D_3 受体的同时，应具有 D_3 受体选择性，即对 D_3 的亲和力强于对 D_2 受体亲和力 10 倍或更高，以发挥僵住症、认知改善等生理效应。大量研究结果表明，5-HT_{2A} 受体拮抗剂可解除边缘系统 DA 能神经元的抑制，以恢复 DA 能神经元的正常功能，从而改善阴性症状。

近年来，5-HT_{1A} 受体对于减少精神分裂症药物的副作用、提高认知功能的改善作用越来越得到学术界的认同。有研究表明，5-HT_{1A} 的激动（或部分激动）作用可以有效的减少因 D_2 过度阻断引起的 EPS 等副作用；在前额叶皮质中，NMDA（N-甲基-D-天冬氨酸）受体通道与 5-HT_{1A} 受体靶点相同，因而作用于前额叶皮质 5-HT_{1A} 受体有利于改善认知功能。激动突触后 5-HT_{1A} 受体减少谷氨酸释放，有利于改善阴性症状和认知功能。5-HT_{1A} 的部分激动作用与 D_3 的协同作用可在治疗剂量下将 EPS 降低到观测水平以下。因此，同时作用于 D_2 、 D_3 、5-HT_{1A} 和 5-HT_{2A} 受体，并具有 D_3 选择性的新型抗精神分裂新药成为目前抗精神分裂症药物开发的新方向，并为相关疾病的治疗药物研发提供了思路。

Cariprazine（RGH-188，化学结构如下所示）为 Forest Laboratories 和 Gedeon Richter 公司联合开发的 D_2/D_3 /5-HT_{1A} 受体部分激动剂，目前已于美国完成 III 期临床实验，处于注册期，其适应症包括精神分裂症、躁狂症及和抑郁症。受体亲和力实验结果表明，Cariprazine 对 D_2 、 D_3 、5-HT_{1A} 受体具

强亲和力 (K_i 值分别为 0.69nM、0.085nM 和 2.46nM)，对 5-HT_{2A} 受体具中等强度亲和力， K_i 值为 19nM，其对 D₃/D₂ 受体具有一定的选择性。体内实验表明其对精神分裂症、抑郁症和躁狂症疗效明确，毒副作用低，不易引起患者体重增加等。临床研究结果进一步表明 Cariprazine 对躁郁症有很好的疗效，若其能成功上市，将首次实现躁郁症的单一药物治疗，较好提高患者的依从性，避免抗精神分裂症药物与抗抑郁药物的联合用药。

然而，临床试验结果进一步显示，Cariprazine 在 3mg/d 和 4.5mg/d 剂量下患者 EPS 发生率为 22%。其原因可能因其过强的 D₂ 受体亲和力及过度阻断作用所引起，此外，亦可能因其对 5-HT_{1A} 受体的作用未能完全改善 D₂ 受体的过度阻断。在动物实验中 Cariprazine 表现出较好的认知障碍改善作用，但在临床患者中未能明确体现，可能因其 D₃/D₂ 受体选择性仍不够理想，进而未能体现出以 D₃ 受体介导的认知功能改善作用。



Cariprazine(RG H-188)

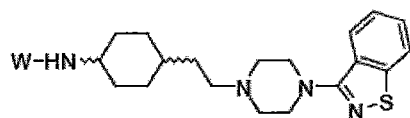
Cariprazine 的化学结构

发明内容

本发明需要解决的技术问题之一是公开一种苯并异噻唑类化合物，以克服现有药物如静坐不能、EPS、僵住症等副作用及对认知障碍疗效差等缺陷，以满足临床应用的需

本发明需要解决的技术问题之二是公开上述化合物作为在制备治疗精神分裂症及相关神经精神类疾病药物中的应用。

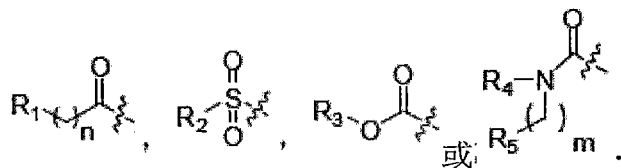
本发明所述的苯并异噻唑类化合物，为具有如结构通式 (I) 所示的化合物或其几何异构体、游离碱、盐、水合物或溶剂化物：



(I)

其中-

W 为：



R₁、R₂ 分别代表杂芳基或取代杂芳基；

n 为 0、1、2 或 3，优选的为 0 或 1；

m 为 0、1 或 2，优选的为 0 或 1；

5 R₃ 代表 $\text{C}_1\sim\text{C}_4$ 的烷基、取代的 $\text{C}_1\sim\text{C}_4$ 的烷基、 $\text{C}_3\sim\text{C}_6$ 的环烷基、取代的 $\text{C}_3\sim\text{C}_6$ 的环烷基、苯基、取代苯基、苄基、取代苄基、杂芳基、取代的杂芳基、杂芳甲基或取代杂芳甲基；

R₄ 为氢原子或 $\text{C}_1\sim\text{C}_4$ 的烷基；

R₅ 为苯基或取代苯基、杂芳基或取代杂芳基。

10 其中，R₁、R₂ 代表的杂芳基选自咪唑基、吡咯基、噻吩基、苯并咪唑基、吡啶基或苯并噻吩基；

R₁、R₂ 代表的取代杂芳基的取代基选自卤素、氰基、 $\text{C}_1\sim\text{C}_2$ 的烷基碳酰基、硝基、甲氧基或 $\text{C}_1\sim\text{C}_4$ 的烷基；

R₃ 代表的 $\text{C}_1\sim\text{C}_4$ 的烷基可被 1~3 个氟原子取代；

15 R₃ 代表的取代环烷基上的取代基选自 $\text{C}_1\sim\text{C}_2$ 的烷基；

R₃ 代表的取代苯基、取代苄基、取代杂芳基或取代杂芳甲基的取代基选自卤素、 $\text{C}_1\sim\text{C}_2$ 烷氧基、硝基或 $\text{C}_1\sim\text{C}_2$ 的烷基；

R₃ 代表的杂芳基优选咪唑基、噻吩基、吡啶基或苯并咪唑基；

20 R₃ 代表的杂芳甲基优选咪唑甲基、噻吩甲基、吡啶甲基、苯并咪唑甲基或苯并噻吩甲基；

R₃ 代表的取代杂芳基的取代基优选卤素、 $\text{C}_1\sim\text{C}_2$ 烷氧基、硝基或 $\text{C}_1\sim\text{C}_2$ 的烷基取代的咪唑基、噻吩基、吡啶基或苯并咪唑基；

25 R₃ 代表的取代杂芳甲基的取代基优选卤素、 $\text{C}_1\sim\text{C}_2$ 烷氧基、硝基或 $\text{C}_1\sim\text{C}_2$ 的烷基取代的咪唑甲基、噻吩甲基、吡啶甲基、苯并咪唑甲基或苯并噻吩甲基；

R₅ 代表的杂芳基包括咪唑基、吡咯基、噻吩基、吡啶基、苯并咪唑基、苯并噻吩基或吡啶基；

R₅ 代表的取代苯基或取代杂芳基的取代基包括卤素、 $\text{C}_1\sim\text{C}_2$ 烷氧基、硝

基或 $C_1\sim C_2$ 的烷基；

所述的水合物包括含 0.5~3 分子的水合物；

所述的盐为含有药物上可接受的阴离子的盐，如盐酸盐、氢溴酸盐、氢碘酸盐、硝酸盐、硫酸盐或硫酸氢盐、磷酸盐或酸式磷酸盐、醋酸盐、乳酸盐、乳清酸盐、柠檬酸盐、酒石酸盐、马来酸盐、富马酸盐、葡糖酸盐、糖二酸盐、苯甲酸盐、甲磺酸盐、乙磺酸盐、苯磺酸盐、对甲苯磺酸盐、棕榈酸盐，其中优选盐酸盐、氢溴酸盐、硫酸盐、三氟醋酸盐、酒石酸盐、甲磺酸盐或棕榈酸盐，所述的盐优选另含 0.5~6 分子的结晶水，优选为盐酸盐、溴氢酸盐、硫酸盐、三氟醋酸盐、甲磺酸盐或棕榈酸盐；

本发明的化合物可包括，但不限于下面所述优选的化合物：

1-1 反式-N-(4-(2-(4- (苯并[d]异噻唑-3-基)哌嗪-1-基)乙基)环己基)呋喃-2-碳酰胺、

1-2 反式-N-(4-(2-(4- (苯并[d]异噻唑-3-基)哌嗪-1-基)乙基)环己基)噻吩-2-碳酰胺、

1-3 反式-N-(4-(2-(4- (苯并[i]异噻唑-3-基)哌嗪-1-基)乙基)环己基)-1H-吡咯-2-碳酰胺、

1-4 反式-N-(4-(2-(4- (苯并[《异噻唑-3-基)哌嗪-1-基)乙基)环己基)-1H-吡啶-2-碳酰胺、

1-5 反式-N-(4-(2-(4- (苯并[《异噻唑-3-基)哌嗪-1-基)乙基)环己基)苯并呋喃-2-碳酰胺、

1-6 反式-N-(4-(2-(4- (苯并[d]异噻唑-3-基)哌嗪-1-基)乙基)环己基)苯并[b]噻吩-2-碳酰胺、

1-7 反式-N-(4-(2-(4- (苯并[力异噻唑-3-基)哌嗪-1-基)乙基)环己基)-5-氰基-呋喃-2-碳酰胺、

1-8 反式-N-(4-(2-(4- (苯并[d]异噻唑-3-基)哌嗪-1-基)乙基)环己基)-3-叔丁基呋喃-2-碳酰胺、

1-9 反式-N-(4-(2-(4- (苯并[力异噻唑-3-基)哌嗪-1-基)乙基)环己基)-5-甲基-1H-吡咯-2-碳酰胺、

1-10 反式 5-乙酰基-N-(4-(2-(4- (苯并[if]异噻唑-3-基)哌嗪-1-基)乙基)环己基)呋喃-2-碳酰胺、

I-11 反式-N-(4-(2-(4-(苯并[《异噻唑-3-基)哌嗪-1-基)乙基)环己基)-3-甲基噻吩-2-碳酰胺、

1-12 反式-N-(4-(2-(4-(苯并[《异噻唑-3-基)哌嗪-1-基)乙基)环己基)-3-溴噻吩-2-碳酰胺、

5 1-13 反式-N-(4-(2-(4-(苯并[d]异噻唑-3-基)哌嗪-1-基)乙基)环己基)-3-甲基苯并[b]噻吩-2-碳酰胺、

1-14 反式-N-(4-(2-(4-(苯并[闭异噻唑-3-基)哌嗪-1-基)乙基)环己基)-3-氯苯并[b]噻吩-2-碳酰胺、

10 1-15 反式-N-(4-(2-(4-(苯并[《异噻唑-3-基)哌嗪-1-基)乙基)环己基)-5-硝基-1H-吡啶-2-碳酰胺、

1-16 反式-N-(4-(2-(4-(苯并[《异噻唑-3-基)哌嗪-1-基)乙基)环己基)-5-甲氧基苯并呋喃-2-碳酰胺、

1-17 反式-N-(4-(2-(4-(苯并[《异噻唑-3-基)哌嗪-1-基)乙基)环己基)-2-(噻吩-2-基)乙酰胺、

15 1-18 反式-N-(4-(2-(4-(苯并[d]异噻唑-3-基)哌嗪-1-基)乙基)环己基)-2-(苯并呋喃-3-基)乙酰胺、

1-19 顺式-N-(4-(2-(4-(苯并[i]异噻唑-3-基)哌嗪-1-基)乙基)环己基)呋喃-2-碳酰胺、

20 1-20 顺式-N-(4-(2-(4-(苯并[力异噻唑-3-基)哌嗪-1-基)乙基)环己基)噻吩-2-碳酰胺、

1-21 顺式-N-(4-(2-(4-(苯并[力异噻唑-3-基)哌嗪-1-基)乙基)环己基)-1H-吡咯-2-碳酰胺、

1-22 顺式-N-(4-(2-(4-(苯并[i]异噻唑-3-基)哌嗪-1-基)乙基)环己基)-1H-吡啶-2-碳酰胺、

25 1-23 顺式-N-(4-(2-(4-(苯并[d]异噻唑-3-基)哌嗪-1-基)乙基)环己基)苯并呋喃-2-碳酰胺、

I-24 顺式-N-(4-(2-(4-(苯并[《异噻唑-3-基)哌嗪-1-基)乙基)环己基)苯并[b]噻吩-2-碳酰胺、

30 II-1 反式-N-(4-(2-(4-(苯并[力异噻唑-3-基)哌嗪-1-基)乙基)环己基)噻吩-2-磺酰胺、

II-2 反式-N-(4-(2-(4-(苯并[d]异噻唑-3-基)哌嗪-1-基)乙基)环己基)-1H-吡咯-3-磺酰胺、

II-3 反式-N-(4-(2-(4-(苯并[d]异噻唑-3-基)哌嗪-1-基)乙基)环己基)呋喃-2-磺酰胺、

5 II-4 反式-N-(4-(2-(4-(苯并[《异噻唑-3-基)哌嗪-1-基)乙基)环己基)苯并[δ]噻吩-2-磺酰胺、

- II-5 反式-N-(4-(2-(4-(苯并[《异噻唑-3-基)哌嗪-1-基)乙基)环己基)苯并呋喃-2-磺酰胺、

10 II-6 反式-N-(4-(2-(4-(苯并[d]异噻唑-3-基)哌嗪-1-基)乙基)环己基)-1H-吲哚-3-磺酰胺、

II-7 反式-N-(4-(2-(4-(苯并[司异噻唑-3-基)哌嗪-1-基)乙基)环己基)-5-氰基呋喃-2-磺酰胺、

II-8 反式-N-(4-(2-(4-(苯并[《异噻唑-3-基)哌嗪-1-基)乙基)环己基)-5-氯呋喃-2-磺酰胺、

15 II-9 反式-N-(4-(2-(4-(苯并[《异噻唑-3-基)哌嗪-1-基)乙基)环己基)-5-甲基呋喃-2-磺酰胺、

¹¹ II-10 反式-N-(4-(2-(4-(苯并[d]异噻唑-3-基)哌嗪-1-基)乙基)环己基)-5-叔丁基噻吩-2-磺酰胺、

20 II-11 反式-N-(4-(2-(4-(苯并[司异噻唑-3-基)哌嗪-1-基)乙基)环己基)-5-氯苯并[δ]噻吩-2-磺酰胺、

I-12 反式-N-(4-(2-(4-(苯并[d]异噻唑-3-基)哌嗪-1-基)乙基)环己基)-5-氰基苯并[b]噻吩-2-磺酰胺、

¹¹ II-13 反式-N-(4-(2-(4-(苯并[《异噻唑-3-基)哌嗪-1-基)乙基)环己基)-5-甲基苯并[b]噻吩-2-磺酰胺、

25 ¹¹ II-14 反式-N-(4-(2-(4-(苯并[力异噻唑-3-基)哌嗪-1-基)乙基)环己基)-5-硝基苯并[δ]噻吩-2-磺酰胺、

¹¹ II-15 反式-N-(4-(2-(4-(苯并[《异噻唑-3-基)哌嗪-1-基)乙基)环己基)-5-甲氧基苯并呋喃-2-磺酰胺、

30 ¹¹ II-16 顺式-N-(4-(2-(4-(苯并[闭异噻唑-3-基)哌嗪-1-基)乙基)环己基)噻吩-2-磺酰胺、

II-17 顺式-N-(4-(2-(4-(苯并[J] 异噻唑-3-基)哌嗪-1-基)乙基)环己基)-1H-吡咯-3-磺酰胺、

II-18 顺式-N-(4-(2-(4-(苯并[《异噻唑-3-基)哌嗪-1-基)乙基)环己基)呋喃-2-磺酰胺、

5 II-19 顺式-N-(4-(2-(4-(苯并[d]异噻唑-3-基)哌嗪-1-基)乙基)环己基)苯并[b]噻吩-2-磺酰胺、

II-20 顺式-N-(4-(2-(4-(苯并[《异噻唑-3-基)哌嗪-1-基)乙基)环己基)苯并呋喃-2-磺酰胺、

10 II-21 顺式-N-(4-(2-(4-(苯并[d]异噻唑-3-基)哌嗪-1-基)乙基)环己基)-1H-吡啶-3-磺酰胺、

II-22 顺式-N-(4-(2-(4-(苯并[力异噻唑-3-基)哌嗪-1-基)乙基)环己基)-5-甲基呋喃-2-磺酰胺、

III-1 反式-(4-(2-(4-(苯并[《异噻唑-3-基)哌嗪-1-基)乙基)环己基)氨基甲酸甲酯、

15 III-2 反式-(4-(2-(4-(苯并[力异噻唑-3-基)哌嗪-1-基)乙基)环己基)氨基甲酸乙酯、

III-3 反式-N-(4-(2-(4-(苯并[闭异噻唑-3-基)哌嗪-1-基)乙基)环己基)氨基甲酸异丁酯、

20 III-4 反式-(4-(2-(4-(苯并[d]异噻唑-3-基)哌嗪-1-基)乙基)环己基)氨基甲酸环丙酯、

III-5 反式-(4-(2-(4-(苯并[rf]异噻唑-3-基)哌嗪-1-基)乙基)环己基)氨基甲酸环己酯、

III-6 反式-(4-(2-(4-(苯并[力异噻唑-3-基)哌嗪-1-基)乙基)环己基)氨基甲酸苯酯、

25 III-7 反式-(4-(2-(4-(苯并[闭异噻唑-3-基)哌嗪-1-基)乙基)环己基)氨基甲酸-3-甲氧基苯酯、

III-8 反式-(4-(2-(4-(苯并[i]异噻唑-3-基)哌嗪-1-基)乙基)环己基)氨基甲酸-2-甲基苯酯、

30 III-9 反式-(4-(2-(4-(苯并[力异噻唑-3-基)哌嗪-1-基)乙基)环己基)氨基甲酸-4-氯苯酯、

m-10 反式-(4-(2-(4-(苯并[d]异噻唑-3-基)哌嗪-1-基)乙基)环己基)氨基甲酸-4-硝基苯酯、

m-11 反式-(4-(2-(4-(苯并[j]异噻唑-3-基)哌嗪-1-基)乙基)环己基)氨基甲酸苄酯、

5 III-12 反式-(4-(2-(4-(苯并[《异噻唑-3-基)哌嗪-1-基)乙基)环己基)氨基甲酸苯并呋喃-2-甲酯、

III-13 反式-(4-(2-(4-(苯并[《异噻唑-3-基)哌嗪-1-基)乙基)环己基)氨基甲酸噻吩-2-甲酯、

10 III-14 顺式-(4-(2-(4-(苯并[力异噻唑-3-基)哌嗪-1-基)乙基)环己基)氨基甲酸甲酯、

m-15 顺式-(4-(2-(4-(苯并[《异噻唑-3-基)哌嗪-1-基)乙基)环己基)氨基甲酸乙酯、

III-16 顺式-(4-(2-(4-(苯并[《异噻唑-3-基)哌嗪-1-基)乙基)环己基)氨基甲酸苄酯、

15 IV-1 反式-1-(4-(2-(4-(苯并[d]异噻唑-3-基)哌嗪-1-基)乙基)环己基)-3-苯基脲、

IV-2 反式-1-(4-(2-(4-(苯并[《异噻唑-3-基)哌嗪-1-基)乙基)环己基)-3-苯乙基脲、

20 IV-3 反式-1-(4-(2-(4-(苯并[d]异噻唑-3-基)哌嗪-1-基)乙基)环己基)-3-(吡啶-3-基)脲、

IV-4 反式-1-(4-(2-(4-(苯并[i]异噻唑-3-基)哌嗪-1-基)乙基)环己基)-3-(呋喃-2-基)脲、

IV-5 反式-1-(苯并[b]噻吩-2-基)-3-(4-(2-(4-(苯并[闭异噻唑-3-基)哌嗪-1-基)乙基)环己基)脲、

25 IV-6 反式-3-(4-(2-(4-(苯并[《异噻唑-3-基)哌嗪-1-基)乙基)环己基)-1-甲基-1-苯基脲、

IV-7 反式-3-(4-(2-(4-(苯并[《异噻唑-3-基)哌嗪-1-基)乙基)环己基)-1-丁基-1-苯基脲、

30 IV-8 反式-3-(4-(2-(4-(苯并[闭异噻唑-3-基)哌嗪-1-基)乙基)环己基)-1-甲基-1-(噻吩-2-基)脲、

IV-9 反式-1-(4-(2-(4-(苯并[《异噻唑-3-基)哌嗪-1-基)乙基)环己基)-3-(3-甲氧基苯基)脲、

IV-10 反式-1-(4-(2-(4-(苯并[《异噻唑-3-基)哌嗪-1-基)乙基)环己基)-3-(3-硝基苯基)脲、

5 IV-11 反式-1-(4-(2-(4-(苯并[d]异噻唑-3-基)哌嗪-1-基)乙基)环己基)-3-苄基脲、

IV-12 顺式-1-(4-(2-(4-(苯并[i]异噻唑-3-基)哌嗪-1-基)乙基)环己基)-3-苯基脲

10 IV-13 顺式-1-(4-(2-(4-(苯并[d]异噻唑-3-基)哌嗪-1-基)乙基)环己基)-3-苄基脲或

IV-14 顺式-1-(4-(2-(4-(苯并[《异噻唑-3-基)哌嗪-1-基)乙基)环己基)-3-(呋喃-2-基)脲。

上述优选化合物结构如下表所示：

编号	结构	编号	结构
I-1		I-13	
I-2		I-14	
I-3		I-15	
I-4		I-16	

	II-1
	I-12
	I-11
	I-10
	I-9
	I-8
	I-7
	I-6
	I-5
	II-12
	I-24
	I-23
	I-22
	I-21
	I-20
	I-19
	I-18
	I-17

II-2		II-13	
II-3		II-14	
II-4		II-15	
II-5		II-16	
II-6		II-17	
II-7		II-18	
II-8		II-19	
II-9		II-20	
II-10		II-21	

II-1 1		II-22	
III-1		III-9	
III-2		III-10	
III-3		III-11	
III-4		III-12	
III-5		III-13	
III-6		III-14	
III-7		III-15	
III-8		III-16	
IV-1		IV-8	

IV-2		IV-9	
IV-3		IV-10	
IV-4		IV-11	
IV-5		IV-12	
IV-6		IV-13	
IV-7		IV-14	

本发明还涉及一种用于治疗精神分裂症的组合物,所述组合物包括治疗有效量的结构通式(1)所示的化合物或其几何异构体、游离碱、盐、水合物或溶剂化物和医学上可接受的载体;

所述的载体是指药学领域常规的药物载体,如稀释剂、赋形剂(比如水)等,填充剂如淀粉、蔗糖、乳糖、微晶纤维素等,粘合剂如纤维素衍生物、明胶和聚乙烯吡咯烷酮等,润湿剂如甘油等,表面活性剂如十六烷醇等,崩解剂如碳酸钙、交聚维酮、羟基乙酸淀粉钠等,润滑剂如滑石粉、硬脂酰富马酸钠、硬脂酸钙和镁等。

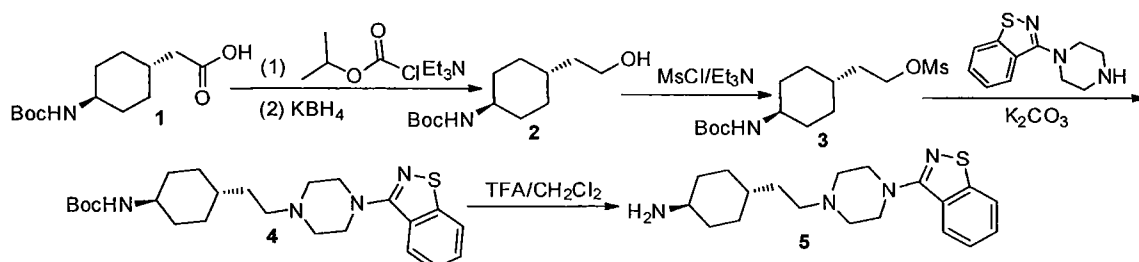
可采用本领域公知的方法,将治疗有效量的本发明的化合物与一种或多种药学上可接受的载体相混合,制备成常规的固体制剂如片剂、粉剂、颗粒剂、胶囊或针剂等。其中活性成分的含量为 0.1% ~ 99.5% (重量比)。

本发明的化合物可通过口服、注射等方式施用于需要这种治疗的患者。用于口服时,可将其制备成常规的固体制剂如片剂、粉剂或胶囊等;用于注

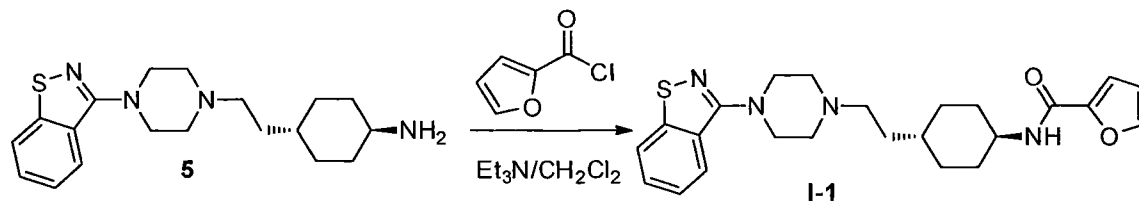
射时,可将其制备成注射液。本发明的施用量可根据用药途径、患者的年龄、体重、性别、所治疗疾病的类型和严重程度等进行变化,其剂量可以是1.5-500mg/kg 体重/天。

本发明的化合物可采用如下三种合成通法进行合成,通法一适用于反式化合物合成,通法二则适用于顺式化合物的合成,通法三用于化合物IV的合成。此外,本发明还参照 WO2010070370 和 WO201 1073705 报道的方法合成 Cariprazine(RGH-188) 的盐酸盐,用于体内外活性筛选的对照样品。

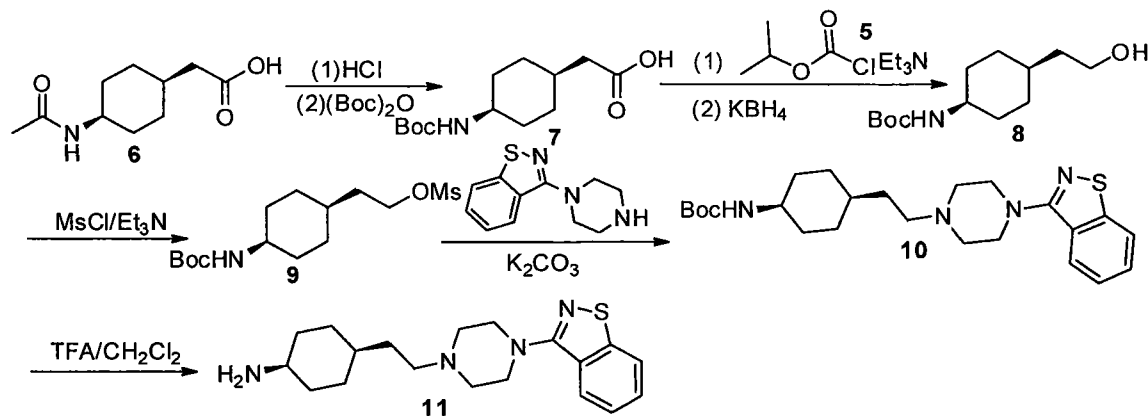
通法一、用于反式化合物的合成



化合物 5 与相应的碳酰氯或磺酰氯或羧酸反应,即制得目标化合物,以 1-1 为例:

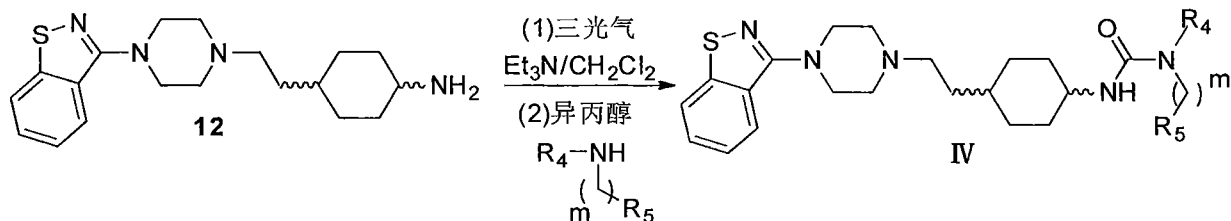


通法二、用于顺式化合物的合成



其中起始原料 6 参照文献 Journal of Medicinal Chemistry, 1977, 20(2): 279~290 的方法制备,通过保护基变换得中间体 7,从中间体 7 到化合物 11 的反应与通法一相同。通过顺式化合物 11 与相应的碳酰氯或磺酰氯或羧酸反应亦可制得相应目标产物,具体合成方法见各化合物制备实施例。

通法三、IV类化合物的合成



m 为 0~2 的整数, R_4 为氢原子或 $C_1\sim C_4$ 的烷基, R_5 为芳基或卤素、 $C_1\sim C_2$ 烷氧基、硝基或 $C_1\sim C_2$ 的烷基取代的芳基。

其中起始原料 12 为中间体 5 或中间体 11, 中间体 5 以通法一制备, 中间体 11 按照通法二制备。通过 12 与三光气反应生成异氰酸酯, 再加入到氨基化合物的异丙醇溶液中, 一锅法制备目标产物, 具体合成方法见 IV 类化合物的制备实施例。

药理研究结果表明, 本发明所述苯并异噻唑类化合物 (I) 对多巴胺 D_3 、5-HT_{1A} 受体均具强亲和力, 对 D_2 受体具强或中等强度的亲和力, 且该类化合物具有良好的 D_3/D_2 受体选择性, 其中优选化合物 D_3/D_2 受体选择性在 6~100 倍范围内, 预示该类化合物不易产生僵住症等副作用及认知障碍改善作用。令人惊奇的是, 该类化合物同时还具有强的 5-HT_{2A} 受体亲和力, 与目前市售及在研的抗精神分裂症药物相比, 该作用机制可克服目前同类研究药物对 D_2 过度阻断所致的副作用, 从而将抗精神分裂症药物的副作用降到低水平, 同时进一步改善精神分裂症阴性症状。因而, 本发明所述苯并异噻唑类化合物相对于目前上市及在研的抗精神分裂症药物, 具有显著的治疗效果。

本发明涉及所述苯并异噻唑类化合物可能对多种神经精神类疾病具有改善和治疗作用, 可用于精神分裂症、抑郁症、焦虑症、药物滥用、躁狂症、老年痴呆、神经性疼痛或帕金森氏病等的治疗, 尤其是精神分裂症的治疗。

体外受体结合试验表明, 本发明所涉及的大多数化合物对多巴胺 D_3 、5-HT_{1A}、5-HT_{2A} 受体具强亲和力 ($K_i < 10\text{nmol}$ 或更低), 对多巴胺 D_2 受体具有强或中等强度亲和力 ($K_i < 30\text{nmol}$), 体现出良好的 D_3/D_2 受体选择性, 代表化合物如 1-6 对 D_3/D_2 受体选择性达 52 倍, 优于阳性药 RGH-188 (选择性为 8 倍), 具有深入研究价值。

动物体内模型试验结果显示, 上述化合物能显著改善阿朴吗啡模型、MK-801 模型小鼠的相关症状。而上述作用靶点和动物模型与多巴胺能系统等紊乱所致的神经系统疾病尤其是精神分裂症密切相关, 因此, 本发明所述

化合物对精神分裂症具治疗作用。

化合物安全性及药代动力学研究表明,权利要求中所述化合物均口服吸收良好,急性毒性低于RGH-188,治疗窗口较宽,药代动力学特性符合成药性要求,具备作为新型抗精神神经性疾病药物开发的價值。

5 综上所述,本发明的苯并异噻唑类化合物对多巴胺 D_3 受体具高亲和力,代表化合物 D_3/D_2 受体选择性良好,表明该类化合物较少产生静坐不能、锥体外系反应(这些副作用均由 D_2 受体过度阻断引起)、僵住症等副作用,具有潜在的改善认知障碍的作用。此外,本发明的系列化合物对 $5-HT_{1A}$ 、 $5-HT_{2A}$ 受体具强亲和力,进一步表明其具抗精神分裂症阴性症状和认知功能改善的作用,扩大了抗精神分裂症的治疗谱。动物体内试验结果表明,1-1 等代表化合物显著改善阿朴吗啡模型、MK-801 模型小鼠的相关精神分裂症症状,因而本发明涉及的化合物具良好的抗精神分裂症作用。药代动力学及安全性初步研究表明,该系列化合物口服吸收较好,急性毒性较低($LD_{50} > 2000 \text{mg/Kg}$), 优于RGH-188 ($LD_{50} = 760 \text{mg/Kg}$), 细菌回复突变试验结果均为阴性。因而,本发明化合物具有显著的成药性,更易于作为新型抗精神神经性疾病药物的使用,相当于现有技术,本发明具有新颖性、创造性和实质的科学进步。

下面结合实施例对本发明作进一步详细的描述,但发明的实施方式不限于此。

20 实施例 1

反式-N-(4-(2-(4-(苯并[*b*]异噻唑-3-基)哌嗪-1-基)乙基)环己基)呋喃-2-碳酰胺(1-1)及其盐的制备

(1) 反式-N-叔丁氧羰基-4-氨基环己基乙醇(2)的制备

25 将反式-N-叔丁氧羰基-4-氨基环己基乙酸(128.5g , 0.5mol)、 1L 二氯甲烷加入到 2L 四口瓶中,冰浴冷却到 0°C ,滴入三乙胺(1.25mol),缓慢滴加氯甲酸异丙酯(0.6mol),温度不超过 5°C ,加毕,室温搅拌 3h ,冷至 5°C ,加入 500mL 冷水,搅拌 0.5h ,分液,有机层以饱和食盐水洗涤($400 \text{mL} \times 1$),蒸干, N_2 保护下,向残余物中加入 1L 无水 THF,温度降至 0°C ,分批缓慢加入 KBH_4 (0.5mol), 温度不超过 5°C ,加毕,室温搅拌 3h ,冷却至 5°C 以下,缓慢滴加饱和氯化铵溶液至无气泡产生,体系减压浓缩近干,加入水(400mL)、

二氯甲烷(500mL) 分配, 有机层依次以饱和 Na_2CO_3 水溶液、水、饱和食盐水洗涤, 蒸干, 得中间体反式-N-叔丁氧羰基-4-氨基环己基乙醇(2), 直接用于下一步反应。

(2) 甲磺酸 (反式-N-叔丁氧羰基-4-氨基环己基乙醇) 酯(3) 的制备

将反式-N-叔丁氧羰基-4-氨基环己基乙醇(2)(48.6g, 0.2mol)、三乙胺(0.6mol) 和二氯甲烷(500mL) 加入到 2L 四口瓶中, 冰浴条件下冷却至 0°C , 缓慢滴加甲磺酰氯(0.24mol) 的二氯甲烷溶液(200mL), 加毕, 室温搅拌 4h, 反应液依次以水(300mLx2)、1%的氢氧化钠水溶液(300mLx2)、水(300mLx1)、饱和食盐水(300mLx1) 洗涤, 蒸干, 以 95% 的乙醇重结晶, 得 52.1g 类白色固体, 收率 81%。

(3) 中间体反式-N-4-(2-(4-(苯并[d]异噻唑-3-基)哌嗪-1-基)乙基)环己基氨基甲酸叔丁酯(4) 的制备

将中间体(3)(32.1g, 0.1mol)、3-(哌嗪-1-基)苯并[d]异噻唑(19.9g, 0.09mol)、无水碳酸钾(37.3g, 0.27mol) 和 DMF(500mL) 加入到 1L 单口瓶中, 60°C 条件下反应过夜, 过滤, 滤饼以 DMF 洗涤(60mLx2), 合并滤液, 蒸干, 残余物以无水乙醇重结晶, 得 24.8g 中间体 4, 收率 62%。

(4) 中间体反-4-(2-(4-(苯并[d]异噻唑-3-基)哌嗪-1-基)乙基)环己胺(5) 的制备

将 4(50mmol)、二氯甲烷(200mL) 加入到 500mL 三口瓶中, 缓慢滴加三氟乙酸(35mL), 室温搅拌过夜, 体系依次以水(200mLx2)、5%碳酸钠溶液(150mLx2)、饱和食盐水(200mLx1) 洗涤, 有机层蒸干, 得 15.8g 白色固体, 收率 91.7%。

(5) 目标化合物 1-1 的制备

将化合物 5(0.23mmol)、三乙胺(0.75mL) 和二氯甲烷(20mL) 加入到 50mL 三口瓶中, 冰浴冷却至 0°C , 缓慢滴加咪唑-2-甲酰氯(0.28mmol) 的二氯甲烷溶液, 加毕室温搅拌 4h, 体系依次以饱和 Na_2CO_3 水溶液(5mLx1)、水(5mLx1)、饱和食盐水(5mLx1) 洗涤, 蒸干, 残余物以 95% 乙醇重结晶, 得 0.08g 白色固体 1-1, 收率 79.4%。

^1H

NMR(DMSO- d_6 , 5:ppm): 0.98-1.07(m, 2H, A-H), 1.16-1.38(m, 3H, A-H), 1.49-1.50(m, 2H, A-H)

m,2H,A-H),1.75-1.78(m,4H,A-H),2.75(t,2H,J=7.6Hz,N-CH₂),3.03-3.13(m,4H,piperazine-CH₂),3.63-3.68(m,4H,piperazine-CH₂),3.76-3.77(m,1H,A-H),6.59(dxd,1H,J=8.0Hz,4.0Hz,Ar-H),7.06(d,1H,J=4.0Hz,Ar-H),7.46(t,1H,J=8.0Hz,Ar-H),7.58(t,1H,J=8.0Hz,Ar-H),8.03-8.08(m,2H,Ar-H),8.23(d,1H,J=8.0Hz,Ar-H).

ESI-MS :439[M+H⁺]

(6) 目标化合物 1-1 盐酸盐的制备

将化合物 I-I(1.0mmol)、5% 盐酸 (1.0mmol) 和 甲醇 (10mL) 加入到 50mL 单口瓶中, 室温下搅拌 1h, 反应液澄清。体系蒸干, 加入 5mL 异丙醇搅拌 3h, 析出白色固体, 过滤, 滤饼烘干, 95% 乙醇重结晶, 得 0.42g 白色固体, 收率 88.1%。

元素分析: C₂₄H₃₀N₄O₂S·HCl (理论值%: C 60.68, H 6.58, N 11.79; 实验值%: C 60.46, H 6.79, N 11.54)。

(7) 目标化合物 1-1 氢溴酸盐的制备

以化合物 I-I(1.0mmol)、5% 氢溴酸(1.0mmol) 为原料, 按照 1-1 盐酸盐的制备方法, 得 0.45g 白色固体, 收率 86.9%。

元素分析: C₂₄H₃₀N₄O₂S·HBr (理论值%: C 55.49, H 6.01, N 10.78; 实验值%: C 55.62, H 5.91, N 10.89)。

(8) 目标化合物 1-1 硫酸盐的制备

以化合物 I-I(0.5mmol)、5% 硫酸(0.25mmol) 为原料, 按照 1-1 盐酸盐的制备方法, 得 0.14g 白色固体, 收率 57.5%。

元素分析: C₂₄H₃₀N₄O₂S·1/2H₂SO₄ (理论值%: C 59.11, H 6.41, N 11.49; 实验值%: C 59.30, H 6.25, N 11.28)。

(9) 目标化合物 1-1 甲磺酸盐的制备

以化合物 I-I(1mmol)、甲磺酸(1mmol) 为原料, 按照 1-1 盐酸盐的制备方法, 得 0.41g 白色固体, 收率 76.7%。

元素分析: C₂₄H₃₀N₄O₂S·CH₃SO₃S (理论值%: C 56.16, H 6.41, N 10.48; 实验值%: C 56.01, H 6.29, N 10.62)。

实施例 2

反式-N-(4-(2-(4-(苯并[《异噻唑-3-基)哌嗪-1-基)乙基)环己基)噻吩-2-碳酰胺(1-2) 及其盐的制备

以中间体 5(0.29mmol)、噻吩-2-甲酰氯(0.35mmol) 为原料, 按照化合物

1-1 的制备方法，得目标化合物 1-2 0.09g，收率 66.7%。

¹H

NMR(DMSO-^d₆, S:ppm):

0.99-1.07(m, 2H, A-H), 1.18(m, 5H, A-H), 1.86(m, 4H, A-H), 2.39(t, 2H, J=7.8Hz, N-CH₂), 2.59-2.64(m, 4H, piperazine-CH₂), 3.44-3.49(m, 4H, piperazine-CH₂), 3.62-4.70(m, 1H, A-H), 7.38(dxd, 1H, J=8.0Hz, 4.0Hz, Ar-H), 7.44(t, 1H, J=7.6Hz, Ar-H), 7.56(t, 1H, J=7.6Hz, Ar-H), 7.71(d, 1H, J=4.0Hz, Ar-H), 8.04-8.07(m, 2H, Ar-H), 8.21(d, 1H, J=8.0Hz, Ar-H).

ESI-MS: 455[M+H⁺]

化合物 1-2 甲磺酸盐的制备

以化合物 1-2(0.1mmol) 和甲磺酸(0.1mmol) 为起始原料，采用化合物 1-1 盐酸盐的合成方法，得 0.05g 白色固体，收率 90.2%。

元素分析：C₂₄H₃₀N₄OS₂·CH₄O₃S (理论值%：C 54.52，H 6.22，N 10.17；实验值%：C 54.39，H 6.41，N 10.02)。

化合物 1-2 甲磺酸盐半水合物的制备

将化合物 1-2(0.1mmol)、甲磺酸(0.1mmol)、水(1mL)和甲醇(20mL) 加入到 50mL 单口瓶中，室温下搅拌 1h，反应液澄清。将反应液蒸干，得油状物，加入 5mL 异丙醇搅拌 2h，析出白色固体，过滤，滤饼烘干，95% 乙醇重结晶，得 0.046g 白色固体，收率 82.3%。

元素分析：C₂₄H₃₀N₄OS₂·CH₄O₃S·1/2H₂O (理论值%：C 53.64，H 6.30，N 10.01；实验值%：C 53.82，H 6.19，N 10.30)。

实施例 3

反式-N-(4-(2-(4-(苯并[《异噻唑-3-基)哌嗪-1-基)乙基)环己基)-1H-吡咯-2-碳酰胺(1-3)及其盐的制备

将化合物 5(0.52mmol)、吡咯-2-甲酸(0.44mmol) 和 CH₂Cl₂(20mL) 加入到 50mL 三口瓶中，冰浴冷却至 0℃，缓慢滴加 4-二甲氨基吡啶(0.35mmol) 和 1-乙基-(3-二甲氨基丙基)碳酰二亚胺盐酸盐(0.52mmol) 的二氯甲烷溶液，加毕室温搅拌 19h，体系依次以饱和 Na₂CO₃ 水溶液(5mLx2)、水(5mLx1)、饱和食盐水(5mLx1)洗涤，蒸干，残余物以 95% 乙醇重结晶，得 0.12g 白色固体 1-3，收率 62.5%。

¹H

NMR(DMSO-^d₆, S:ppm):

1.00-1.06(m, 2H, A-H), 1.19-1.32(m, 3H, A-H), 1.43-1.47(m, 2H, A-H), 1.48-1.81(m,

4H,A-H),2.66(t,2H,J=7.4Hz,N-CH₂),2.88-2.91(m,4H,piperazine-CH₂),3.52-3.53(m,4H,piperazine-CH₂),3.63-3.66(m,1H,A-H),6.04-6.06(dx d,1H,J=3.2Hz,J=2.4Hz,Ar-H),6.75-6.77(m,1H,Ar-H),6.81-6.82(m,1H,Ar-H),7.45(t,1H,J=8.0Hz,Ar-H),7.57(t,1H,J=8.0Hz,Ar-H),8.05-8.08(m,2H,Ar-H).

ESI-MS:438[M+H⁺]

化合物 1-3 氢溴酸盐的制备

以化合物 1-3(0.1mmol) 和 5% 氢溴酸(0.1mmol) 为起始原料, 采用化合物 1-1 盐酸盐的合成方法, 得 0.04g 白色固体, 收率 91.3%。

元素分析: C₂₄H₃₁N₅OS·HBr (理论值%: C 55.59, H 6.22, N 13.51; 实验值%: C 55.68, H 6.07, N 13.76)。

实施例 4

反式-N-(4-(2-(4-(苯并[d]异噻唑-3-基)哌嗪-1-基)乙基)环己基)-1H-吡啶-2-碳酰胺(1-4)的制备

以中间体 5(0.58mmol)、吡啶-2-甲酸(0.48mmol) 为原料, 按照化合物 1-3 的制备方法, 得目标化合物 1-4 0.09g, 收率 38.5%。

¹H

NMR(DMSO-d₆, δ ppm):

1.05-1.11(m,2H,A-H), 1.24-1.45(m,5H,A-H),1.81-1.90(m,4H,A-H),2.41(t,2H,J=7.8Hz,N-CH₂),2.60-2.62(m,4H,piperazine-CH₂),3.45-3.47(m,4H,piperazine-CH₂),3.76-3.78(m,1H,A-H),7.02-7.05(m,1H,Ar-H),7.12(s,1H,Ar-H),7.16-7.20(m,1H,Ar-H),7.42-7.46(m,2H,Ar-H),7.54-7.60(m,2H,Ar-H),8.00-8.05(m,2H,Ar-H).

ESI-MS:488[M+H⁺]

实施例 5

反式-N-(4-(2-(4-(苯并[d]异噻唑-3-基)哌嗪-1-基)乙基)环己基)苯并咪唑-2-碳酰胺(1-5)及其盐的制备

以中间体 5(1.0mmol)、苯并咪唑-2-甲酰氯(1.1mmol) 为原料, 按照化合物 1-1 的制备方法, 得目标化合物 1-5 0.39g, 收率 80.7%。

¹H

NMR(DMSO-d₆, δ ppm):

1.07-1.12(m,2H,A-H),1.25-1.46(m,5H,A-H),1.83-1.91(m,4H,A-H),2.44(t,2H,J=7.8Hz,N-CH₂),2.61-2.62(m,4H,piperazine-CH₂),3.46-3.48(m,4H,piperazine-CH₂),3.77-3.79(m,1H,A-H),7.11-7.13(m,3H,Ar-H),7.20(s,1H,Ar-H),7.32-7.34(m,2H,Ar-H),7.51-7.53(m,1H,Ar-H),7.78-7.80(m,1H,Ar-H),8.22-8.25(m,1H,Ar-H).

ESI-MS:489[M+H⁺]

化合物 I-5 盐酸盐的制备

以化合物 I-5(0.2mmol)和 5%盐酸(0.2mmol)为起始原料,采用化合物 I-1 盐酸盐的合成方法,得 0.08g 白色固体,收率 76.3%。

元 % 分析: $C_{28}H_{32}N_4O_2S \cdot HCl$ (理论值%: C 61.6, H 6.33, N 10.67;

实验值%: C 64.28, H 6.71, N 10.51)。

化合物 I-5 三氟醋酸盐的制备

以化合物 I-5(0.21mmol) 5%三氟醋酸(0.21mmol) 5% 三氟醋酸, 采用化合物 I-1 盐酸盐的合成方法,得 0.0g 白色固体,收率 82.6%。

元素分析: %C 59.61, H 5.61, N 9.13)。
实验值%: C 59.61, H 5.61, N 9.13)。

实施例 6

反式-N-(4-(2-(4-(苯并[d]异噻唑-3-基)哌嗪-1-基)乙基)环己基)苯并[b]噻吩-2-碳酰胺(I-6)的制备

以中间体 5(1.0mmol)、苯并[b]噻吩-2-甲酰氯(1.1mmol)为原料, % 照化

合物 1-2 的制备方法, 得目标化合物 1-6 0.44g, 收率 87.0%。

¹H

NMR(DMSO-*d*₆, δ: ppm): 10.6-1.10(m, 2H, Ar-H), 1.10-1.12(d, 1H, J = 8.0 Hz, Ar-H), 2.23(m, 2H, Ar-H), 7.35-7.36(m, 2.63-3.78(m, 1H, Ar-H), 7.12(d, 1H, J = 8.0 Hz, Ar-H), 7.71(s, 1H, Ar-H), 8.9-8.22(m, 1H, Ar-H)。

ESI-MS: 505 [M+H]⁺

实施例 7

反式-N-(4-(2-(4-(苯并[d]异噻唑-3-基)哌嗪-1-基)乙基)环己基)-5-氟基-咪唑-2-碳酰胺(I-7)的制备

以中间体 5(1.0mmol)、5-氟基-咪唑-2-甲酰氯(1.2mmol)为原料, 按照化

合物 1-1 的制备方法, 得目标化合物 1-7 0.40g, 收率 86.3%。

¹H

NMR(DMSO-*d*₆, δ: ppm): 1.01-1.09(a, 2H, Ar-H), 1.19-1.40(m, 3H, Ar-H), 1.52-1.53(m, 1H, Ar-H), 1.77-1.81(m, 4H, Ar-H), 2.78(t, 2H, J = 7.6 Hz, N-CH₂), 3.05-3.16(m, 4H, piperazine-C-H₂), 3.64-3.70(m, 4H, piperazine-C-H₂), 7.58(t, 1H, J = 8.0 Hz, Ar-H), 8.25-8.27(t, 2

5 反式-N-(4-(2-(4-(萘并[4]呋喃-3-基)哌嗪-1-基)-3-叔丁基呋喃-2-碳酰胺(1-8)的制备

Hi

05-3.14(m,4H,piperazine-CH₂),3.64-3.69(m,1H,piperazine-C %),3.78-3.79(r),1H
,v-H),6.56(d,1H,J=8.0Hz,1v-H),7.44(t,1H,J=8.0Hz,1v-H),7.57(t,1H,J=8.0Hz,1v-
-H),8.01-8.05(r),2H,1v-H),8.20(P,1H,1v-H),f=8.0Hz,1v-H)►

⁴/₆-N-(4-²-(4-⁵并[d]异噻³-⁴)吡嗪-1-⁵)乙基)环己⁵)-⁵-甲⁵

20	H ₁	NMR(DMSO- <i>d</i> ₆ , δ :ppm):
----	----------------	---

0.99_1.04 (r', KH, v-H), 1.18-1.31 (m, 3H, v-H), 1.41-1.45 (r', 2H, v-H), 1.46-1.79 (m, 4H, v-H), 2.34 (s, 9H, v-H), 2.63 (t, 2H, J=7.4 Hz, N-C ¼), 2.86-2.89 (a, 4H, piperazine-C ¼), 3.51-3.52 (m, 4H, piperazine-C ¼), 3.62-3.64 (m, 1H, v-H), 6.01-6.03 (d, 1H, J=3.6 Hz, v-H), 7.32 (d, 1H, J=3.6 Hz, Ar-H), 7.43 (t, 1H, J=8.0 Hz, v-H), 7.55 (t, 1H, J=8.0 Hz, Ar-H), 8.02-8.06 (m, 2H, v-H).

反式 5-乙酰基-N-(4-(2-(4-(苯并[d]异噻唑-3-基)哌嗪-1-基)乙基)环己基)呋喃-2-碳酰胺(1-10)的制备

30 以中间体 5(1.0mmol)、5-乙酰基-咪唑-2-甲酰胺(1.2mmol)为原料,按照化合物 1-1 的制备方法,得目标化合物 1-10 0.33g,收率 68.5%。

NMR(DMSO-*d*₆, δ: 1.01-1.10 (m, 9H, -CH₂-), 1.51-1.52 (t, 3H, A-H), 1.79 (m, 4H, V-H), 2.77 (t, 2H, N-CH₂), 2.81 (s, 3H, A-H), 3.05-3.16 (m, 4H, piperazine-CH₂), 3.65-3.70 (m, 4H, piperazine-CH₂), 3.78-3.79 (m, 1H, V-H), 7.21 (d, 1H, J=8.0 Hz, V-H), 7.49 (m, 2H, V-H), 7.61 (t, 1H, J=8.0 Hz, V-H), 8.06 (-8.11 (m, 2H, Ar-H).

反式-N-(4-(2-(4-(苯并[d]异噻唑-3-基)哌嗪-1-基)乙基)环己基)-3-甲基噻吩-2-碳酰胺(I-11)的制备

以中间体 5(1.0mmol)、3-甲基咪唑-2-甲酰氯(1.2mmol)为原料,按照化

合物 1-11 制备》%, 得目标化合物 I-11 0.41g, 收率 87.5%。

[illegible]

反式-N-(4-(2-(4-(苯并[d]异噻唑-3-基)哌嗪-1-基)乙基)环己基)-3-溴噻吩-2-碳酰胺(I-12)的制备

以中间体 5(1.0mmol)、3-溴噻吩-2-甲酰氯(1.1mmol)为原料,按照化合物 I-1 的制备方法, 髣目标化合物 I-12O.42g, 1%率 87.7%。

物 I-1 的制备方法， 靶目标化合物 I-120.42g， 1% 率 87.7%。	
¹ H	
NMR(DMSO- <i>d</i> ₆ , δ: ppm):	
1.01-1.08 (t, 2H, A-H), 1.13-1.20 (m, SH, A-H), 1.80-1.88 (m, 4H, A-H), 2.24 (s, 1H, J=7.8Hz, N-CH ₂), 2.60-2.65 (m, 4H, piperazine-CH ₂), 3.45-3.50 (m, 4H, piperazine-CH ₂), 3.64-4.72 (m, 1H, A-H), 7.42 (d, 1H, J=8.0Hz, Ar-H), 7.46 (t, 1H, J=7.6Hz, Ar-H), 7.58 (t, 1H, J=7.6Hz, Ar-H), 8.08-8.12 (m, 2H, Ar-H), 8.32 (d, 1H, J=8.0Hz, Ar-H)	25
ESI-MS: 533 [M+H ⁺]	
实施例 12	30

反式-N-(4-(2-(4-(苯并[d]异噻唑-3-基)咪唑-1-基)乙基)环己基)-3-甲基苯并[b]噻吩-2-碳酰胺(1-13)的制备

以中间体 5(1.0mmol)、3-甲基苯并[δ]噻吩-2-甲酰氯(1.2mmol)为原料,按照化合物 1-1 的制备方法,得目标化合物 1-13 0.47g,收率 87.7%。

^1H NMR(DMSO- d^6 , δ :ppm):

1.05-1.09(m, 2H, A-H), 1.22-1.40(m, 4H, A-H), 1.78-1.85(m, 5H, A-H), 2.41(t, 2H, J=7.8Hz, N-CH₂), 2.55(s, 3H, A-H), 2.62-2.64(m, 4H, piperazine-CH₂), 3.46-3.48(m, 4H, piperazine-CH₂), 3.74-3.77(m, 1H, A-H), 7.09(d, 1H, J=8.0Hz, Ar-H), 7.20(m, 2H, Ar-H), 7.33-7.34(m, 2H, Ar-H), 7.52-7.54(m, 2H, Ar-H), 8.17-8.21(m, 1H, Ar-H).

ESI-MS: 519[M+H⁺]

实施例 14

反式-N-(4-(2-(4-(苯并[《异噻唑-3-基)哌嗪-1-基)乙基)环己基)-3-氯苯并[b]噻吩-2-碳酰胺(1-14)的制备

以中间体 5(1.0mmol)、3-氯苯并[b]噻吩-2-甲酰氯(1.2mmol)为原料,按照化合物 1-1 的制备方法,得目标化合物 1-14 0.44g,收率 81.6%。

^1H NMR(DMSO- d^6 , δ :ppm):

1.09-1.14(m, 2H, A-H), 1.25-1.44(m, 4H, A-H), 1.82-1.89(m, 5H, A-H), 2.45(t, 2H, J=7.6Hz, N-CH₂), 2.66-2.68(m, 4H, piperazine-CH₂), 3.49-3.50(m, 4H, piperazine-CH₂), 3.77-3.80(m, 1H, A-H), 7.21(d, 1H, J=8.0Hz, Ar-H), 7.34(m, 2H, Ar-H), 7.46-7.48(m, 2H, Ar-H), 7.67-7.69(m, 2H, Ar-H), 8.32-8.34(m, 1H, Ar-H).

ESI-MS: 539[M+H⁺]

实施例 15

反式-N-(4-(2-(4-(苯并[力异噻唑-3-基)哌嗪-1-基)乙基)环己基)-5-硝基-1H-吡啶-2-碳酰胺(1-15)的制备

以中间体 5(0.58mmol)、5-硝基-1H-吡啶-2-甲酸(0.48mmol)为原料,按照化合物 1-3 的制备方法,得目标化合物 1-15 0.11g,收率 41.2%。

^1H NMR(DMSO- d^6 , δ :ppm):

1.11-1.17(m, 2H, A-H), 1.29-1.50(m, 5H, A-H), 1.85-1.94(m, 4H, A-H), 2.46(t, 2H, J=7.6Hz, N-CH₂), 2.65-2.67(m, 4H, piperazine-CH₂), 3.51-3.53(m, 4H, piperazine-CH₂), 3.82-3.84(m, 1H, A-H), 7.49(d, 1H, J=8.0Hz, Ar-H), 7.52(s, 1H, Ar-H), 7.61-7.63(m, 2H, Ar-H), 7.82(d, 1H, J=8.4Hz, Ar-H), 8.10-8.12(m, 2H, Ar-H), 8.64(s, 1H, Ar-H).

ESI-MS: 533[M+H⁺]

实施例 16

反式-N-(4-(2-(4-(苯并[d]异噻唑-3-基)哌嗪-1-基)乙基)环己基)-5-甲氧基

苯并咪唑-2-碳酰胺(I-16)的制备
以中间体 5(1.0mmol)、5-甲氧基苯并咪唑-2-甲酰胺(1.2mmol)为原料，按照化合物 I-1 的制备方法，得目标化合物 1-16 0.39g，收率 75.2%。

¹H NMR(DMSO-*d*₆, δ, ppm)
1.05-1.10(m, 2H, A-H), 1.23-1.44(m, 5H, A-H), 1.80-1.89(m, 4H, A-H), 2.42(t, 2H, i=7.6Hz, N-CH₂), 2.59-2.61(m, 4H, piperazine-CH₂), 3.43-3.45(m, 4H, piperazine-CH₂), 3.75-3.77(m, 1H, A-H), 4.05(s, 3H, A-H), 7.18(d, 1H, J=8.0Hz, Ar-H), 7.30-7.32(m, 3H, Ar-H), 7.48(t, 1H, J=8.0Hz, Ar-H), 7.52(t, 1H, J=7.6Hz, Ar-H), 7.82-7.85(m, 2H, Ar-H).

ESI-MS: 519[M+H⁺]

实施例 17

反式-N-(4-(2-(4-(苯并[d]异噻唑-3-基)哌嗪-1-基)乙基)环己基)-2-(噻吩-2-基)乙酰胺(I-17)的制备
以中间体 5(1.0mmol)、噻吩-2-乙酰胺(1.2mmol)为原料，按照化合物 I-1

的制备方法，得目标化合物 1-17 0.27g，收率 58.6%。

¹H NMR(DMSO-*d*₆, δ, ppm)

0.97-1.05(m, 2H, A-H), 1.09-1.16(m, 5H, A-H), 1.76-1.83(m, 4H, A-H), 2.37(t, 2H, J=7.8Hz, N-CH₂), 2.56-2.62(m, 4H, piperazine-CH₂), 3.42-3.48(m, 6H, A-H), 3.60-3.68(m, 1H, A-H), 7.35(d, 1H, J=8.0Hz, 4.0Hz, Ar-H), 7.41(t, 1H, J=2.6Hz, Ar-H), 7.53(t, 1H, J=7.6Hz, Ar-H), 7.70(d, 1H, J=4.0Hz, Ar-H), 8.02-8.04(m, 2H, Ar-H), 8.17(d, 1H, J=8.0Hz, Ar-H).

ESI-MS: 469[M+H⁺]

实施例 18

反式-N-(4-(2-(4-(苯并[d]异噻唑-3-基)哌嗪-1-基)乙基)环己基)-2-(苯并咪唑-3-基)乙酰胺(I-18)的制备
以中间体 5(1.0mmol)、苯并咪唑-3-乙酰胺(1.2mmol)为原料，按照化合

物 I-1 的制备方法，得目标化合物 1-18 0.32g，收率 64.1%。

¹H NMR(DMSO-*d*₆, δ, ppm)
1.04-1.09(m, 2H, A-H), 1.22-1.81(m, 5H, A-H), 1.81-1.89(m, 4H, A-H), 2.41(t, 2H, J=7.8Hz, N-CH₂), 2.58-2.59(m, 4H, piperazine-CH₂), 3.43-3.45(m, 4H, piperazine-CH₂), 3.75-3.77(m, 3H, A-H), 7.30-7.32(m, 2H, Ar-H), 7.50-7.52(m, 1H, Ar-H), 7.75-7.82(m, 1H, Ar-H), 7.91(s, 1H, Ar-H), 8.23-8.26(m, 1H, Ar-H).

1H,Ar-H).

ESI-MS:503[M+H⁺]

实施例 19

顺式-N-(4-(2-(4-(苯并[1,2,4-噁嗪-3-基)哌嗪小基)乙基)环己基)呋喃-2-碳
5 酰胺(1-19)及其盐的制备

(1) 中间体 7 的制备

将顺式-4-乙酰氨基环己乙酸(6)(1.0mol)、95%乙醇(1L)、浓盐酸
(300mL)加入到2mL单口瓶中回流过夜,蒸干,残余物中加入500mL无水乙
醇,蒸干,加入三乙胺(300mL)中和,加入丙酮1.5L,体系冷却至0℃后,
10 缓慢滴加叔丁氧甲酸酐(1.2mol)的丙酮溶液,搅拌30h,蒸干,残余物以80%
乙醇(250mL)搅拌过滤,滤饼以水洗涤,得中间体7 203g,收率78.7%。

(2) 中间体 11 的制备

由中间体7制备中间体11,其方法与通法一中原料1制备中间体5
的方法相同。

(3) 1-19 的制备

以中间体11(0.1mol)、呋喃-2-甲酰氯(0.12mol)为原料,按照化合物
1-1的制备方法,得目标化合物1-19 32.06g,收率73.1%。

1H

NMR(DMSO-d₆,6:ppm):1.03-1.12(m,2H,A-H),1.21-1.53(m,3H,A-H),1.54-1.55(
20 m,2H,A-H),1.80-1.83(m,4H,A-H),2.81(t,2H,J=7.6Hz,N-CH₂),3.08-3.18(m,4H,pi
perazine-CH₂),3.68-3.73(m,4H,piperazine-CH₂),3.80-3.81(m,1H,A-H),6.63
(dxd, 1H,J=8.0Hz,4.0Hz,Ar-H),7.11(d,1H,J=4.0Hz,Ar-H),7.50(t,1H,J=8.0Hz,Ar-H),7.
62(t,1H,J=8.0Hz,Ar-H),8.07-8.12(m,2H,Ar-H),8.28(d,1H,J=8.0Hz,Ar-H).

ESI-MS:439[M+H⁺]

(4) 化合物 1-19 盐酸盐的制备

以化合物1-19(1mmol)、5%盐酸(1mmol)为原料,按照化合物1-1盐酸盐
的制备方法,得0.40g白色固体,收率83.9%。

元素分析:C₂₄H₃₀N₄O₂S·HCl(理论值%:C 60.68, H 6.58, N 11.79;
实验值%:C 60.77, H 6.36, N 11.91)。

实施例 20

顺式-N-(4-(2-(4-(苯并[1,2,4-噁嗪-3-基)哌嗪小基)乙基)环己基)噻吩-2-碳

酰胺(I-20)的制备

以中间体 11(1.0mmol)、噻吩-2 甲酰氯(1.2mmol)为原料,按照化合物 I-1 的制备方法,得目标化合物 I-20 0.3%,收率 20.1%。

¹H NMR (MS-*d*₆, δ: ppm) 1.03-1.12(m, 2H, A-H), 1.15-1.22(m, 5H, A-H), 1.83-1.91(m, 4H, A-H), 2.43(t, 2H, J=7.8 Hz, N-CH₂), 2.63-2.68(r, 4H, piperazine-CH₂), 3.47-3.49(m, 4H, piperazine-CH₂), 3.65-4.73(m, 1H, A-H), 7.42(d, 1H, J=8.0 Hz, A-H), 7.48-7.62(m, 2H, Ar-H), 7.59(t, 1H, J=7.6 Hz, Ar-H), 7.74(d, 1H, J=4.0 Hz, Ar-H), 8.04-8.07(m, 2H, Ar-H), 8.24(d, 1H, J=8.0 Hz, Ar-H).

ESI-MS: 455 [M + H⁺]

实施例 21

顺式-N-(4-(2-(4-(苯并[d]异噻唑-3-基)哌嗪-1-基)乙基)环己基)-1*H*-吡咯-2-碳酰胺(I-21)的制备

以中间体 11(1.0 mmol)、吡咯-2 甲酰氯(0.85mmol)为原料,按照化合物 I-3 的制备方法,得目标化合物 I-21 0.28g,收率 75.2%。

¹H NMR (DMSO-*d*₆, δ: ppm) 1.06-1.12(t, 2H, A-H), 1.25-1.38(r, 3H, A-H), 1.48-1.52(m, 2H, A-H), 1.53-1.86(m, 4H, A-H), 2.73(t, 2H, J=7.4 Hz, N-CH₂), 2.94-2.97(m, 4H, piperazine-CH₂), 3.57-3.58(m, 4H, piperazine-CH₂), 3.68-3.71(m, 1H, A-H), 6.10-6.17(d, 1H, J=3.2 Hz, J=2.4 Hz, Ar-H), 6.81-6.83(r, 1H, Ar-H), 6.82-6.88(r, 1H, Ar-H), 7.51(t, 1H, J=8.0 Hz, Ar-H), 7.63(t, 1H, J=8.0 Hz, Ar-H), 8.11-8.13(m, 2H, Ar-H).

ESI-MS: 438 [M + H⁺]

实施例 22

顺式-N-(4-(2-(4-(苯并[d]异噻唑-3-基)哌嗪-1-基)乙基)环己基)-1*H*-吡咯-2-碳酰胺(I-22)的制备

以中间体 11(0.58mmol)、吡咯-2-甲酸(0.48mmol)为原料,按照化合物 I-3 的制备方法,得目标化合物 I-22 0.12g,收率 51.3%。

¹H NMR (MS-*d*₆, δ: ppm) 1.12-1.18(r, 2H, A-H), 1.31-1.52(m, 5H, A-H), 1.88-1.96(r, 4H, A-H), 2.50(t, 2H, J=7.8 Hz, N-CH₂), 2.62-2.69(m, 4H, piperazine-CH₂), 3.52-3.54(m, 2H, piperazine-CH₂), 3.83-3.86(r, 1H, A-H), 7.09-7.11(r, 1H, Ar-H), 7.18(s, 1H, Ar-H), 7.22-7.27(r, 1H, Ar-H), 7.48-7.53(m, 2H, Ar-H), 7.61-7.67(m, 2H, Ar-H), 8.07-8.13(m, 2H, Ar-H).

实施例 23

-2-碳酰胺(1-23)的制备

3

$$H_1$$

01

实施例 24

51

以邻间体 11(1.0mmol)、苯并[b]噻吩-2-甲酰氯(1.1mmol)为原料,

(uid d: g' p-o sNa) 麗 N H

20

实施例 25

ζ

以中%体5(2.9mmol)、噻吩-2-磺酰氯(3.5mmol)为原料,按照化合物1-

NMR(DMSO-*d*₆, δ :ppm)

3

¹H, Ar-H).
r, 7, 2H, r, 7, 7, 4, j, 4, 1, 8, 12 m, 2

S:4 [M⁺

化合物 II-1 氢溴酸盐的制备

以化合物 II-1(1mmol)、5%氢溴酸(1mmol)为原料, 按照 I-1 盐酸盐的制备方法, 得 0.48g 白色固体, 收率 4

元素分析: C₂₄H₃₀N₄O₂S₃·HBr (理论值%: C 48.33, H 5.47, N 9.80;

实验值%: C 8.5 5 62, N 9.57)

化合物 II-1 硫酸盐的制备

以化合物 II-1(0.5mmol)、5%硫酸(0.25mmol)为原料, 按照 I-1 盐酸盐的制备方法, 得 0.16g 白色固体, 收率 58.8%。

元素分析: C₂₄H₃₀N₄O₂S₃·1/2H₂SO₄ (理论值%: C 51.18, H 5.79, N 10.38; 实验值%: C 51.02, H 5.96, N 10.14)。

实施例 26

反式 N-(2-苯并[d]异噻唑-3-基 哌嗪-1-基)乙基)-1 吡咯-3-磺酰胺 (II-2) 的制备

以中间体 5(1.0mmol)、吡咯-3-磺酰氯(1.2mmol)为原料, 按照化合物 I-1 的制备方法, 得目标化合物 II-2 0.30g, 收率 62.7%。

¹H NMR(DMSO-d₆, δ: ppm):

0.98-1.13(m, 2H, A-H), 1.24-1.31(m, 3H, A-H), 1.59-1.64(m, 2H, A-H), 1.71-1.76(m, 4H, 2.71(t, 2.7. N m, 1H, 3.1, 1 m, 4H, i

a ne 2 7 3.5 (m, 4, p i r a i r f), 1 z, 1 m H, r, 5 (t

0(m, 2H, Ar-H).

ESI-MS: 474[M+H⁺

实施例 27

反式-N-(4-(2-(4-(苯并[d]异噻唑-3-基)哌嗪-1-基)乙基)环己基)咪唑-2-磺酰胺(II-3)的制备

以中间体 5(1.0mmol)、咪唑-2-磺酰氯(1.2mmol)为原料, 按照化合物 I-1 的制备方法, 得目标化合物 II-3 0.28g, 收率 59.7%。

N (M d, δ,)

5 0.93-0.99(l), 3H, A-H), 1.16-1.24(m, 3H, A-H), 1.54-1.59(m, 2H, A-H), 1.64-1.69(m, 4H, A-H), 2.67(t, 2H, J=7.8Hz, N-CH₂), 2.93-2.97(m, 1H, A-H), 3.09-3.13(m, 4H, piperazine-CH₂), 3.40-3.43(m, 4H, piperazine-CH₂), 7.19(d, 1H, J=4.0Hz, Ar-H), 7.51(t, 1H, J=8.0Hz, Ar-H), 7.64-7.67(m, 2H, Ar-H), 7.89(d, 1H, J=4.0Hz, Ar-H), 8.07-8.13(m, 2H, Ar-H).
ESI-MS: 47 [M+H]⁺
实施例 28

反式-N-(4-(2-(4-(苯并[d]异噻唑-3-基)哌嗪-1-基)乙基)环己基)苯并[b]噻吩-2-磺酰胺(II-4)的制备

10 以中间体 5(1.0mmol)、苯并[b]噻吩-2-磺酰氯(1.2mmol)为原料, 按照化合物 I-1 的制备方法, 得目标化合物 II-4 0.39g, 收率 72.4%。
NMR(DMSO-d₆, δ, ppm):

15 1.01-1.05(t, 3H, A-H), 1.18-1.36(m, 4H, A-H), 1.75-1.82(m, 5H, A-H), 2.37-2.41(m, 4H, piperazine-CH₂), 2.93-2.97(m, 1H, A-H), 3.15-3.18(m, 4H, piperazine-CH₂), 3.45-3.48(m, 4H, piperazine-CH₂), 7.08(d, 1H, J=8.0Hz, Ar-H), 7.19(m, 2H, Ar-H), 7.31-7.32(m, 2H, Ar-H), 7.50-7.52(t, 2H, Ar-H), 7.69(s, 1H, Ar-H), 8.06-8.09(m, 1H, Ar-H).
ESI-MS: 54 [M+H]⁺
实施例 29

20 反式-N-(4-(2-(4-(苯并[d]异噻唑-3-基)哌嗪-1-基)乙基)环己基)苯并[b]噻吩-2-磺酰胺(II-5) 及其盐 M 制备

以中间体 5(1.0mmol)、苯并[b]噻吩-2-磺酰氯(1.2mmol)为原料, 按照化合物 I-1 的制备方法, 得目标化合物 II-5 0.36g, 收率 68.1%。
NMR(DMSO-d₆, δ, ppm):

25 1.03-1.08(t, 3H, A-H), 1.21-1.42(m, 5H, A-H), 1.79-1.82(m, 4H, A-H), 2.40-2.41(m, 4H, piperazine-CH₂), 2.93-2.96(m, 1H, A-H), 3.13-3.16(m, 4H, piperazine-CH₂), 3.43-3.46(m, 4H, piperazine-CH₂), 7.14-7.16(t, 2H, Ar-H), 7.23(s, 1H, Ar-H), 7.34-7.36(t, 2H, Ar-H), 7.54-7.56(m, 1H, Ar-H), 7.81-7.83(m, 1H, Ar-H), 8.25-8.26(m, 1H, Ar-H).
ESI-MS: 52 [M+H]⁺
化合物 II-5 盐酸盐的制备

30 以化合物 II-5 (0.2mmol)、5% HCl(0.21mmol)为原料, 得 I-1 盐酸盐的 0.10g, 得 88.3%。
元素分析: C₂₇ H₃₀ N₄ O₃ S₂ 理论值: C 57.79, H 5.93, N 9.98, S

验值%: D 51.58, H 5.72, N 9.86)。

化合物 II-5 三氟醋酸盐的制备

以化合物 II-5 (0.2mmol)、5% 三氟醋酸(0.2mmol)为原料, 按照 I-1 盐酸盐的制备方法, 得 0.10g 白色固体, 收率 81.6%。

元素分析: $C_{27}H_{32}N_4O_3S_2CF_3CO_2H$ (理论值%: C 54.53, H 5.21, N 8.77; 实验值%: C 54.72, H 5.03, N 8.64)。

实施例 90

反式-N-(4-(2-(4-(苯并[d]异噻唑-3-基)哌嗪-1-基)乙基)-1H-1,8,14-三氮杂-3-磺酰胺(II-6)的制备

以中间体 5 (1.0mmol)、哌嗪-3-磺酰氯(1.2mmol)为原料, 按照化合物 I-1 的制备方法, 得目标化合物 11-6 0.02g, 收率 42.3%。

1H NMR(DMSO- d_6 , δ : ppm):

0.9 t, 0.99(m, 2H, Δ -H), 1.1-1.8 t, 2.6 t, 3H, Δ -H), 1.56-1.6 t, 3H, Δ -H), 1.67-1.72(m, 4H, Δ -H), 2.70(t, 2H, J=7.8 Hz, N-C %), 2.95-2.99(q, 1H, Δ -H), 3.12-3.15(m, 4H, piperazine-CH₂), 3.42-3.45(m, 4H, piperazine-CH₂), 7.02-7.03(m, 2H, Ar-H), 7.23(t, 1H, J=8.0 Hz, Ar-H), 7.54(t, 1H, J=8.0 Hz, Ar-H), 7.58(d, 1H, J=4.0 Hz, Ar-H), 7.61(s, 1H, Ar-H), 7.90(d, 1H, J=4.0 Hz, Ar-H), 8.06-8.12(m, 2H, Ar-H)。

ESI-MS: 524[M+H]⁺

实施例 31

反式-N-(4-(2-(4-(苯并[d]异噻唑-3-基)哌嗪-1-基)乙基)-5-氟基噻喃-2-磺酰胺(II-7)的制备

以中间体 5 (1.0mmol)、5-氟基噻喃-2-磺酰氯(1.2mmol)为原料, 按照化合物 I-1 的制备方法, 得目标化合物 11-7 0.3⁹g, 收率 28.6%。

1H NMR (DMSO- d_6 , δ : ppm)

0.95-1.00(m, 4H, Δ -H), 1.19-1.27(t, 3H, Δ -H), 1.57-1.62(m, 2H, Δ -H), 1.67-1.72(m, 4H, Δ -H), 2.22-2.27(m, 2H, N-C H₂), 2.92-3.01(m, 1H, Δ -H), 3.12-3.15(m, 4H, piperazine-C %), 3.43-3.46(m, 4H, piperazine-C %), 7.24(d, 1H, J=8.0 Hz, Ar-H), 7.56-7.58(t, 2H, Ar-H), 7.66(t, 1H, J=8.0 Hz, Ar-H), 8.33-8.35(m, 2H, Ar-H)。

ESI-MS: 500[M+H]⁺

实施例 32

反式-N-(4-(2-(4-(苯并[d]异噻唑-3-基)哌嗪-1-基)乙基)-5-氟基噻喃-2-磺酰胺(II-8)的制备

[b]噻吩-2-磺酰胺(II-11)的制备
以中间体 5(1.0mmol)、5-氟苯并[b]噻吩-2-磺酰氯(1.2mmol)为原料, 按照化合物 I-1 的制备方法, 得目标化合物 II-11 0.23g, 收率 39.4%。

¹H NMR(DMSO-d₆, δ: ppm): 1.05-1.09(m, 2H, A-H), 1.22-1.40(m, 4H, A-H), 1.79-1.86(m, 5H, A-H), 2.41(t, 2H, J=7.8Hz, N-CH₂), 2.99-3.02(m, 1H, A-H), 3.19-3.22(m, 4H, piperazine-CH₂), 3.49-3.52(m, 4H, piperazine-CH₂), 7.37(d, 1H, J=8.0Hz, Ar-H), 7.35(s, 1H, Ar-H), 7.44-7.46(d, 2H, Ar-H), 7.65(d, 1H, J=8.4Hz, Ar-H), 7.93-7.95(m, 1H, Ar-H), 8.47(s, 1H, Ar-H)。
ESI-MS: 575 [M+H]⁺

实施例 36

反式-N-(4-(2-(4-(苯并[d]异噻唑-3-基)哌嗪-1-基)乙基)环己基)-5-氟苯并[b]噻吩-2-磺酰胺(II-12)的制备

以中间体 5(1.0mmol)、5-氟苯并[b]噻吩-2-磺酰氯(1.2mmol)为原料, 按照化合物 I-1 的制备方法, 得目标化合物 II-12 0.34g, 收率 60.7%。

¹H NMR (DMSO-d₆, δ: ppm) 1.10-1.14(m, 2H, A-H), 1.27-1.45(m, 4H, A-H), 1.8 ± 1.9 (m, 5H, A-H), 2.46 ± 2H, J=7.8 Hz, N-CH₂), 3.0 ± 3.07 (t, 1H, A-H), 3.24-3.27 (m, 4H, piperazine-CH₂), 3.54-3.5 (m, 4H, piperazine-CH₂), 7.37 (d, 1H, J=8.0 Hz, Ar-H), 7.51-7.53 (m, 2H, Ar-H), 7.70 (d, 1H, J=8.4 Hz, Ar-H), 7.98-8.01 (m, 1H, Ar-H), 8.53 (s, 1H, Ar-H)。
ESI-MS: 566 [M+H]⁺

实施例 37

反式-N-(4-(2-(4-(苯并[d]异噻唑-3-基)哌嗪-1-基)乙基)环己基)-5-甲基苯并[b]噻吩-2-磺酰胺(II-13)的制备

以中间体 5(1.0mmol)、5-氟苯并[b]噻吩-2-磺酰氯(1.2mmol)为原料, 按照化合物 I-1 的制备方法, 得目标化合物 II-13 0.34g, 收率 60.7%。

¹H NMR (DMSO-d₆, δ: ppm) 0.99-1.03 (m, 2H, Ar-H), 1.16-1.34 (m, 4H, Ar-H), 1.73-1.80 (t, 1H, A-H), 2.28 (s, 3H, A-CH₃), 2.35 (t, 2H, J=7.8 Hz, N-CH₂), 2.93-2.96 (m, 1H, A-H), 3.19-3.22 (m, 4H, piperazine-CH₂), 3.43-3.46 (m, 4H, piperazine-CH₂), 7.26 (d, 1H, J=8.0 Hz, Ar-H), 7.29 (s, 1H, Ar-H), 7.38-7.40 (t, 1H, J=8.4 Hz, Ar-H), 7.87-7.89 (t, 1H, J=8.4 Hz, Ar-H), 8.41 (s, 1H, Ar-H)。
ESI-MS: 555 [M+H]⁺

实施例 38

反式-N-(4-(2-(4-(苯并[d]异噻唑-3-基)哌嗪-1-基)乙基)环己基)-5-硝基苯并[b]噻吩-2-磺酰胺(II-14)的制备

以中间体 5(1.0mmol)、5-硝基苯并[b]噻吩-2-磺酰氯(1.2mmol)为原料, 按照化合物 I-1 的制备方法, 得目标化合物 II-14 0.29g, 收率 49.2%。

¹H NMR M δ m

1.14-1.18(m, 2H, A-H), 1.31-1.49(m, 4H, A-H), 1.88-1.95(m, 5H, A-H), 2.50(t, 2H, J=7.8Hz, N-CH₂), 3.08-3.11(m, 1H, A-H), 3.28-3.31(m, 4H, piperazine-CH₂), 3.58-3.61(m, 4H, piperazine-CH₂), 7.41(d, 1H, J=8.0Hz, Ar-H), 7.45(s, 1H, Ar-H), 7.55-7.57(m, 2H, Ar-H), 7.75(d, 1H, J=8.4Hz, Ar-H), 8.02-8.05(m, 2H, Ar-H), 8.58(s, 1H, Ar-H).

ESI-MS: 586[M+H⁺]

实施例 39

反式-N-(4-(2-(4-(苯并[d]异噻唑-3-基)哌嗪-1-基)乙基)环己基)-5-甲氧基苯并呋喃-2-磺酰胺(II-15)的制备

以中间体 5(1.0mmol)、5-甲氧基苯并呋喃-2-磺酰氯(1.2mmol)为原料, 按照化合物 I-1 的制备方法, 得目标化合物 II-15 0.25g, 收率 44.1%。

¹H

NMR(DMSO-d₆, δ: ppm):

1.00-1.05(m, 2H, A-H), 1.18-1.39(m, 5H, A-H), 1.76-1.84(m, 4H, A-H), 2.37(t, 2H, J=7.8Hz, N-CH₂), 2.90-2.93(m, 1H, A-H), 3.10-3.13(m, 4H, piperazine-CH₂), 3.40-3.43(m, 4H, piperazine-CH₂), 3.76(s, 3H, A-H), 7.20(d, 1H, J=8.0Hz, Ar-H), 7.32-7.34(m, 3H, Ar-H), 7.51(t, 1H, J=8.0Hz, Ar-H), 7.54(t, 1H, J=7.6Hz, Ar-H), 7.84-7.87(m, 2H, Ar-H).

ESI-MS: 571[M+H⁺]

实施例 40

顺式-N-(4-(2-(4-(苯并[d]异噻唑-3-基)哌嗪-1-基)乙基)环己基)噻吩-2-磺酰胺(II-16)及其盐的制备

以中间体 11(1.0mmol)、噻吩-2-磺酰氯(1.2mmol)为原料, 按照化合物 I-1 的制备方法, 得目标化合物 II-16 0.19g, 收率 38.7%。

¹H

NMR(DMSO-d₆, δ: ppm):

0.98-1.03(m, 2H, A-H), 1.23-1.31(m, 3H, A-H), 1.61-1.66(m, 2H, A-H), 1.72-1.77(m, 4H, A-H), 2.75(t, 2H, J=7.8Hz, N-CH₂), 3.00-3.04(m, 1H, A-H), 3.17-3.20(m, 4H, piperazine-CH₂), 3.47-3.50(m, 4H, piperazine-CH₂), 7.27(t, 1H, J=4.0Hz, Ar-H), 7.58(t, 1H

,J=8.0Hz,Ar-H),7.68-7.71(m,2H,Ar-H),7.93(d,1H,J=4.0Hz,Ar-H),8.12-8.18(m,2H,Ar-H).

ESI-MS:491[M+H⁺]

化合物 II-16 氢溴酸盐的制备

5 以化合物 II-16 (0.1mmol)、5% 氢溴酸 (0.1mmol) 为原料,按照 1-1 盐酸盐的制备方法,得 0.05g 白色固体,收率 90.5%。

元素分析: C₂₃H₃₀N₄O₂S₃·HBr (理论值%: C 48.33, H 5.47, N 9.80; 实验值%: C 48.17, H 5.65, N 10.02)。

实施例 41

10 顺式-N-(4-(2-(4-(苯并[d]异噻唑-3-基)哌嗪-1-基)乙基)环己基)-1H-吡咯-3-磺酰胺 (11-17) 的制备

以中间体 II (1.0mmol)、吡咯-3-磺酰氯 (1.2mmol) 为原料,按照化合物 1-1 的制备方法,得目标化合物 11-17 0.28g,收率 58.5%。

¹H

NMR(DMSO-d₆; ppm):

15 1.04-1.19(m,2H,A-H),1.31-1.38(m,3H,A-H),1.66-1.71(m,2H,A-H),1.78-1.83(m,4H,A-H),2.78(t,2H',J=7.8Hz,N-CH₂),3.06-3.08(m,1H,A-H),3.23-3.26(m,4H,piperazine-CH₂),3.54-3.57(m,4H,piperazine-CH₂),6.20-6.22(d,1H,J=4.0Hz,Ar-H),6.92-6.94(m,2H,Ar-H),7.57(t,1H,J=8.0Hz,Ar-H),7.66(t,1H,J=8.0Hz,Ar-H),8.13-8.16(m,2H,Ar-H).

20 ESI-MS:474[M+H⁺]

实施例 42

顺式-N-(4-(2-(4-(苯并[d]异噻唑-3-基)哌嗪-1-基)乙基)环己基)咪唑-2-磺酰胺 (II-18) 的制备

25 以中间体 II (1.0mmol)、咪唑-2-磺酰氯 (1.2mmol) 为原料,按照化合物 1-1 的制备方法,得目标化合物 11-18 0.31g,收率 66.1%。

¹H

NMR(DMSO-d₆; δ; ppm):

30 0.96-1.01(m,2H,A-H),1.20-1.28(m,3H,A-H),1.58-1.63(m,2H,A-H),1.68-1.73(m,4H,A-H),2.71(t,2H,J=7.8Hz,N-CH₂),2.97-3.01(m,1H,A-H),3.13-3.17(m,4H,piperazine-CH₂),3.44-3.47(m,4H,piperazine-CH₂),7.23(t,1H,J=4.0Hz,Ar-H),7.55(t,1H,J=8.0Hz,Ar-H),7.68-7.71(m,2H,Ar-H),7.93(d,1H,J=4.0Hz,Ar-H),8.12-8.18(m,2H,Ar-H).

ESI-MS:475[M+H⁺]

实施例 43

顺式-N-(4-(2-(4-(苯并[d]异噻唑-3-基)哌嗪-1-基)乙基)环己基)苯并[b]噻吩-2-磺酰胺(II-19)的制备

以中间体 11(1.0mmol)、苯并[b]噻吩-2-磺酰氯(1.2mmol)为原料, 按照化告顺 I-11 带母》%, 带母 11-19 0.42g, 收率 80.0%。

¹H NMR(DMSO-*d*₆, δ: ppm):

1.05-1.09(t, 2H, ¹H), 1.22-1.40(t, 4H, ¹H), 1.7-1.86(m, 5H, A-H), 2.41(t, 2H, J=7.8 Hz, N-CH₂-C(=O)-CH₂), 3.19-3.22(m, 4H, piperazine-CH₂), 7.13(d, 1H, J=8.0 Hz, Ar-H), 7.24(m, 2H, Ar-H), 7.36-7.37(m, 1H, Ar-H), 7.55-7.57(m, 1H, Ar-H), 7.74(s, 1H, Ar-H), 8.21-8.24(m, 1H, Ar-H)。

ESI-MS: 541 [M+H]⁺

实施例 44

顺式-N-(4-(2-(4-(苯并[d]异噻唑-3-基)哌嗪-1-基)乙基)环己基)苯并呋喃-2-磺酰胺(II-20)的制备

以中间体 11(1.0mmol)、苯并呋喃-2-磺酰氯(1.2mmol)为原料, 按照化告 I-1 的制备方法, 得目标化合物 II-20 0.32g, 收率 60.5%。

¹H NMR(DMSO-*d*₆, δ: ppm):

1.10-1.15(m, 2H, ¹H), 1.28-1.49(m, 5H, A-H), 1.86-1.94(m, 4H, A-H), 2.47(t, 2H, J=7.8 Hz, N-CH₂-C(=O)-CH₂), 3.50-3.53(m, 4H, piperazine-CH₂), 7.21-7.23(t, 3H, Ar-H), 7.30(s, 1H, Ar-H), 7.41-7.43(m, 2H, Ar-H), 7.61-7.63(t, 1H, Ar-H), 7.88-7.90(t, 1H, Ar-H), 8.32-8.33(t, 1H, Ar-H)。

ESI-MS: 525 [M+H]⁺

实施例 45

顺式-N-(4-(2-(4-(苯并[d]异噻唑-3-基)哌嗪-1-基)乙基)环己基)-1H-吡啶-3-噻 带母 11-21 带母

以中间体 11(1.0mmol)、吡啶-3-磺酰氯(1.2mmol)为原料, 按照化合物 I-1 的制备方法, 得目标化合物 II-21 0.26g, 收率 50.0%。

¹H NMR(DMSO-*d*₆, δ: ppm):

0.99-1.04(m, 2H, A-H), 1.23-1.31(m, 3H, A-H), 1.61-1.66(m, 2H, A-H), 1.72-1.77(m, 1H, A-H), 2.75(t, 2H, J=8.8 Hz, N-CH₂), 3.02-3.06(m, 1H, A-H), 3.12-3.20(m, 4H, piperazine-CH₂), 7.07-7.08(t, 1H, Ar-H), 7.28(t, 1H, Ar-H), 7.47-7.50(m, 4H, piperazine-CH₂), 7.63(d, 1H, J=4.0 Hz, Ar-H), 7.66(s, 1H, Ar-H), 7.59(t, 1H, Ar-H), 7.59(t, 1H, Ar-H), 7.63(d, 1H, J=4.0 Hz, Ar-H), 7.66(s, 1H, Ar-H)。

ESI-MS: 524[M+H]⁺

顺式-N-(4-(2-(4-(苯并[d]异噻唑-3-基)哌嗪-1-基)乙基)环己基)-5-甲基呋

(n)

$$\text{H}_1 \text{ NMR(DMSO-}d_6\text{)}: \delta, \text{ppm}$$
ESI-MS: 489[M+H]⁺

反式-4-(2-(4-(苯并[d]异噻唑-3-基)哌嗪-1-基)乙基)环己基)氨基甲酸甲

以中间体 5(1.0mmol)、氯甲酸甲酯(1.1mmol)为原料,按照化合物 1-1

¹H, NMR(DMSO-*d*₆, ppm): 8.10 (dd, 1H, H₁); 7.80 (dd, 1H, H₂); 7.60 (dd, 1H, H₃); 7.40 (dd, 1H, H₄); 7.20 (dd, 1H, H₅); 7.00 (dd, 1H, H₆); 6.80 (dd, 1H, H₇); 6.60 (dd, 1H, H₈); 6.40 (dd, 1H, H₉); 6.20 (dd, 1H, H₁₀); 6.00 (dd, 1H, H₁₁); 5.80 (dd, 1H, H₁₂); 5.60 (dd, 1H, H₁₃); 5.40 (dd, 1H, H₁₄); 5.20 (dd, 1H, H₁₅); 5.00 (dd, 1H, H₁₆); 4.80 (dd, 1H, H₁₇); 4.60 (dd, 1H, H₁₈); 4.40 (dd, 1H, H₁₉); 4.20 (dd, 1H, H₂₀); 4.00 (dd, 1H, H₂₁); 3.80 (dd, 1H, H₂₂); 3.60 (dd, 1H, H₂₃); 3.40 (dd, 1H, H₂₄); 3.20 (dd, 1H, H₂₅); 3.00 (dd, 1H, H₂₆); 2.80 (dd, 1H, H₂₇); 2.60 (dd, 1H, H₂₈); 2.40 (dd, 1H, H₂₉); 2.20 (dd, 1H, H₃₀); 2.00 (dd, 1H, H₃₁); 1.80 (dd, 1H, H₃₂); 1.60 (dd, 1H, H₃₃); 1.40 (dd, 1H, H₃₄); 1.20 (dd, 1H, H₃₅); 1.00 (dd, 1H, H₃₆); 0.80 (dd, 1H, H₃₇); 0.60 (dd, 1H, H₃₈); 0.40 (dd, 1H, H₃₉); 0.20 (dd, 1H, H₄₀); 0.00 (dd, 1H, H₄₁); -0.20 (dd, 1H, H₄₂); -0.40 (dd, 1H, H₄₃); -0.60 (dd, 1H, H₄₄); -0.80 (dd, 1H, H₄₅); -1.00 (dd, 1H, H₄₆); -1.20 (dd, 1H, H₄₇); -1.40 (dd, 1H, H₄₈); -1.60 (dd, 1H, H₄₉); -1.80 (dd, 1H, H₅₀); -2.00 (dd, 1H, H₅₁); -2.20 (dd, 1H, H₅₂); -2.40 (dd, 1H, H₅₃); -2.60 (dd, 1H, H₅₄); -2.80 (dd, 1H, H₅₅); -3.00 (dd, 1H, H₅₆); -3.20 (dd, 1H, H₅₇); -3.40 (dd, 1H, H₅₈); -3.60 (dd, 1H, H₅₉); -3.80 (dd, 1H, H₆₀); -4.00 (dd, 1H, H₆₁); -4.20 (dd, 1H, H₆₂); -4.40 (dd, 1H, H₆₃); -4.60 (dd, 1H, H₆₄); -4.80 (dd, 1H, H₆₅); -5.00 (dd, 1H, H₆₆); -5.20 (dd, 1H, H₆₇); -5.40 (dd, 1H, H₆₈); -5.60 (dd, 1H, H₆₉); -5.80 (dd, 1H, H₇₀); -6.00 (dd, 1H, H₇₁); -6.20 (dd, 1H, H₇₂); -6.40 (dd, 1H, H₇₃); -6.60 (dd, 1H, H₇₄); -6.80 (dd, 1H, H₇₅); -7.00 (dd, 1H, H₇₆); -7.20 (dd, 1H, H₇₇); -7.40 (dd, 1H, H₇₈); -7.60 (dd, 1H, H₇₉); -7.80 (dd, 1H, H₈₀); -8.00 (dd, 1H, H₈₁); -8.20 (dd, 1H, H₈₂); -8.40 (dd, 1H, H₈₃); -8.60 (dd, 1H, H₈₄); -8.80 (dd, 1H, H₈₅); -9.00 (dd, 1H, H₈₆); -9.20 (dd, 1H, H₈₇); -9.40 (dd, 1H, H₈₈); -9.60 (dd, 1H, H₈₉); -9.80 (dd, 1H, H₉₀); -10.00 (dd, 1H, H₉₁); -10.20 (dd, 1H, H₉₂); -10.40 (dd, 1H, H₉₃); -10.60 (dd, 1H, H₉₄); -10.80 (dd, 1H, H₉₅); -11.00 (dd, 1H, H₉₆); -11.20 (dd, 1H, H₉₇); -11.40 (dd, 1H, H₉₈); -11.60 (dd, 1H, H₉₉); -11.80 (dd, 1H, H₁₀₀); -12.00 (dd, 1H, H₁₀₁); -12.20 (dd, 1H, H₁₀₂); -12.40 (dd, 1H, H₁₀₃); -12.60 (dd, 1H, H₁₀₄); -12.80 (dd, 1H, H₁₀₅); -13.00 (dd, 1H, H₁₀₆); -13.20 (dd, 1H, H₁₀₇); -13.40 (dd, 1H, H₁₀₈); -13.60 (dd, 1H, H₁₀₉); -13.80 (dd, 1H, H₁₁₀); -14.00 (dd, 1H, H₁₁₁); -14.20 (dd, 1H, H₁₁₂); -14.40 (dd, 1H, H₁₁₃); -14.60 (dd, 1H, H₁₁₄); -14.80 (dd, 1H, H₁₁₅); -15.00 (dd, 1H, H₁₁₆); -15.20 (dd, 1H, H₁₁₇); -15.40 (dd, 1H, H₁₁₈); -15.60 (dd, 1H, H₁₁₉); -15.80 (dd, 1H, H₁₂₀); -16.00 (dd, 1H, H₁₂₁); -16.20 (dd, 1H, H₁₂₂); -16.40 (dd, 1H, H₁₂₃); -16.60 (dd, 1H, H₁₂₄); -16.80 (dd, 1H, H₁₂₅); -17.00 (dd, 1H, H₁₂₆); -17.20 (dd, 1H, H₁₂₇); -17.40 (dd, 1H, H₁₂₈); -17.60 (dd, 1H, H₁₂₉); -17.80 (dd, 1H, H₁₃₀); -18.00 (dd, 1H, H₁₃₁); -18.20 (dd, 1H, H₁₃₂); -18.40 (dd, 1H, H₁₃₃); -18.60 (dd, 1H, H₁₃₄); -18.80 (dd, 1H, H₁₃₅); -19.00 (dd, 1H, H₁₃₆); -19.20 (dd, 1H, H₁₃₇); -19.40 (dd, 1H, H₁₃₈); -19.60 (dd, 1H, H₁₃₉); -19.80 (dd, 1H, H₁₄₀); -20.00 (dd, 1H, H₁₄₁); -20.20 (dd, 1H, H₁₄₂); -20.40 (dd, 1H, H₁₄₃); -20.60 (dd, 1H, H₁₄₄); -20.80 (dd, 1H, H₁₄₅); -21.00 (dd, 1H, H₁₄₆); -21.20 (dd, 1H, H₁₄₇); -21.40 (dd, 1H, H₁₄₈); -21.60 (dd, 1H, H₁₄₉); -21.80 (dd, 1H, H₁₅₀); -22.00 (dd, 1H, H₁₅₁); -22.20 (dd, 1H, H₁₅₂); -22.40 (dd, 1H, H₁₅₃); -22.60 (dd, 1H, H₁₅₄); -22.80 (dd, 1H, H₁₅₅); -23.00 (dd, 1H, H₁₅₆); -23.20 (dd, 1H, H₁₅₇); -23.40 (dd, 1H, H₁₅₈); -23.60 (dd, 1H, H₁₅₉); -23.80 (dd, 1H, H₁₆₀); -24.00 (dd, 1H, H₁₆₁); -24.20 (dd, 1H, H₁₆₂); -24.40 (dd, 1H, H₁₆₃); -24.60 (dd, 1H, H₁₆₄); -24.80 (dd, 1H, H₁₆₅); -25.00 (dd, 1H, H₁₆₆); -25.20 (dd, 1H, H₁₆₇); -25.40 (dd, 1H, H₁₆₈); -25.60 (dd, 1H, H₁₆₉); -25.80 (dd, 1H, H₁₇₀); -26.00 (dd, 1H, H₁₇₁); -26.20 (dd, 1H, H₁₇₂); -26.40 (dd, 1H, H₁₇₃); -26.60 (dd, 1H, H₁₇₄); -26.80 (dd, 1H, H₁₇₅); -27.00 (dd, 1H, H₁₇₆); -27.20 (dd, 1H, H₁₇₇); -27.40 (dd, 1H, H₁ESI-MS: 403 [M+H]⁺

反式 (4- (4- 噻吩基) 噻吩基) 噻吩基 甲 乙

以中间体 5(1.0mmol)、氯甲酸乙酯(1.1mmol)为原料,按照化合物 1-1

NMR(DMSO-*d*₆):(ppm):

38

5 实施方式 49
 ESI-MS: 417[M+H]⁺
 2H, Ar-H).
 perazine-CH₂), 3.16-3.21(m, 1H, A-H), 3.44-3.47(m, 4H, piperazine-CH₂), 3.96(q, 2H, J=8.0Hz, A-H), 7.44(t, 1H, J=8.0Hz, Ar-H), 7.57(t, 1H, J=8.0Hz, Ar-H), 8.06-8.08(m, 2H, Ar-H).

反式-N-(4-(2-(4-(苯并[d]异噻唑-3-基)哌嗪-1-基)乙基)环己基)氨基甲酸异丁酯(III-3)的制备

以中间体 5(1.0mmol)、氯甲酸异丁酯(1.2mmol)为原料, 按照化合物 I-1 的制备方法, 得目标化合物 III-3 0.40g, 收率 90.7%。

1^o ¹H
 NMR(DMSO-d₆, δ: ppm):
 0.89(d, 6H, J=8.0Hz, A-H), 0.91-1.00(m, 2H, A-H), 1.18-1.29(m, 3H, A-H), 1.37-1.39(m, 3H, A-H), 1.70-1.78(m, 4H, A-H), 2.50(t, 2H, J=7.8Hz, N-CH₂), 2.58-2.61(m, 4H, piperazine-CH₂), 3.14-3.19(m, 1H, A-H), 3.42-3.45(m, 4H, piperazine-CH₂), 3.92(d, 2H, J=8.0Hz, A-H), 7.41(t, 1H, J=8.0Hz, Ar-H), 7.54(t, 1H, J=8.0Hz, Ar-H), 8.03-8.05(m, 2H, Ar-H).

ESI-MS: 445[M+H]⁺
 实施方式 50

反式-(4-(2-(4-(苯并[d]异噻唑-3-基)哌嗪-1-基)乙基)环己基)氨基甲酸丙酯(III-4)的制备

20 以中间体 5(1.0mmol)、氯甲酸环丙酯(1.2mmol)为原料, 按照化合物 I-1 的制备方法, 得目标化合物 III-4 0.35g, 收率 81.4%。

25 ¹H
 NMR(DMSO-d₆, δ: ppm):
 0.61-0.65(m, 2H, A-H), 0.80-0.84(m, 2H, A-H), 0.93-1.04(m, 2H, A-H), 1.21-1.32(m, 3H, A-H), 1.39-1.41(m, 2H, A-H), 1.74-1.82(m, 4H, A-H), 2.52(t, 2H, J=7.8Hz, N-CH₂), 2.62-2.65(m, 4H, piperazine-CH₂), 2.75-2.77(m, 1H, A-H), 3.17-3.22(m, 1H, A-H), 3.46-3.49(m, 4H, piperazine-CH₂), 7.45(t, 1H, J=8.0Hz, Ar-H), 7.58(t, 1H, J=8.0Hz, Ar-H), 8.07-8.10(m, 2H, Ar-H).

ESI-MS: 429[M+H]⁺
 实施方式 51

3^o 反式-(4-(2-(4-(苯并[d]异噻唑-3-基)哌嗪-1-基)乙基)环己基)氨基甲酸环己酯(III-5)的制备

以中间体 5(1.0mmol)、氯甲酸环己基酯(1.2mmol)为原料, 按照化合物

的 备 得 目 化 合 收 。

);

5

ESI-MS:471[M+H⁺]

实施例 52

1

反式-(4-(2-(4-(苯并[d]异噻唑-3-基)哌嗪-1-基)乙基)环己基)氨基甲酸苯酯(III-6)的制备

以中间体 5(1.0mmol)、氯甲酸苯酯(1.2mmol)为原料, 按照化合物 I-1 的制备方法, 得目标化合物III-6 0.37g, 收率 80.7%。

15

¹H NMR(DMSO-d⁶, δ:ppm):
0.93-1.01(m, 2H, A-H), 1.14-1.23(m, 3H, A-H), 1.30-1.32(m, 2H, A-H), 1.72-1.81(m, 4H, A-H), 2.40(t, 2H, J=7.8Hz, N-CH₂), 2.54-2.58(m, 4H, piperazine-CH₂), 3.21-3.27(m, 1H, A-H), 3.68-3.72(m, 4H, piperazine-CH₂), 7.24-7.33(m, 5H, Ar-H), 7.41(t, 1H, J=8.0Hz, Ar-H), 7.54(t, 1H, J=8.0Hz, Ar-H), 8.04-8.10(m, 2H, Ar-H).

ESI-MS:465[M+H⁺]

实施例 53

20

反式-(4-(2-(4-(苯并[d]异噻唑-3-基)哌嗪-1-基)乙基)环己基)氨基甲酸-3-甲氧基苯酯(III-7)的制备

以中间体 5(1.0mmol)、氯甲酸-3-甲氧基苯酯(1.2mmol)为原料, 按照化合物 I-1 的制备方法, 得目标化合物III-7 0.31g, 收率 61.9%。

25

¹H NMR(DMSO-d⁶, δ:ppm):
0.92-1.00(m, 2H, A-H), 1.13-1.22(m, 3H, A-H), 1.29-1.31(m, 2H, A-H), 1.71-1.80(m, 4H, A-H), 2.39(t, 2H, J=7.8Hz, N-CH₂), 2.52-2.56(m, 4H, piperazine-CH₂), 3.20-3.26(m, 1H, A-H), 3.66-3.70(m, 4H, piperazine-CH₂), 3.92(s, 3H, A-H), 7.02-7.10(m, 4H, Ar-H), 7.39(t, 1H, J=8.0Hz, Ar-H), 7.52(t, 1H, J=8.0Hz, Ar-H), 8.01-8.07(m, 2H, Ar-H).

3

反式-(4-(2-(4-(苯并[d]异噻唑-3-基)哌嗪-1-基)乙基)环己基)氨基甲酸-3-甲氧基苯酯(III-7)的制备

以中间体 (I) 甲 卅 (mmo) 为原料, 按照化合物 I 制备方法, 得目标化合物 率。

$d^6, \delta: \text{ppm}$):

((((

), (1 (i (((t, 1 J (t, 1 J (

ESI-MS:479[M+H⁺]

实施例 55

10 反式-(4-(2-(4-(苯并[d]异噻唑-3-基)哌嗪-1-基)乙基)环己基)氨基甲酸-4-氯苯酯(III-9)的制备

以中间体 5(1.0mmol)、氯甲酸-4-氯苯基酯(1.2mmol)为原料, 按照化合物 I-1 的制备方法, 得目标化合物 III-9 0.38g, 收率 76.4%。

¹H NMR(DMSO- $d^6, \delta: \text{ppm}$):

15 0.98-1.06(m, 2H, A-H), 1.19-1.28(m, 3H, A-H), 1.35-1.37(m, 2H, A-H), 1.77-1.86(m, 4H, A-H), 2.45(t, 2H, J=7.8Hz, N-CH₂), 2.59-2.63(m, 4H, piperazine-CH₂), 3.26-3.32(m, 1H, A-H), 3.73-3.77(m, 4H, piperazine-CH₂), 7.34-7.41(m, 4H, Ar-H), 7.49(t, 1H, J=8.0Hz, Ar-H), 7.62(t, 1H, J=8.0Hz, Ar-H), 8.12-8.18(m, 2H, Ar-H).

ESI-MS:499[M+H⁺]

20 实施例 56

反式-(4-(2-(4-(苯并[d]异噻唑-3-基)哌嗪-1-基)乙基)环己基)氨基甲酸-4-硝基苯酯(III-10)的制备

以中间体 5(1.0mmol)、氯甲酸-4-硝基苯基酯(1.2mmol)为原料, 按照化合物 I-1 的制备方法, 得目标化合物 III-10 0.43g, 收率 85.1%。

¹H NMR(DMSO- $d^6, \delta: \text{ppm}$):

25 1.02-1.10(m, 2H, A-H), 1.23-1.32(m, 3H, A-H), 1.40-1.42(m, 2H, A-H), 1.82-1.91(m, 4H, A-H), 2.48(t, 2H, J=7.8Hz, N-CH₂), 2.64-2.68(m, 4H, piperazine-CH₂), 3.31-3.37(m, 1H, A-H), 3.78-3.82(m, 4H, piperazine-CH₂), 7.44(d, 2H, J=8.0Hz, Ar-H), 7.57(t, 1H, J=8.0Hz, Ar-H), 7.69(t, 1H, J=8.0Hz, Ar-H), 8.19(d, 2H, J=8.0Hz, Ar-H),
30 8.23-8.28(m, 2H, Ar-H).

ESI-MS:510[M+H⁺]

实施例 57

反式-(4-(2-(4-(苯并[d]异噻唑-3-基)哌嗪-1-基)乙基)环己基)氨基甲酸苯酯(III-11)的制备

以中间体 5(1.0mmol)、氯甲酸苯酯(1.2mmol)为原料,按照化合物 I-1 的制备方法,得目标化合物III-11 0.39g,收率 82.4%。

¹H NMR(DMSO-*d*₆, δ: ppm): 0.94-1.02(t, 3H, A-H), 1.15-1.17(m, 3H, A-H), 1.31-1.33(t, 3H, A-H), 1.73-1.82(t, 4H, A-H), 2.41(t, 2H, J=7.8Hz, N-CH₂), 2.55-2.59(m, 4H, piperazine-CH₂), 3.22-3.28(m, 1H, A-H), 3.69-3.73(m, 4H, piperazine-CH₂), 5.00(s, 2H, A-H), 7.30-7.39(m, 1H, A-H), 7.45(t, 1H, J=8.0Hz, Ar-H), 8.07-8.13(t, 2H, Ar-H).

[ESI-MS: 479 [M+H]⁺]

实施例 58

反式-(4-(2-(4-(苯并[d]异噻唑-3-基)哌嗪-1-基)乙基)环己基)氨基甲酸苯并咪唑-2-甲酯(III-12)的制备

以中间体 5(1.0mmol)、氯甲酸苯并咪唑-2-甲酯(1.2mmol)为原料,按照化合物 1-2 的制备方法,得目标化合物12-12 0.25g,收率 47.8%。

¹H NMR(DMSO-*d*₆, δ: ppm): 0.94-1.02(t, 3H, A-H), 1.15-1.17(m, 3H, A-H), 1.31-1.33(t, 3H, A-H), 1.73-1.82(t, 4H, A-H), 2.41(t, 2H, J=7.8Hz, N-CH₂), 2.55-2.59(m, 4H, piperazine-CH₂), 3.22-3.28(m, 1H, A-H), 3.69-3.73(m, 4H, piperazine-CH₂), 5.00(s, 2H, A-H), 7.22-7.24(m, 3H, Ar-H), 7.31(s, 1H, Ar-H), 7.42-7.46(m, 2H, Ar-H), 7.62-7.64(m, 1H, Ar-H), 7.88-7.90(m, 1H, Ar-H), 8.31-8.34(∞, 1H, Ar-H).

[ESI-MS: 519 [M+H]⁺]

实施例 59

反式-(4-(2-(4-(苯并[d]异噻唑-3-基)哌嗪-1-基)乙基)环己基)氨基甲酸噻吩-2-甲酯(III-13)的制备

以中间体 5(1.0mmol)、氯甲酸噻吩-2-甲酯(1.2mmol)为原料,按照化合物 1-1 的制备方法,得目标化合物13-13 0.29g,收率 59.3%。

¹H NMR(DMSO-*d*₆, δ: ppm): 0.98-1.06(t, 3H, A-H), 1.22-1.31(m, 3H, A-H), 1.38-1.40(m, 2H, A-H), 1.81-1.90(m, 4H, A-H), 2.49(t, 2H, J=7.8Hz, N-CH₂), 2.63-2.67(m, 4H, piperazine-CH₂), 3.30-3.36(m, 1H, A-H), 3.77-3.81(m, 4H, piperazine-CH₂), 5.13(s, 2H, A-H), 7.45(PxP, 1H, J=8.0Hz, Ar-H), 7.51(t, 1H, J=7.6Hz, Ar-H), 7.63(t, 1H, J=7.6Hz, Ar-H), 7.78(d, 1H, J=7.4Hz, Ar-H).

图

4, Ar, 11 14(m, 2, 1, z, Ar

ESI-MS:485[M+H⁺]

实施例 60

顺式-(4-(2-(4-(苯并[d]异噻唑-3-基)哌嗪-1-基)乙基)环己基)氨基甲酸甲

酯(III-14)的制备

以中间体 11(1.0mmol)、氯甲酸甲酯(1.2mmol)为原料, 按照化合物 I-1

的制备方法, 得目标化合物III-14 0.33g, 收率 81.3%。

¹H

NMR(DMSO-d₆, δ:ppm): 0.97-1.06(m, 2H, A-H), 1.24-1.35(m, 3H, A-H), 1.44-1.45(m, 2H, A-H), 1.77-1.85(m,

4H, A-H), 2.57(t, 2H, J=7.8Hz, N-CH₂), 2.66-2.69(m, 4H, piperazine-CH₂), 3.21-3.26

m, 1H, A-H), 3.50-3.53(m, 4H, piperazine-CH₂), 3.81(s, 3H, A-H), 7.50(t, 1H, J=8.0Hz,

Ar-H), 7.63(t, 1H, J=8.0Hz, Ar-H), 8.13-8.15(m, 2H, Ar-H).

ESI-MS:403[M+H⁺]

实施例 61

顺式-(4-(2-(4-(苯并[d]异噻唑-3-基)哌嗪-1-基)乙基)环己基)氨基甲酸乙

酯(III-15)的制备

以中间体 11(1.0mmol)、氯甲酸乙酯(1.2mmol)为原料, 按照化合物 I-1

的制备方法, 得目标化合物III-15 0.36g, 收率 86.2%。

¹H

NMR(DMSO-d₆, δ:ppm):

0.95-1.04(m, 2H, A-H), 1.18(t, 3H, J=8.0Hz, A-H), 1.22-1.33(m, 3H, A-H), 1.42-1.43

m, 2H, A-H), 1.75-1.83(m, 4H, A-H), 2.54(t, 2H, J=7.8Hz, N-CH₂), 2.63-2.66(m, 4H, pi

piperazine-CH₂), 3.19-3.24(m, 1H, A-H), 3.47-3.450(m, 4H, piperazine-CH₂), 3.99(q, 2

H, J, z, 7 7 t, 1, r, 7 (t, 1, j, z, r 11

m, 2H, Ar-H).

ESI-MS:417[M+H⁺]

实施例 62

顺式-(4-(2-(4-(苯并[d]异噻唑-3-基)哌嗪-1-基)乙基)环己基)氨基甲酸苯

的制备

以中间体 11(1.0mmol)、氯甲酸苯酯(1.2mmol)为原料, 按照化合物 I-1

的制备方法, 得目标化合物III-16 0.32g, 收率 67.6%。

N M -d₆, m

0.97-1.05(m, 2H, A-H), 1.18-1.27(m, 3H, A-H), 1.34-1.36(m, 2H, A-H), 1.76-1.85(m,

^1H NMR(DMSO- d_6 , δ :ppm): 4H,A-H), 2.44(t, 2H, J=7.8 Hz, N-C ϵ), 2.58-2.62(m, 4H, piperazine-C ϵ), 3.25-3.31(m, 1H, A-H), 3.72-3.76(m, 4H, piperazine-C ϵ), 5.04(s, 2H, A-H), 7.37-7.43(m, 5H, Ar-H), 7.49(t, 1H, J=8.0 Hz, Ar-H), 7.62(t, 1H, J=8.0 Hz, Ar-H), 8.11-8.12(m, 2H, Ar-H)
ESI-MS: 479 [M+H]⁺

实施例 63

反式-1-(4-(2-(4-(苯并[d]异噻唑-3-基)哌嗪-1-基)乙基)环己基)-3-苯基腺(IV-1)及其盐的制备

将三光气(0.48mmol)和二氯甲烷(10mL)加入到 50mL 三口瓶中，冰浴冷却至-10~-5℃，缓慢加入 0.5mL 三乙胺(1mmol)的二氯甲烷溶液(10mL)，加毕，温度控制在-10~-5℃，搅拌 2h。将苯胺(0.88mmol)、异丙醇(5mL)加入到 50mL 三口瓶中，冰浴冷却至将反应液-10~0℃，将前述反应液缓慢滴加到体系中，加毕，温度控制在-10~-5℃，搅拌 2h，室温反应 12h。

体系依次以氯水(10mL×3)、水(10mL×1)、稀食盐水(10mL×2)洗涤，蒸干，残余物以 95%乙醇重结晶，得 0.16g 白色固体 IV-1，收率 80.4%。

^1H NMR(DMSO- d_6 , δ :ppm): 0.96-1.13(m, 3H, A-H), 1.26-1.28(m, 2H, A-H), 1.39-1.40(m, 2H, A-H), 1.75-1.87(m, 4H, A-H), 1.90(t, 2H, J=7.8 Hz, N-C ϵ), 2.61-2.64(m, 4H, piperazine-C ϵ), 3.34-3.36(m, 1H, A-H), 3.46-3.49(m, 4H, piperazine-C ϵ), 7.23-7.25(m, 1H, Ar-H), 7.35(d, 2H, J=8.4 Hz, J=8.0 Hz, Ar-H), 7.40(d, 1H, J=8.0 Hz, Ar-H), 7.718(t, 1H, J=8.0 Hz, Ar-H), 7.76-7.77(m, 2H, Ar-H)
ESI-MS: 464 [M+H]⁺

化合物 IV-1 氢溴酸盐的制备
以化合物 IV-1 (0.1mmol)、5%氢溴酸(0.1mmol)为原料，按照 I-1 盐酸盐的制备方法，得 0.02g 白色固体，收率 29.2%。
元素分析: $\text{C}_{26}\text{H}_{33}\text{N}_5\text{O}_5\text{S}\cdot\text{HBr}$ (理论值%: C 57.35, H 6.29, N 12.86; 实测值%: C 57.12, H 6.14, N 12.98)。

化合物 IV-1 甲磺酸盐的制备
以化合物 IV-1 (0.1mmol)、甲磺酸(0.1mmol)为原料，按照 I-1 盐酸盐的制备方法，得 0.05g 白色固体，收率 81.8%。
元素分析: $\text{C}_{26}\text{H}_{33}\text{N}_5\text{O}_5\text{S}\cdot\text{CH}_3\text{O}_3\text{S}$ (理论值%: C 51.35, H 6.29, N 12.86; 实测值%: C 51.21, H 6.14, N 12.98)。

化合物 IV-1 对 甲苯磺酸盐三水合物的制备

将化合物 IV-1 (1.0mmol) 、对 甲苯磺酸(1.0mmol) 、水(2mL) 和 甲醇(20mL) 加入到 50mL 单 口瓶中，室温下搅拌 1.5h，反应液澄清。将反应液蒸干，得油状物，加入 10mL 异丙醇搅拌 5h，析出白色固体，过滤，滤饼烘干，95%乙醇重结晶，得 0.47g 白色固体，收率 68.1%。

元素分析： $C_{26}H_{33}N_5OS \cdot C_7H_8O_3S \cdot 3H_2O$ (理论值%：C 57.45，H 6.87，N 10.15；实验值%：C 57.68，H 6.61，N 10.34)。

实施例 64

反式-1-(4-(2-(4-(苯并[*d*]异噻唑-3-基)哌嗪-1-基)乙基)环己基)-3-苯乙基脲(IV-2)的制备

以中间体 5(1.0mmol)、苯乙胺(2.0mmol)为原料，按照化合物 IV-1 的制备方法，得目标化合物 IV-2 0.41g，收率 83.8%。

¹H NMR(DMSO-*d*₆, 6:ppm):

0.92-1.09(m, 3H, A-H), 1.22-1.24(m, 2H, A-H), 1.36-1.37(m, 2H, A-H), 1.71-1.84(m, 4H, A-H), 2.37(t, 2H, J=7.8Hz, N-CH₂), 2.44(t, 2H, J=8.0Hz, A-H), 2.57-2.60(m, 4H, piperazine-CH₂), 3.30-3.32(m, 1H, A-H), 3.42-3.45(m, 4H, piperazine-CH₂), 3.86(t, 2H, J=8.0Hz, A-H), 7.19-7.25(m, 3H, Ar-H), 7.27-7.31(m, 2H, Ar-H), 7.40(t, 1H, J=8.0Hz, Ar-H), 7.53(t, 1H, J=8.0Hz, Ar-H), 8.01-8.04(m, 2H, Ar-H)。

ESI-MS: 492[M+H⁺]

实施例 65

反式-1-(4-(2-(4-(苯并[*d*]异噻唑-3-基)哌嗪-1-基)乙基)环己基)-3-(吡啶-3-基)脲(IV-3)的制备

以中间体 5(1.0mmol)、3-氨基吡啶(2.0mmol)为原料，按照化合物 IV-1 的制备方法，得目标化合物 IV-3 0.27g，收率 58.1%。

¹H NMR(DMSO-*d*₆, 5:ppm):

0.98-1.15(m, 3H, A-H), 1.29-1.31(m, 2H, A-H), 1.42-1.43(m, 2H, A-H), 1.78-1.90(m, 4H, A-H), 2.42(t, 2H, J=7.8Hz, N-CH₂), 2.63-2.66(m, 4H, piperazine-CH₂), 3.36-3.38(m, 1H, A-H), 3.49-3.52(m, 4H, piperazine-CH₂), 7.32(dxd, 1H, J=8.4Hz, J=8.0Hz, Ar-H), 7.53(t, 1H, J=8.0Hz, Ar-H), 7.67(t, 1H, J=8.0Hz, Ar-H), 7.92-7.94(m, 2H, Ar-H), 8.16-8.20(m, 2H, Ar-H), 8.82(s, 1H, Ar-H)。

ESI-MS: 465[M+H⁺]

实施例 66

以中间体 5(1.0mmol)、2-氨基咪唑(2.0mmol)为原料, 按照化合物 IV-1 的制备方法, 得目标化合物 IV-4 0.39g, 收率 85.4%。

以化合物IV-4(0.1mmol)、5%氢溴酸(0.1mmol)为原料,按照1-1盐酸盐

反式-1-(苯并[b]噻吩-2-基)-3-(4-(2-(4-(苯并[d]异噻唑-3-基)哌嗪-1-基)乙

25

0.93-1.16(m, 3H, v-H), 1.28-1.30(m, 2H, v-H), 1.41-1.42(m, 2H, v-H), 1.77-1.89«», 4H, v-H), 2.44(t, 2H, f=7.8 Hz, N-CH₂), 2.63-2.66(m, 4H, p', p₂, e₂, f₂, u₂-CH₂), 3.36-3.38(m, 1H, v-H), 3.47-3.51(t, 4H, p', p₂, e₂, f₂, u₂-CH₂), 6.62(s, 1H, v-H), 7.13(d, 1H, f=8.0 Hz, v-H), 7.25(m, 2H, v-H), 7.36-7.32(m, 2H, v-H), 7.56-7.58(t, 2H, v-H), 8.20-8.28«».

反式-3-(4-(2-(4-(苯并[d]异噻唑-3-基)咪唑-1-基)乙基)环己基)-1-甲基-1-苯基脲(IV-6)的制备

的制备方法，得目标化合物IV-6 0.26g，收率 49.6%。

^1H NMR (DMSO- d_6 , δ : ppm)

0.95-1.12 (t, 3H, v-H), 1.25-1.27 (m, 2H, v-H), 1.8-1.39 (m, 2H, v-H), 1.25-1.86 (m, 4H, A-H), 2.39 (t, 2H, J=7.8 Hz, N-C $\frac{1}{2}$), 2.60-2.63 (m, 4H, piperazine-C $\frac{1}{2}$), 3.33-3.35 (t, 1H, A-H), 3.98 (s, 3H, A-H), 3.44-3.47 (m, 4H, piperazine-C $\frac{1}{2}$), 7.21-7.23 (m, 1H, Ar-H), 7.32 (p, 2H, J=8.4 Hz, Ar-H), 7.38 (d, 1H, J=8.0 Hz, Ar-H), 7.47 (t, 1H, J=8.0 Hz, Ar-H), 7.60 (t, 1H, J=8.0 Hz, Ar-H), 8.06-8.10 (m, 2H, Ar-H).

ESI-MS: 478 [M+H⁺]

实施例 69

10 反式-3-(4-(2-(4-(苯并[d]异噻唑-3-基)哌嗪-1-基)乙基)环己基)-1-丁基-1-

苯基脲(IV-7)的制备

以中间体 5 (1.0mmol)、N-丁基苯胺(2.0mmol)为原料，按照化合物IV-1 的制备方法，得目标化合物IV-7 0.27g，收率 52.4%。

^1H

NMR(DMSO- d_6 , δ : ppm)

0.89 (t, 3H, J=8.0 Hz, A-H), 0.94-1.12 (m, 5H, A-H), 1.24-1.27 (m, 2H, A-H), 1.41-1.43 (m, 2H, A-H), 1.73-1.85 (t, 4H, A-H), 2.38 (t, 2H, J=7.8 Hz, N-C $\frac{1}{2}$), 2.59-2.61 (m, 4H, piperazine-C $\frac{1}{2}$), 3.32-3.34 (m, 1H, A-H), 3.44-3.46 (m, 4H, piperazine-C $\frac{1}{2}$), 4.01 (t, 2H, J=8.0 Hz, A-H), 7.18-7.20 (m, 1H, Ar-H), 7.30 (p, 2H, J=8.4 Hz, Ar-H), 7.36 (d, 2H, J=8.0 Hz, Ar-H), 7.44 (t, 1H, J=8.0 Hz, Ar-H), 7.57 (t, 1H, J=8.0 Hz, Ar-H), 8.03-8.07 (m, 2H, Ar-H).

ESI-MS: 520 [M+H⁺]

实施例 70

反式-3-(4-(2-(4-(苯并[d]异噻唑-3-基)哌嗪-1-基)乙基)环己基)-1-甲基-1-(萘-2-基)脲(IV-8)的制备

25 以中间体 5 (1.0mmol)、N-甲基哌嗪-2-胺(2.0mmol)为原料，按照化合物

IV-1 的制备方法，得目标化合物IV-8 0.29g，收率 60.7%。

^1H

NMR (DMSO- d_6 , δ : ppm)

0.91-1.14 (m, 3H, A-H), 1.28-1.30 (m, 2H, A-H), 1.41-1.42 (m, 2H, A-H), 1.71-1.89 (m, 4H, A-H), 2.42 (t, 2H, J=7.8 Hz, N-C $\frac{1}{2}$), 2.63-2.66 (m, 4H, piperazine-C $\frac{1}{2}$), 3.12 (s, 3H, Ar-H), 3.35-3.37 (t, 1H, A-H), 3.47-3.50 (m, 4H, piperazine-C $\frac{1}{2}$), 6.60 (p, 1H, J=8.0 Hz, Ar-H), 7.61 (t, 1H, J=8.0 Hz, Ar-H), 8.05-8.10 (m, 2H, Ar-H), 8.23 (d, 1H, J=8.0 Hz, Ar-H).

ESI-MS: 484 [M+H⁺]

实施例 71

反式-1-(4-(2-(4-(苯并[d]异噻唑-3-基)哌嗪-1-基)乙基)环己基)-3-(3-甲氧基苯基)脲(IV-9)的制备

以中间体 5(1.0mmol)、3-甲氧基苯胺(2.0mmol)为原料, 按照化合物IV-1的制备方法, 得目标化合物IV-9 0.35g, 收率 71.8%。

¹HNMR(DMSO-*d*⁶, δ:ppm):

0.94-1.11(m, 3H, A-H), 1.23-1.25(m, 2H, A-H), 1.36-1.37(m, 2H, A-H), 1.72-1.84(m, 4H, A-H), 2.36(t, 2H, J=7.8Hz, N-CH₂), 2.59-2.62(m, 4H, piperazine-CH₂), 3.32-3.34(m, 1H, A-H), 3.44-3.47(m, 4H, piperazine-CH₂), 3.76(s, 3H, A-H), 6.98-7.07(m, 4H, Ar-H), 7.35(t, 1H, J=8.0Hz, Ar-H), 7.48(t, 1H, J=8.0Hz, Ar-H), 8.03-8.09(m, 2H, Ar-H).

ESI-MS: 494[M+H⁺]

实施例 72

反式-1-(4-(2-(4-(苯并[d]异噻唑-3-基)哌嗪-1-基)乙基)环己基)-3-(3-硝基苯基)脲(IV-10) 及其盐的制备

以中间体 5(1.0mmol)、3-硝基苯胺(2.0mmol)为原料, 按照化合物IV-1的制备方法, 得目标化合物IV-10 0.20g, 收率 39.6%。

¹HNMR(DMSO-*d*⁶, δ:ppm):

1.01-1.18(m, 3H, A-H), 1.31-1.33(m, 2H, A-H), 1.44-1.45(m, 2H, A-H), 1.80-1.92(m, 4H, A-H), 2.45(t, 2H, J=7.8Hz, N-CH₂), 2.66-2.69(m, 4H, piperazine-CH₂), 3.40-3.42(m, 1H, A-H), 3.51-3.54(m, 4H, piperazine-CH₂), 7.41(m, 2H, Ar-H), 7.48(t, 1H, J=8.0Hz, Ar-H), 7.68-7.70(m, 2H, A-H), 8.14-8.20(m, 2H, Ar-H), 8.42(s, 1H, Ar-H).

ESI-MS: 509[M+H⁺]

化合物IV-10 氢溴酸盐的制备

以化合物IV-10(0.1mmol)、5%三氟醋酸(0.1mmol)为原料, 按照 I-1 盐酸盐的制备方法, 得 0.05g 白色固体, 收率 79.2%。

元素分析: C₂₆H₃₂N₆O₃S·CF₃CO₂H (理论值%: C 54.01, H 5.34, N 13.50; 实验值%: C 54.27, H 5.09, N 13.36)。

实施例 73

反式-1-(4-(2-(4-(苯并[d]异噻唑-3-基)哌嗪-1-基)乙基)环己基)-3-苄基脲(IV-11)的制备

以中间体 5(0.44mmol)、苄胺(0.88mmol)为原料, 按照化合物IV-1 的制

备方法, 得目标化合物IV-11 0.18g, 收率 87.0%。

¹H NMR (MSO-*d*⁶, δ : ppm)

0.94-1.11(m, 3H, A-H), 1.24-1.26(m, 2H, A-H), 1.38-1.39(m, 2H, A-H), 1.73-1.85(m, 4H, A-H), 2.38(t, 2H, J=7.8Hz, N-CH₂), 2.59-2.62(m, 4H, piperazine-CH₂), 3.32-3.34(m, 1H, A-H), 3.44-3.47(m, 4H, piperazine-CH₂), 4.20(s, 2H, A-H), 7.21-7.27(m, 3H, Ar-H), 7.30-7.34(m, 2H, Ar-H), 7.44(t, 1H, J=8.0Hz, Ar-H), 7.57(t, 1H, J=8.0Hz, Ar-H), 8.04-8.07(m, 2H, Ar-H).

ESI-MS: 478[M+H⁺]

实施例 74

顺式-1-(4-(2-(4-(苯并[d]异噻唑-3-基)哌嗪-1-基)乙基)环己基)-3-苯基脲 10

(IV-12)的制备

以中间体 11(1.0mmol)、苯胺(2.0mmol)为原料, 按照化合物IV-1 的制备方法, 得目标化合物IV-12 0.34g, 收率 82.6%。

¹H NMR (DMSO-*d*⁶, δ : ppm)

1.02-1.19(m, 3H, A-H), 1.32-1.34(m, 2H, A-H), 1.45-1.46(m, 2H, A-H), 1.81-1.93(m, 4H, A-H), 2.46(t, 2H, J=7.8Hz, N-CH₂), 2.67-2.70(m, 4H, piperazine-CH₂), 3.40-3.42(m, 1H, A-H), 3.52-3.55(m, 4H, piperazine-CH₂), 7.29-7.31(m, 1H, Ar-H), 7.41(d×d, 2H, J=8.4Hz, J=8.0Hz, Ar-H), 7.46(d, 2H, J=8.0Hz, Ar-H), 7.55(t, 1H, J=8.0Hz, Ar-H), 7.67(t, 1H, J=8.0Hz, Ar-H), 8.14-8.18(m, 2H, Ar-H).

ESI-MS: 464[M+H⁺]

实施例 75

顺式-1-(4-(2-(4-(苯并[d]异噻唑-3-基)哌嗪-1-基)乙基)环己基)-3-苯基脲

(IV-13)的制备

以中间体 11(1.0mmol)、苯胺(2.0mmol)为原料, 按照化合物IV-1 的制备方法, 得目标化合物IV-13 0.38g, 收率 80.5%。

¹H NMR (DMSO-*d*⁶, δ : ppm)

0.99-1.16(m, 3H, A-H), 1.29-1.31(m, 2H, A-H), 1.43-1.44(m, 2H, A-H), 1.78-1.90(m, 4H, A-H), 2.43(t, 2H, J=7.8Hz, N-CH₂), 2.64-2.67(m, 4H, piperazine-CH₂), 3.37-3.39(m, 1H, A-H), 3.49-3.52(m, 4H, piperazine-CH₂), 4.23(s, 2H, A-H), 7.26-7.32(m, 3H, Ar-H), 7.34-7.38(m, 2H, Ar-H), 7.49(t, 1H, J=8.0Hz, Ar-H), 7.62(t, 1H, J=8.0Hz, Ar-H), 8.09-8.12(m, 2H, Ar-H).

ESI MS: 478[M⁺]

实施例 76

顺式-1-(4-(2-(4-(苯并[d]异噻唑-3-基)哌嗪-1-基)乙基)环己基)-3-(呋喃-2-基)腺(IV-14)及其盐的制备

以中间体 11(1.0mmol)、2-氨基呋喃(2.0mmol)为原料, 按照化合物 IV-1 的制备方法, 得目标化合物 IV-14 0.37g, 收率 81.3%。

¹H NMR(DMSO-d₆, δ, ppm): 0.96-1.19(m, 3H, A-H), 1.33-1.35(m, 2H, A-H), 1.46-1.47(m, 2H, A-H), 1.82-1.94(m, 4H, A-H), 2.47(t, 2H, J=7.8Hz, N-CH₂), 2.68-2.71(m, 4H, piperazine-CH₂), 3.41-3.43(m, 1H, A-H), 3.53-3.56(m, 4H, piperazine-CH₂), 6.65(d, 1H, J=8.0Hz, 4.0Hz, Ar-H), 7.13(d, 1H, J=4.0Hz, Ar-H), 7.55(t, 1H, J=8.0Hz, Ar-H), 7.67(t, 1H, J=8.0Hz, Ar-H), 8.11-8.16(m, 2H, Ar-H), 8.27(d, 1H, J=8.0Hz, Ar-H).
ESI-MS: 454[M+H]⁺

化合物 VI-14 硫酸盐的制备

以化合物 VI-14 (0.5mmol)、5%硫酸(0.25mmol)为原料, 按照 I-1 盐酸盐的制备方法, 得 0.15g 白色固体, 收率 60.3%。

元素分析: C₂₄H₃₁N₅O₂S·1/2H₂SO₄ (理论值%: C 57.35, H 6.42, N 13.93; 实验值%: C 57.16, H 6.58, N 13.67)。

化合物 VI-14 甲磺酸盐的制备

以化合物 VI-14 (1.0mmol)、甲磺酸(1.0mmol)为原料, 按照 I-1 盐酸盐的制备方法, 得 0.43g 白色固体, 收率 78.1%。

元素分析: C₂₄H₃₁N₅O₂S·CH₃SO₃ (理论值%: C 54.62, H 6.42, N 12.74; 实验值%: C 54.83, H 6.31, N 12.93)。

实施例 77

1、片剂: 本发明的化合物

蔗糖 150mg

玉米淀粉 37mg

硬脂酸镁 3mg

制备方法: 将活性成分与蔗糖、玉米淀粉混合, 加水润湿, 搅拌均匀,

干燥, 粉碎过筛, 加入硬脂酸镁, 混合均匀, 压片。每片重 200mg, 活性成分含量为 10mg。

实施例 78

2、针剂：本发明的化合物 5mg
注射用水 95mg

制备方法：将活性成分溶解于注射用水，混合均匀，过滤，将所获得的溶液在无菌条件下分装于安瓿瓶中，每瓶 10mg，活性成分含量为 0.5mg/瓶。

5 实施例 79

多巴胺 D₂ 受体结合试验

1、实验材料：

(1) D₂ 受体细胞转染：

10 本实验用含有 D₂ 受体蛋白基因的质粒载体转染 HEK293 细胞，使用磷酸钙转染法，并从转染后的细胞中，通过含 G418 的培养液培养，以及挑选细胞单克隆和放射性配基结合实验，最终获得能稳定表达 D₂ 受体蛋白的稳定细胞株。

(2) 受体结合实验材料：

15 同位素配基 [³H]Spiperone(1 13.0Ci/mmol)；购自 Sigma 公司；(+)-spiperone，购自 RBI 公司；GF/B 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。

2、实验方法：

(1) 细胞：

20 用含以上各种基因的重组病毒分别感染 HEK-293 细胞，48-72 小时后受体蛋白在膜上大量表达，将细胞 1000rpm 离心 5min 后弃培养液，收细胞，保存于 -20℃ 冰箱内备用。实验时用 Tris-HCl 反应缓冲液 (pH=7.5) 重悬。

(2) 受体竞争结合实验：

25 将待测化合物与放射性配基各 2([^]L 及 16([^]L 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 1([^]mol/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, pH7.5) 3mL × 3 次，用微波 5~6min 烘干，将滤纸移入 0.5mL 离心管中，加入 500 μL 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：

30

抑制率(%)= (总结合管 CPM- 化合物 CPM) / (总结合管 CPM- 非特异结合管 CPM) $\times 100\%$ 。

化合物每次实验做双复管，进行两次单独实验。

抑制率高于 95% 的化合物进行一系列浓度的受体结合试验，确定半数抑制量 (IC_{50} ，抑制 50% [1H]-Spiperone 与 D_2 受体结合所需化合物浓度)。每浓度测定两副管，每个化合物进行两次独立试验。

$K_i = IC_{50} / (1 + [L] / K_D)$ (K_i : 药物与受体的亲和力, L : 放射性配体浓度, K_D : 放射性配体与受体的亲和力值)

D_2 受体结合试验结果如下表 1 所示。

表 1 化合物对 D_2 受体亲和力 (K_i : nmol)

编号	K_i 值	编号	K_i 值	编号	K_i 值
I-1	2.90	II-3	1.98	III-7	1.93
I-2	0.19	II-4	1.69	III-8	2.07
I-3	0.21	II-5	0.58	III-9	4.33
I-4	0.43	II-6	3.62	III-10	12.41
I-5	0.32	II-7	8.54	III-11	1.60
I-6	1.81	II-8	10.75	III-12	5.73
I-7	4.65	II-9	7.38	III-13	2.54
I-8	18.71	II-10	17.12	III-14	2.26
I-9	2.57	II-11	9.76	III-15	1.97
I-10	5.04	II-12	8.82	III-16	0.98
I-11	4.81	II-13	4.50	IV-1	1.06
I-12	3.15	II-14	6.49	IV-2	9.15
I-13	1.78	II-15	3.03	IV-3	0.88
I-14	9.43	II-16	1.75	IV-4	0.80
I-15	21.34	II-17	2.94	IV-5	6.77
I-16	1.05	II-18	1.22	IV-6	1.45
I-17	0.27	II-19	1.78	IV-7	14.82
I-18	0.23	II-20	6.40	IV-8	0.92
I-19	0.82	II-21	1.01	IV-9	3.01
I-20	1.20	II-22	2.09	IV-10	3.64
I-21	2.96	III-1	1.18	IV-11	1.40
I-22	1.90	III-2	0.71	IV-12	1.86
I-23	1.73	III-3	8.67	IV-13	1.02
I-24	10.75	III-4	3.26	IV-14	2.07
II-1	0.43	III-5	11.84		
II-2	3.07	III-6	3.19		

试验结果表明：1-1 等化合物对多巴胺 D_2 受体具强或中等强度亲和力。

实施例 80

多巴胺 D_3 受体结合试验

实验方法参照 Journal of Pharmacology and Experimental

Therapeutics20 10,3 33(1): 328 进行。以 $[^3\text{H}]$ methyl-spiperone (0.3 ηM) 作为配体, 用(+)-布他拉莫(10 μM)测定非特异性结合, 在人重组 D_3 受体 (在 CHO 细胞中表达) 上进行结合测定。

D_3 受体亲和力实验结果见表2。

5

表 2 化合物对 D_3 受体亲和力(Ki: nmol)

编号	Ki 值	编	Ki 值	编号	Ki 值
1-1	0.13	II	0.062	III-7	1.05
1-2	0.056	II	1.03	III-8	8.49
1-3	0.31	II	0.085	III-9	11.58
1-4	0.029	II-6	2.76	III-10	7.12
1-5	0.078	II-7	8.19	III-11	0.061
1-6	0.035	II	4.51	III-12	6.53
1-7	3.21	II-	1.73	III-13	0.95
1-8	2.78	II-10	7.09	III-14	0.087
1-9	1.43	II-11	3.60	III-15	0.46
1-10	6.98	II-12	1.99	III-16	1.03
1-11	0.37	II-13	0.85	IV-1	1.42
1-12	1.02	II-14	9.37	IV-2	3.81
1-13	1.42	II-15	2.18	IV-3	0.068
1-14	2.86	II-16	0.23	IV-4	1.04
1-15	4.03	II-17	0.093	IV-5	10.02
1-16	1.87	II-18	5.37	IV-6	0.13
1-17	0.10	II-19	1.70	IV-7	8.22
1-18	0.18	II-20	2.01	IV-8	5.80
1-19	0.25	II-21	0.92	IV-9	2.71
1-20	0.19	II-22	1.44	IV-10	4.15
1-21	0.84	III-	0.10	IV-11	0.18
1-22	0.071	III-2	0.058	IV-12	2.05
1-23	1.04	III-	0.093	IV-13	0.67
1-24	3.80	III-4	1.81	IV-14	2.30
II-1	0.043	III-5	4.30		
II-2	0.57	III	0.74		

结果表明: 1-1 等化合物对 D_3 受体均具强亲和力, 与阳性药 RGH-188 相当, 结合实施例 79 的结果, 本系列化合物对 D_3/D_2 受体亦具有良好的选择性。

10

实施例 81

5-HT_{1A} 受体结合试验

1、实验材料:

5-HT_{1A} 受体同位素配基 $[^3\text{H}].8\text{-OH-DPAT}$ (购自 PE 公司), (+)5-hydroxytryptamine (购自 Sigma 公司), GF/B 玻璃纤维滤纸 (购自 Whatman 公司), 脂溶性闪烁液: PPO, POPOP (购自上海试剂一厂), 甲苯 (购自国药集团化学试剂有限公司), Tris 进口分装。

15

细胞：用基因重组稳定表达 5-HT_{1A} 受体的 HEK-293 细胞，用 DMEM+10% 血清的细胞培养液培养 3-5 后，用 PBS 收细胞，将细胞用-4 度 3000 转离心 10 分钟后弃上清液，收胞体，存于-80 度冰箱保存。实验时用 O₁ Binding Buffer(pH7.4) 重悬。

2、实验方法：

粗筛测定每个化合物 10 μ mol/L 浓度对 [³H] 8-OH-DPAT 与 5-HT_{1A} 受体结合的竞争抑制率；

抑制率高于 95% 的化合物进行一系列浓度的受体结合试验，确定半数抑制量 (IC₅₀, 抑制 50% [³H] 8-OH-DPAT 与 5-HT_{1A} 受体结合所需化合物浓度)。每浓度测定两副管，每个化合物进行两次独立试验。

总结合管	[³ H]. 8-OH-DPAT	20 μ L
	O ₁ Binding Buffer	20 μ L
	细胞	160 μ L
非特异管	[³ H]. 8-OH-DPAT	20 μ L
	5-HT (10 ⁻⁴)	20 μ L
	细胞	160 μ L
待测物管	[³ H]. 8-OH-DPAT	20 μ L
	待测物	20 μ L
	细胞	160 μ L

以上反应管混匀后，转移至 30 度水浴 (1 小时)，取出立即置于冰浴中，用 Harvest 抽滤 (冰冷的 Tris 淋洗液抽 5 次)，滤膜用中火 8 分钟烘干，移入 0.5mL 离心管中，加闪烁液，静置 30 分钟后测数据。

$$1\% = (\text{总结合 CPM} - \text{待测物 CPM}) / (\text{总结合 CPM} - \text{非特异 CPM}) \times 100\%$$

$$K_i = IC_{50} / (1 + [L] / K_D) \quad (K_i: \text{药物与受体的亲和力}, L: \text{放射性配体浓度},$$

K_D : 放射性配体与受体的亲和力值)

5-HT_{1A} 受体结合试验结果如下表 3 所示。

表 3 化合物对 5-HT_{1A} 受体亲和力(Ki:nmol)

编号	Ki 值	编号	Ki 值	编号	Ki 值
I-1	1.30	II-3	2.87	III-7	2.10
I-2	1.10	II-4	5.79	III-8	3.93
I-3	0.52	II-5	10.64	III-9	5.12

I-4	7.60	- 6	17.15	III-10	9.30
I-5	8.96	- 7	6.08	III-11	0.79
I-6	3.54	- 8	3.96	III-12	2.63
I-7	4.01	- 9	2.10	III-13	1.76
I-8	10.23	- 10	7.09	III-14	2.55
I-9	1.78	- 11	18.37	III-15	0.97
I-10	5.19	- 12	1.99	III-16	2.14
I-11	2.84	- 13	8.66	IV-1	3.65
I-12	3.62	- 14	12.75	IV-2	8.03
I-13	4.07	- 15	7.19	IV-3	1.79
I-14	9.02	- 16	4.48	IV-4	2.64
I-15	8.45	- 17	6.71	IV-5	14.81
I-16	6.20	- 18	2.54	IV-6	4.60
I-17	0.98	- 19	7.03	IV-7	10.79
I-18	7.55	- 20	5.19	IV-8	3.92
I-19	1.37	- 21	8.50	IV-9	2.88
I-20	3.06	- 22	2.02	IV-10	9.07
I-21	3.78	- 1	1.14	IV-11	5.30
I-22	6.95	- 2	0.20	IV-12	5.14
I-23	5.48	- 3	4.72	IV-13	4.83
I-24	10.11	- 4	3.95	IV-14	6.09
II-1	3.30	- 5	1.69		
II-2	7.58	- 6	0.58		

实验结果表明，1-1等化合物对5-HT_{1A}受体均具强亲和力，与RGH-188相当。

实施例 82

5-HT_{2A}受体结合试验

1、实验材料

(1) 5-HT_{2A}细胞转染：

本实验用含有5-HT_{2A}受体蛋白基因的质粒载体转染HEK293细胞，使用磷酸钙转染法，并从转染后的细胞中，通过含G418的培养液培养，以及挑选细胞单克隆和放射性培养基结合实验，最终获得能稳定表达5-HT_{2A}受体蛋白的稳定细胞株。

(2) 受体结合实验材料：

同位素配基 [³H]-Ketanserin(67.0Ci/mmol)，购自PerkinElmer公司；
(+) spiperone，购自RBI公司；GF/B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器。

2、实验方法

用含以上各种基因的重组病毒分别感染HEK-293细胞，48-72小时后受

体蛋白在膜上大量表达，将细胞 1000 rpm 离心 5 min 后弃培液，收胞体，保存于 -20℃ 冰箱内备用。实验时用 Tris-HCl 反应缓冲液 (PH 7.7) 重悬。

受体竞争结合实验：将待测化合物与放射性配基各 10ul 及 80ul 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 10umol/L，37℃ 水浴孵育 15 min 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/B 玻璃纤维滤纸快速抽滤，并用洗脱液 (50 mM Tris-HCl, PH 7.7) 3 ml X 3 次，用微波炉 8-9 min 烘干，将滤纸移入 0.5 ml 离心管中，加入 500 ul 脂溶性闪烁液。避光静置 30 min 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：

抑制率(1%)= (总结合管 CPM- 化合物 CPM) /总结合管 CPM- 非特异结合管 CPM) X 100%

化合物每次实验做两复管，进行两次单独实验。

抑制率高于 95% 的化合物进行一系列浓度的受体结合试验，确定半数抑制量 (IC_{50} ，抑制 50% [3H]-Ketanserin 与 5-HT_{2A} 受体结合所需化合物浓度)。每浓度测定两副管，每个化合物进行两次独立试验。

$K_i = IC_{50} / (1 + [I]/K_D)$ (K_i : 药物与受体的亲和力， L : 放射性配体浓度， K_D : 放射性配体与受体的亲和力值)

5-HT_{2A} 受体结合试验结果如下表 4 所示。

表 4 化合物对 5-HT_{2A} 受体亲和力 (K_i :nmol)

编号	K_i 值	编号	K_i 值	编号	K_i 值
1-1	0.23	-3	0.44	III-7	1.42
1-2	0.15	-4	0.88	III-8	4.96
1-3	0.29	-5	0.69	III-9	8.01
1-4	0.64	-6	1.47	III- 10	12.50
1-5	0.86	-7	2.10	III- 11	0.37
1-6	0.72	-8	1.96	III- 12	2.58
1-7	1.03	-9	2.01	III- 13	0.60
1-8	2.55	-10	5.58	III- 14	1.23
1-9	1.28	-11	3.39	III- 15	0.89
1-10	3.79	-12	5.20	III- 16	0.76
1-11	2.01	-13	0.93	IV- 1	0.83
1-12	2.89	-14	4.62	IV-2	4.21
1-13	4.90	-15	1.29	IV-3	0.49
1-14	3.52	-16	0.50	IV-4	1.04
1-15	2.65	-17	1.01	IV-5	8.93
1-16	1.12	-18	0.74	IV-6	2.36
1-17	1.02	-19	2.05	IV-7	10.69
1-18	1.87	-20	1.83	IV-8	1.07
1-19	0.98	-21	3.97	IV-9	2.84

I-20	0.57	II-22	1.65	IV-10	5.01
I-21	0.81	III-1	1.16	IV-11	0.91
I-22	1.33	III-2	0.53	IV-12	2.40
I-23	1.78	III-3	3.09	IV-13	1.27
I-24	2.00	III-4	2.28	IV-14	1.82
II-1	0.30	III-5	1.63		
II-2	1.06	III-6	0.66		

实验结果表明，1-1 等化合物对 5-HT_{2A} 受体具强亲和力。

综合上述体外受体结合实验结果：1-1 等化合物对 5-HT_{1A}、D₃ 受体具强亲和力(Ki<10nmol)，亲和力特性与 RGH-188 相似，且对 5-HT_{2A} 受体亦表现出强的亲和力，明显优于 RGH-188；该类化合物对 D₂ 受体具强或中等强度亲和力，多数化合物对 D₃/D₂ 的选择性大于 10 倍，较 RGH-188 (选择性低于 10 倍) 为优，提示该类化合物具潜在同时改善认知障碍的作用，且毒副作用亦可能低于 RGH-188。

优选化合物对四个受体亲和力结果总结于下表 5 中。

表 5 1-1 等化合物和 RGH-188 对 D₂、D₃、5-HT_{1A}、5-HT_{2A} 受体亲和力(Ki: nmol)

编号	D ₂	D ₃	5-HT _{1A}	5-HT _{2A}	编号	D ₂	D ₃	5-HT _{1A}	5-HT _{2A}
			A					A	
I-1	2.90	0.13	1.30	0.23	II-16	1.75	0.23	4.48	0.50
I-2	0.19	0.056	1.10	0.15	II-17	2.94	0.093	6.71	1.01
I-3	0.21	0.31	0.52	0.29	II-18	1.22	5.37	2.54	0.74
I-4	0.43	0.029	7.60	0.64	II-19	1.78	1.70	7.03	2.05
I-5	0.32	0.078	8.96	0.86	II-20	6.40	2.01	5.19	1.83
I-6	1.81	0.035	3.54	0.72	II-21	1.01	0.92	8.50	3.97
I-7	4.65	3.21	4.01	1.03	I-22	2.09	1.44	2.02	1.65
I-8	18.71	2.78	10.23	2.55	III-1	1.18	0.10	1.14	1.16
I-9	2.57	1.43	1.78	1.28	III-2	0.71	0.058	0.20	0.53
I-10	5.04	6.98	5.19	3.79	III-3	8.67	0.093	4.72	3.09
I-11	4.81	0.37	2.84	2.01	III-4	3.26	1.81	3.95	2.28
I-12	3.15	1.02	3.62	2.89	III-5	11.84	4.30	1.69	1.63
I-13	1.78	1.42	4.07	4.90	III-6	3.19	0.74	0.58	0.66
I-14	9.43	2.86	9.02	3.52	III-7	1.93	1.05	2.10	1.42
I-15	21.34	4.03	8.45	2.65	III-8	2.07	8.49	3.93	4.96
I-16	1.05	1.87	6.20	1.12	III-9	4.33	11.58	5.12	8.01
I-17	0.27	0.10	0.98	1.02	III-10	12.41	7.12	9.30	12.50
I-18	0.23	0.18	7.55	1.87	III-11	1.60	0.061	0.79	0.37
I-19	0.82	0.25	1.37	0.98	III-12	5.73	6.53	2.63	2.58
I-20	1.20	0.19	3.06	0.57	III-13	2.54	0.95	1.76	0.60
I-21	2.96	0.84	3.78	0.81	III-14	2.26	0.087	2.55	1.23
I-22	1.90	0.071	6.95	1.33	III-15	1.97	0.46	0.97	0.89
I-23	1.73	1.04	5.48	1.78	III-16	0.98	1.03	2.14	0.76
I-24	10.75	3.80	10.11	2.00	IV-1	1.06	1.42	3.65	0.83

I_{II}

-1	0.43	0.043	3.30	0.30	IV-2	9.15	3.81	8.03	4.21
-2	3.07	0.57	7.58	1.06	IV-3	0.88	0.068	1.79	0.49
-3	1.98	0.062	2.87	0.44	W-4	0.80	1.04	2.64	1.04
-4	1.69	1.03	5.79	0.88	IV-5	6.77	10.02	14.81	8.93
-5	0.58	0.085	10.64	0.69	IV-6	1.45	0.13	4.60	2.36
I _I -6	3.62	2.76	17.15	1.47	IV-7	14.82	8.22	10.79	10.69
-7	8.54	8.19	6.08	2.10	IV-8	0.92	5.80	3.92	1.07
-8	10.75	4.51	3.96	1.96	IV-9	3.01	2.71	2.88	2.84
II-9	7.38	1.73	2.10	2.01	IV-10	3.64	4.15	9.07	5.01
I _I -10	17.12	7.09	7.09	5.58	IV-11	1.40	0.18	5.30	0.91
I-11	9.76	3.60	18.37	3.39	IV-12	1.86	2.05	5.14	2.40
I _I -12	8.82	1.99	1.99	5.20	IV-13	1.02	0.67	4.83	1.27
II-13	4.50	0.85	8.66	0.93	IV-14	2.07	2.30	6.09	1.82
II-14	6.49	9.37	12.75	4.62	RGH-1	0.78	0.09	2.16	20.50
I _I -15	3.03	2.18	7.19	1.29	88				

实施例 83

化合物体内抗精神分裂活性试验

1、阿扑吗啡模型：

(1) 阿扑吗啡诱导小鼠精神分裂症实验模型建立

近交系 C57BL/6 小鼠 96 只，雌雄各半，按体重均衡随机分为 8 组：空白对照组，模型对照组，权利要求所述化合物梯度剂量组 (0.12、0.22、0.35、0.40、0.90 mg/kg⁻¹) 和 RGH-188 (0.40 mg/kg⁻¹)，灌胃给药。模型对照组灌胃给予相同体积的溶剂。给予受试药后 30 分钟，用浓度为 10.0 mg/kg⁻¹ 的阿扑吗啡溶液 (溶于 0.1% 的抗坏血酸中)，按 10.0 mL/kg⁻¹ 小鼠体重进行腹腔注射诱导建立小鼠精神分裂症实验模型。

(2) 刻板行为学观察

小鼠给予阿扑吗啡后，分别观察记录第 6-10、11-15、16-20、21-25、26-30、31-35、36-40、41-45、46-50、51-55、56-60 分钟时的前 30 秒内小鼠是否出现竖尾和爬壁等刻板行为，并按以下标准进行评分：0 分，在 30 秒内无上述行为出现 ($t < 1$ 秒)；1 分，在 30 秒内出现不连续的中度的上述行为 ($1 \text{ 秒} < t < 3 \text{ 秒}$)；2 分，在 30 秒内出现连续的强的上述行为 ($t > 3 \text{ 秒}$)。计算 60 分钟内小鼠出现竖尾和爬壁等刻板行为的总分。ED₅₀ 计算按照公式：

$$\text{改善率} = \frac{\text{模型对照组刻板运动计分} - \text{给药组刻板运动计分}}{\text{模型对照组刻板运动计分}} \times 100\%$$

到。

(3) 给药及给药后观察

给药当天称重，按照体重确定给药量。给药和测试过程中，要记录动物的临床反应症状。

(4) 统计方法

全部数据以 $3f \pm SD$ 表示，用 SPSS 17.0 软件统计包处理，进行两个样本均数比较的 t 检验及单因素方差分析，以 $P < 0.05$ 为显著性差异。

(5) 实验结果

具体结果见表 6~表 8。

表 6 化合物 1-6 单次口服给药对 Apo. 诱导小鼠精神分裂症模型总刻板运动的影响

组别	η	剂量 ($\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1}$)	刻板运动评分		改善率 (%)
空白对照组	12	-	0.17	± 0.39	
模型对照组	12	-	26.3	$\pm 5.26^{\#}$	
RGH-188 组	12	0.40	6.41	± 3.16	75.64
1-6 组	12	0.12	23.0	± 8.32	12.59
1-6 组	12	0.22	15.5	$\pm 6.25^{\#}$	41.07
- 组	12	0.35	5.48	$\pm 4.61^{##}$	79.48
- 组	12	0.40	4.01	$\pm 3.65^{##}$	84.80
- 组	12	0.90	0.71	$\pm 0.94^{\#}$	97.29

与空白对照组比较： $^* P < 0.05$ ， $^{**} P < 0.01$ ；与模型对照组比较： $^{\#} P < 0.05$ ， $^{##} P < 0.01$

采用相同方法，经过对给药计量的合理设定，测得化合物 1-1、1-4、1-22 在该模型下对小鼠刻板运动的抑制情况，具体如表 7 所示。

表 7 化合物 1-1、1-4、1-6、1-22 单次口服给药对 Apo. 诱导小鼠精神分裂症模型总刻板运动的抑制 (ED_{50})

化合物	$ED_{50}(\text{mg/Kg})$
1-1	0.28
1-4	0.37
1-6	0.23
1-22	0.59

采用同样的方法，经过对给药计量的合理设定，测得 n、m、IV 系列化合物在该模型下对小鼠刻板运动的抑制情况，具体如表 8 所示。

表 8 其它系列代表化合物在该模型下的 ED_{50} 值

化合物	$ED_{50}(\text{tng/Kg})$	化合物	$ED_{50}(\text{mg/Kg})$
π -1	0.20	m-ii	0.10

II-3	0.30	III-14	0.45
II-5	0.64	IV-3	0.12
II-17	0.38	IV-6	0.48
III-3	0.76	IV-11	0.53

本试验结果表明：

①、与空白对照组比较，模型对照组总刻板运动显著增加($P<0.01$)，说明阿扑吗啡诱导小鼠产生精神分裂症症状。

②、与模型对照组比较，阳性药 RGH-188、权利要求中所述化合物均能显著降低小鼠刻板行为，而阿扑吗啡诱导精神分裂症模型为精神分裂症阳性症状的经典模型，因而本发明系列化合物具良好抗精神分裂症阳性症状作用。

③、在相同计量下(0.40mg/Kg)，化合物 1-6 对小鼠刻板行为的改善率优于 RGH-188，表明 1-6 的体内活性优于 RGH-188。

2、MK-801 模型：

(1) MK-801 诱导小鼠精神分裂症实验模型的建立

近交系 C57BL/6 小鼠 80 只，雌雄各半，按性别和体重均衡随机分为 8 组：空白对照组，模型对照组，RGH-188(0.05mg/Kg) 对照组、权利要求所述所述化合物梯度剂量组(0.02 、 0.03 、 0.05 、 0.09 、 0.15mg/kg)。每只动物于实验前一天放入隔音箱适应 30min，第二天给予受试物 30min 后，用浓度为 0.025mg/mL 的 MK-801 溶液，按 10.0 mL/kg 小鼠体重进行腹腔注射诱导建立小鼠精神分裂症实验模型，空白对照组腹腔注射同体积的生理盐水。

(2) 旷场跑动行为学观察

小鼠给予 MK-801 后，立即放入隔音箱，观察记录 60min 内小鼠自主活动的总路程。

改善率 = $(\text{模型对照组活动总路程} - \text{给药组活动总路程}) / (\text{模型对照组活动总路程}) \times 100\%$

ED_{50} 根据上述公式，作回归方程，计算得到。

(3) 实验观察

给予受试物当天称重，按照体重确定剂量。实验过程中，记录动物的临床反应症状。

(4) 统计方法

全部数据以 $3f \pm SD$ 表示, 用 SPSS 17.0 软件统计包处理, 进行两个样本均数比较的 t 检验及单因素方差分析, 以 $P < 0.05$ 为显著性差异。

(5) 实验结果

具体结果见表 9~表 11。

表 9 单次口服给予 1-6 对 MK-801 诱导小鼠精神分裂症模型旷场运动总路程的影响 ($3F \pm SD$)

组别	动物数 (只)	剂量 (mg/kg)	自主活动总路程 (cm)	改善率 (%)
正常对照组	10	-	101 12.28 $\pm$ 3186.36	
模型对照组	10	-	28896.87 $\pm$ 6547.22**	
RGH-188 组	10	0.05	15847.04 $\pm$ 7432.19	45.16
1-6 组	10	0.02	19482.27 $\pm$ 1047.75	32.58
1-6 组	10	0.03	17280.33 $\pm$ 9364.3	40.20
1-6 组	10	0.05	11145.52 $\pm$ 6988.56 #	61.43
1-6 组	10	0.09	7796.38 $\pm$ 4382.94 ##	73.02
1-6 组	10	0.15	3360.71 $\pm$ 734.45 ##	88.37

与正常对照组比较: * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$; 与模型对照组比较: # $P < 0.05$, ## $P < 0.01$

表 10 化合物 1-1、1-4、1-6、1-22 单次口服给药对 MK-801 诱导小鼠精神分裂症模型旷场运动总路程的影响 (ED_{50})

化合物	ED_{50} (mg/Kg)
1-1	0.052
1-4	0.073
1-6	0.038
1-22	0.062

采用相同的方法, 经过对给药计量的合理设定, 测得测得 n、III、IV 系列代表化合物在该模型下对小鼠旷场运动的影响。

表 11 其它系列代表化合物在该模型下的 ED_{50} 值

化合物	ED_{50} (mg/Kg)	化合物	ED_{50} (mg/Kg)
II-1	0.074	III-11	0.092
II-3	0.047	III-14	0.058
II-5	0.088	IV-3	0.11
II-17	0.053	IV-6	0.084
III-3	0.061	IV-11	0.060

本试验结果表明:

①、与空白对照组相比, 腹腔注射 MK-801 能成功诱导小鼠旷场运动距离显著增加, 说明 MK-801 能造成小鼠精神分裂症症状。

②、与模型组相比，RGH-188 组、权利要求中所述化合物均能明显改善小鼠的旷场运动总路程，由于 MK-801 诱导的旷场运动模型为精神分裂症阴性症状的常用模型，故而本发明系列化合物具良好抗精神分裂症阴性症状作用。

③、在相同剂量下(0.05mg/Kg)，化合物 1-6 对小鼠旷场运动的改善率较 RGH-188 为优，说明该模型下 1-6 的活性优于 RGH-188。

实施例 84

化合物 1-1、1-4、1-6、1-22 急性毒性实验

(1) 实验方案

①、观察其口服给予 ICR 小鼠 RGH-188、1-1 等化合物后动物出现的毒性征状和死亡情况，比较其急性毒性。

②、溶媒配制：称取适量吐温-80，用去离子水稀释至浓度为 5%(g/v) 吐温-80。

③、给药制剂：分别称取所需的供试品，用 5% 吐温 80 溶液配制成浓度为 6.25、12.50、25.00、50.00 和 100.00mg/mL（分别相当于 125、250、500、1000、2000 mg/kg）混悬液。

④、给药途径：供试品及溶媒对照组（0.5% 吐温-80）的给药途径均为经口给予。

⑤、给药频率：单次给药，给药前均隔夜禁食。

⑥、给药容量：20mL/Kg。

一般征状观察：给药当天于第一次给药后约 0.5、1、2、4、6 小时分别观察 1 次；观察期第 2~6 天，每天观察 2 次，上、下午各 1 次。观察内容包括但不限于：一般状况、行为活动、步态姿势、眼、口、鼻、胃肠道、皮肤被毛、泌尿生殖道。

(2) 统计分析

体重数据以均数±标准差表示，并采用组间比较采用 Leven's 检验和单因素方差分析，如果显示有差异，再采用 Dunnet t 检验。

(3) 实验结果见表 12

表 12 化合物 1-1、1-4、1-6、1-22 及 RGH-188 单次口服给药急性毒性实验结果

受试物		LD ₅₀ (mg/Kg)
Ⅱ	1-1	1670mg/Kg
	1-4	>2000mg/Kg
	1-6	>2000mg/Kg
	1-22	1530mg/Kg
	RGH-188	760mg/Kg

结果表明：上述受试物中 1-4、1-6 LD₅₀均大于 2000mg/kg，急性毒性远低于 RGH-188(760mg/kg)，1-1、1-22 的 LD₅₀值分别为 1670mg/Kg 和 1530mg/Kg，安全性较 RGH-188 好。

实施例 85

π、m、IV代表化合物急性毒性实验

(1) 采用实施例 81 的方法研究 π、m、IV代表化合物的急性毒性。

(2) 实验结果见表 13

表 13 π、Ⅲ、IV代表化合物及 RGH-188 单次口服给药急性毒性实验结果

受试物	LD ₅₀ (mg/Kg)	受试物	LD ₅₀ (mg/Kg)
Ⅱ-	>2000mg/Kg	Ⅲ-14	1080mg/Kg
-	>2000mg/Kg	IV-3	>2000mg/Kg
-	1105mg/Kg	IV-6	1390 mg/Kg
-17	1860mg/Kg	IV-11	>2000mg/Kg
-	>2000mg/Kg	RGH-188	760mg/Kg
Ⅲ-11	1240mg/Kg		

结果表明：上述受试物中 Ⅱ-1、Ⅱ-3、Ⅲ-3、IV-3、IV-11 LD₅₀均大于 2000mg/Kg，急性毒性远远低于 RGH-188(760mg/Kg)，Ⅱ-5、Ⅱ-17、Ⅲ-11、Ⅲ-14、IV-6 LD₅₀值分别为 1105mg/Kg、1860mg/Kg、1240mg/Kg、1080mg/Kg 和 1390 mg/Kg，安全性较 RGH-188 好。

实施例 86

化合物 1-1、1-4、1-6、1-22 细菌回复突变实验

用组氨酸营养缺陷型鼠伤寒沙门氏菌回复突变试验研究 1-1、RGH-188 等化合物是否引起基因突变，以评价其潜在的致突变性。

(1) 配制方法

临用前准确称取 0.0303g 供试品，在无菌、超声的条件下使其完全溶解在一定容量的溶剂 DMSO 中，配制成 100000.0 μg/mL 的最高浓度的溶液，再按 1:2(v/v) 的比例稀释成 33333.0、11111.0、3704.0、1235.0、412.0、137.0、46.0 及 15.0 μg/mL 共 9 个浓度的溶液。

(2) 阴性对照物 DMSO

(3) 阳性对照物

菌株	无代谢活化系统 (-S9)				有代谢活化系统 (+S9)			
	名称	厂家	批号	终浓度	名称	厂家	批号	终浓度
TA98	2-硝基苄	Aldrich	09213B A	4 μ g/孔	2-氨基苄	Aldrich	15216JA	0.6 μ g/孔
TA100	叠氮钠	Sigma	043K0056	0.4 μ g/孔	2-氨基苄	Aldrich	15216JA	0.6 μ g/孔

(4) 试验菌株

鼠伤寒沙门氏菌组氨酸营养缺陷型突变株 TA98 及 TA100, 购自 MolTox 公司, 批号分别为 4367D 及 4370D。

(5) 代谢活化系统

代谢活化系统(S9) 购自 MolTox 公司, 规格为 2 mL/ 瓶, 批号为 2548, 蛋白含量为 38.5 mg/mL, 是经多氯联苯(Aroclor 1254) 以 500mg/kg 诱导的 SD 雄性大鼠的肝匀浆。

临用前 S9 与辅酶 II、葡萄糖-6-磷酸等组成肝微粒体酶系 (S9 混合液)。

(6) 正式试验

正式试验由有或无代谢活化系统两组平行实验组成。采用标准平皿掺入法, 将 500 μ L 含有 0.6% 琼脂、0.5 %NaCl、0.5 mM 生物素和 0.5 mM 组氨酸的融溶的顶层培养基与下列物质混合:

20 μ L 供试品溶液 (或阴/阳性对照物)

25 μ L 过夜培养菌液

100 μ L S9 混合液或 0.2M 磷酸钠缓冲液(pH=7.4)

将混合物摇匀后平铺在预先制备好的 V-B 底层培养基上, 室温凝固, 置 37°C 培养箱倒置培养 72 小时后观察结果。正式试验中每个菌株均设阴性及阳性对照组, 各组均平行培养 2 孔/组。

(7) 实验结果

化合物 1-1、1-4、1-6、1-22 及 RGH-188 所有测试剂量无论有无 S₉ 或加 S₉ 实验系统中, 均未引起任何菌落回变数明显增加, 所有受试化合物 Ames 试验阴性。

实施例 87

n、m、IV 代表化合物细菌回复突变试



(1) 采用实施例 87 的方法进行化合物 $_{11-1}$ 、 $_{11-3}$ 、 $_{11-5}$ 、 $_{11-17}$ 、III-3、m-ii、m-iv、iv-3、iv-6、iv-ii 细菌回复突变实验

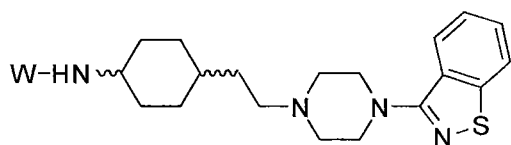
(2) 实验结果

化合物 $_{11-1}$ 、 $_{11-3}$ 、 $_{11-5}$ 、 $_{11-17}$ 、III-3、III-11、III-14、IV-3、IV-6、IV-11 及 RGH-188 所有测试剂量无论有无 S_9 或加 S_9 实验系统中，均未引起任何菌落回变数明显增加，所有受试化合物 Ames 试验阴性。

5

权利要求

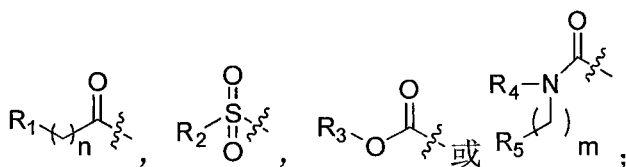
1. 苯并异噻唑类化合物，其特征在于，为具有如结构通式 (I) 所示的化合物或其几何异构体、游离碱、盐、水合物或溶剂化物：



(I)

其中：

W 为：



R_1 、 R_2 分别代表杂芳基或取代杂芳基；

n 为 0、1、2 或 3； m 为 0、1 或 2；

R_3 代表 $C_1\sim C_4$ 的烷基、取代的 $C_1\sim C_4$ 的烷基、 $C_3\sim C_6$ 的环烷基、取代的 $C_3\sim C_6$ 的环烷基、苯基、取代苯基、苄基、取代苄基、杂芳基、取代的杂芳基、杂芳甲基或取代杂芳甲基；

R_4 为氢原子或 $C_1\sim C_4$ 的烷基；

R_5 为苯基或取代苯基，杂芳基或取代杂芳基。

2. 根据权利要求 1 所述的苯并异噻唑类化合物，其特征在于， R_1 、 R_2 代表的杂芳基选自呋喃基、吡咯基、噻吩基、苯并呋喃基、吲哚基或苯并噻吩基。

3. 根据权利要求 1 所述的苯并异噻唑类化合物，其特征在于， R_1 、 R_2 代表的取代杂芳基的取代基选自卤素、氰基、 $C_1\sim C_2$ 的烷基碳酰基、硝基、甲氧基或 $C_1\sim C_4$ 的烷基。

4. 根据权利要求 1 所述的苯并异噻唑类化合物，其特征在于， R_3 代表的 $C_1\sim C_4$ 的烷基可被 1~3 个氟原子取代

5. 根据权利要求 1 所述的苯并异噻唑类化合物，其特征在于， R_3 代表的取代环烷基上的取代基选自 $C_1\sim C_2$ 的烷基。

6. 根据权利要求 1 所述的苯并异噻唑类化合物，其特征在于， R_3 代表的取代苯基、取代苄基、取代杂芳基或取代杂芳甲基的取代基选自卤素、 $C_1\sim C_2$ 烷氧基、硝基或 $C_1\sim C_2$ 的烷基。

7. 根据权利要求 1 所述的苯并异噻唑类化合物，其特征在于， R_3 代表的杂芳基选自呋喃基、噻吩基、吡啶基或苯并呋喃基。

8. 根据权利要求 1 所述的苯并异噻唑类化合物，其特征在于， R_3 代表的杂芳甲基选自呋喃甲基、噻吩甲基、吡啶甲基、苯并呋喃甲基或苯并噻吩甲基。

9. 根据权利要求 1 所述的苯并异噻唑类化合物，其特征在于， R_3 代表的取代杂芳基的取代基选自卤素、 $C_1\sim C_2$ 烷氧基、硝基或 $C_1\sim C_2$ 的烷基取代的呋喃基、噻吩基、吡啶基或苯并呋喃基。

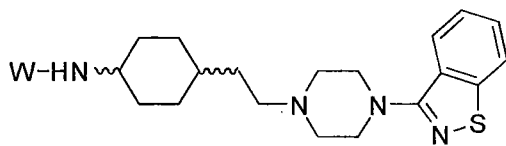
10. 根据权利要求 1 所述的苯并异噻唑类化合物，其特征在于， R_3 代表的取代杂芳甲基的取代基选自卤素、 $C_1\sim C_2$ 烷氧基、硝基或 $C_1\sim C_2$ 的烷基取代的呋喃甲基、噻吩甲基、吡啶甲基、苯并呋喃甲基或苯并噻吩甲基。

11. 根据权利要求 1 所述的苯并异噻唑类化合物，其特征在于， R_5 代表的杂芳基芳基选自呋喃基、吡咯基、噻吩基、吡啶基、苯并呋喃基、苯并噻吩基或吲哚基。

12. 根据权利要求 1 所述的苯并异噻唑类化合物，其特征在于， R_5 代表的取代苯基或取代杂芳基的取代基选自卤素、 $C_1\sim C_2$ 烷氧基、硝基或 $C_1\sim C_2$ 的烷基。

13. 苯并异噻唑类化合物，其特征在于，为具有如结构通式 (I) 所示

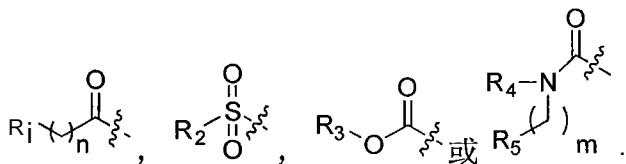
的化合物或其几何异构体、游离碱、盐、水合物或溶剂化物：



(I)

其中：

W 为：



R_1 、 R_2 分别代表杂芳基或取代杂芳基；

n 为 0、1、2 或 3； m 为 0、1 或 2；

R_3 代表 C_1 ~ C_4 的烷基、取代的 C_1 ~ C_4 的烷基、 C_3 ~ C_6 的环烷基、取代的 C_3 ~ C_6 的环烷基、苯基、取代苯基、苄基、取代苄基、杂芳基、取代的杂芳基、杂芳甲基或取代杂芳甲基；

R_4 为氢原子或 C_1 ~ C_4 的烷基；

R_5 为苯基或取代苯基，杂芳基或取代杂芳基；

R_1 、 R_2 代表的杂芳基选自呋喃基、吡咯基、噻吩基、苯并呋喃基、吲哚基或苯并噻吩基；

R_1 、 R_2 代表的取代杂芳基的取代基选自卤素、氰基、 C_1 ~ C_2 的烷基碳酰基、硝基、甲氧基或 C_1 ~ C_4 的烷基；

R_3 代表的 C_1 ~ C_4 的烷基可被 1~3 个氟原子取代；

R_3 代表的取代环烷基上的取代基选自 C_1 ~ C_2 的烷基；

R_3 代表的取代苯基、取代苄基、取代杂芳基或取代杂芳甲基的取代基选自卤素、 C_1 ~ C_2 烷氧基、硝基或 C_1 ~ C_2 的烷基；

R_3 代表的杂芳基选自呋喃基、噻吩基、吡啶基或苯并呋喃基；

R_3 代表的杂芳甲基选自呋喃甲基、噻吩甲基、吡啶甲基、苯并呋喃甲基或苯并噻吩甲基；

R_3 代表的取代杂芳基的取代基选自卤素、 C_1 ~ C_2 烷氧基、硝基或 C_1 ~ C_2 的烷基取代的呋喃基、噻吩基、吡啶基或苯并呋喃基；

R_3 代表的取代杂芳甲基的取代基选自卤素、 C_1 ~ C_2 烷氧基、硝基或

C₁~C₂ 的烷基取代的呋喃甲基、噻吩甲基、吡啶甲基、苯并呋喃甲基或苯并噻吩甲基；

R₅ 代表的杂芳基选自呋喃基、吡咯基、噻吩基、吡啶基、苯并呋喃基、苯并噻吩基或吲哚基；以及

5 R₅ 代表的取代苯基或取代杂芳基的取代基选自卤素、C₁-C₂ 烷氧基、硝基或 C₁~C₂ 的烷基。

10 14. 根据权利要求 1~13 任一项所述的苯并异噻唑类化合物，其特征在于，所述水合物为含 0.5~3 分子的水合物；所述的盐为含有药物上可接受的阴离子的盐。

15 15. 根据权利要求 14 所述的苯并异噻唑类化合物，其特征在于，所述的盐另含 0.5~6 分子的结晶水。

16. 苯并异噻唑类化合物，其特征在于，为：

1-1 反式-N-(4-(2-(4-(苯并[《异噻唑-3-基)哌嗪-1-基)乙基)环己基)呋喃-2-碳酰胺、

1-2 反式-N-(4-(2-(4-(苯并[《异噻唑-3-基)哌嗪-1-基)乙基)环己基)噻吩-2-碳酰胺、

20 1-3 反式-N-(4-(2-(4-(⁴-(苯并[i]异噻唑-³-基)哌嗪-1-基)乙基)环己基)-1H-吡咯-2-碳酰胺、

1-4 反式-N-(4-(2-(4-(苯并[i]异噻唑-3-基)哌嗪-1-基)乙基)环己基)-1H-吲哚-2-碳酰胺、

25 1-5 反式-N-(4-(2-(4-(苯并[d]异噻唑-3-基)哌嗪-1-基)乙基)环己基)苯并呋喃-2-碳酰胺、

1-6 反式-N-(4-(2-(4-(苯并[i]异噻唑-3-基)哌嗪-1-基)乙基)环己基)苯并[b]噻吩-2-碳酰胺、

1-7 反式-N-(4-(2-(4-(苯并[d]异噻唑-3-基)哌嗪-1-基)乙基)环己基)-5-氰基-呋喃-2-碳酰胺、

30 1-8 反式-N-(4-(2-(4-(苯并[《异噻唑-3-基)哌嗪-1-基)乙基)环己基)-3-叔

丁基呋喃-2-碳酰胺、

I-9 反式-N-(4-(2-(4-(苯并[d]异噻唑-3-基)哌嗪-1-基)乙基)环己基)-5-甲基-1H-吡咯-2-碳酰胺、

5 1-10 反式 5-乙酰基-N-(4-(2-(4-(苯并[《异噻唑-3-基)哌嗪-1-基)乙基)环己基)呋喃-2-碳酰胺、

1-11 反式-N-(4-(2-(4-(苯并[d]异噻唑-3-基)哌嗪-1-基)乙基)环己基)-3-甲基噻吩-2-碳酰胺、

1-12 反式-N-(4-(2-(4-(苯并[d]异噻唑-3-基)哌嗪-1-基)乙基)环己基)-3-溴噻吩-2-碳酰胺、

10 1-13 反式-N-(4-(2-(4-(苯并[d]异噻唑-3-基)哌嗪-1-基)乙基)环己基)-3-甲基苯并[δ]噻吩-2-碳酰胺、

1-14 反式-N-(4-(2-(4-(苯并[《异噻唑-3-基)哌嗪-1-基)乙基)环己基)-3-氯苯并[b]噻吩-2-碳酰胺、

15 1-15 反式-N-(4-(2-(4-(苯并[d]异噻唑-3-基)哌嗪-1-基)乙基)环己基)-5-硝基-1H-吡咯-2-碳酰胺、

1-16 反式-N-(4-(2-(4-(苯并[《异噻唑-3-基)哌嗪-1-基)乙基)环己基)-5-甲氧基苯并呋喃-2-碳酰胺、

1-17 反式-N-(4-(2-(4-(苯并[力异噻唑-3-基)哌嗪-1-基)乙基)环己基)-2-(噻吩-2-基)乙酰胺、

20 1-18 反式-N-(4-(2-(4-(苯并[《异噻唑-3-基)哌嗪-1-基)乙基)环己基)-2-(苯并呋喃-3-基)乙酰胺、

1-19 顺式-N-(4-(2-(4-(苯并[i]异噻唑-3-基)哌嗪-1-基)乙基)环己基)呋喃-2-碳酰胺、

25 1-20 顺式-N-(4-(2-(4-(苯并[d]异噻唑-3-基)哌嗪-1-基)乙基)环己基)噻吩-2-碳酰胺、

1-21 顺式-N-(4-(2-(4-(苯并[《异噻唑-3-基)哌嗪-1-基)乙基)环己基)-1H-吡咯-2-碳酰胺、

1-22 顺式-N-(4-(2-(4-(苯并[i]异噻唑-3-基)哌嗪-1-基)乙基)环己基)-1H-吡咯-2-碳酰胺、

30 1-23 顺式-N-(4-(2-(4-(苯并[《异噻唑-3-基)哌嗪-1-基)乙基)环己基)苯并

呋喃-2-碳酰胺、

I-24 顺式-N-(4-(2-(4-(苯并[i]异噻唑-3-基)哌嗪-1-基)乙基)环己基)苯并[b]噻吩-2-碳酰胺、

5 II-1 反式-N-(4-(2-(4-(苯并[《异噻唑-3-基)哌嗪-1-基]乙基)环己基)噻吩-2-磺酰胺、

II-2 反式-N-(4-(2-(4-(苯并[d]异噻唑-3-基)哌嗪-1-基)乙基)环己基)-1H-吡咯-3-磺酰胺、

II-3 反式-N-(4-(2-(4-(苯并[《异噻唑-3-基)哌嗪-1-基]乙基)环己基)呋喃-2-磺酰胺、

10 II-4 反式-N-(4-(2-(4-(苯并[i]异噻唑-3-基)哌嗪-1-基)乙基)环己基)苯并[b]噻吩-2-磺酰胺、

II-5 反式-N-(4-(2-(4-(苯并[d]异噻唑-3-基)哌嗪-1-基)乙基)环己基)苯并呋喃-2-磺酰胺、

15 II-6 反式-N-(4-(2-(4-(苯并[d]异噻唑-3-基)哌嗪-1-基)乙基)环己基)-1H-吡啶-3-磺酰胺、

II-7 反式-N-(4-(2-(4-(苯并[司异噻唑-3-基]哌嗪-1-基)乙基)环己基)-5-氰基呋喃-2-磺酰胺、

II-8 反式-N-(4-(2-(4-(苯并[《异噻唑-3-基]哌嗪-1-基)乙基)环己基)-5-氯呋喃-2-磺酰胺、

20 II-9 反式-N-(4-(2-(4-(苯并[d]异噻唑-3-基)哌嗪-1-基)乙基)环己基)-5-甲基呋喃-2-磺酰胺、

11-10 反式-N-(4-(2-(4-(苯并[d]异噻唑-3-基)哌嗪-1-基)乙基)环己基)-5-叔丁基噻吩-2-磺酰胺、

25 11-11 反式-N-(4-(2-(4-(苯并[《异噻唑-3-基)哌嗪-1-基]乙基)环己基)-5-氯苯并[δ]噻吩-2-磺酰胺、

11-12 反式-N-(4-(2-(4-(苯并[《异噻唑-3-基)哌嗪-1-基]乙基)环己基)-5-氰基苯并[b]噻吩-2-磺酰胺、

11-13 反式-N-(4-(2-(4-(苯并[d]异噻唑-3-基)哌嗪-1-基)乙基)环己基)-5-甲基苯并[b]噻吩-2-磺酰胺、

30 11-14 反式-N-(4-(2-(4-(苯并[《异噻唑-3-基)哌嗪-1-基]乙基)环己基)-5-

硝基苯并[b]噻吩-2-磺酰胺、

11-15 反式-N-(4-(2-(4-(苯并[《异噻唑-3-基)哌嗪-1-基)乙基)环己基)-5-甲氧基苯并呋喃-2-磺酰胺、

11-16 顺式-N-(4-(2-(4-(苯并[《异噻唑-3-基)哌嗪-1-基)乙基)环己基)噻吩-2-磺酰胺、

11-17 顺式-N-(4-(2-(4-(苯并[i]异噻唑-3-基)哌嗪-1-基)乙基)环己基)-1H-吡咯-3-磺酰胺、

11-18 顺式-N-(4-(2-(4-(苯并[《异噻唑-3-基)哌嗪-1-基)乙基)环己基)呋喃-2-磺酰胺、

11-19 顺式-N-(4-(2-(4-(苯并[d]异噻唑-3-基)哌嗪-1-基)乙基)环己基)苯并[b]噻吩-2-磺酰胺、

11-20 顺式-N-(4-(2-(4-(苯并[d]异噻唑-3-基)哌嗪-1-基)乙基)环己基)苯并呋喃-2-磺酰胺、

11-21 顺式-N-(4-(2-(4-(苯并[d]异噻唑-3-基)哌嗪-1-基)乙基)环己基)-1H-吡啶-3-磺酰胺、

11-22 顺式-N-(4-(2-(4-(苯并[l]异噻唑-3-基)哌嗪-1-基)乙基)环己基)-5-甲基呋喃-2-磺酰胺、

III-1 反式-(4-(2-(4-(苯并[l]异噻唑-3-基)哌嗪-1-基)乙基)环己基)氨基甲酸甲酯、

III-2 反式-(4-(2-(4-(苯并[l]异噻唑-3-基)哌嗪-1-基)乙基)环己基)氨基甲酸乙酯、

m-3 反式-N-(4-(2-(4-(苯并[《异噻唑-3-基)哌嗪-1-基)乙基)环己基)氨基甲酸异丁酯、

III-4 反式-(4-(2-(4-(苯并[d]异噻唑-3-基)哌嗪-1-基)乙基)环己基)氨基甲酸环丙酯、

III-5 反式-(4-(2-(4-(苯并[i]异噻唑-3-基)哌嗪-1-基)乙基)环己基)氨基甲酸环己酯、

DI-6 反式-(4-(2-(4-(苯并[d]异噻唑-3-基)哌嗪-1-基)乙基)环己基)氨基甲酸苯酯、

III-7 反式-(4-(2-(4-(苯并[《异噻唑-3-基)哌嗪-1-基)乙基)环己基)氨基甲

酸-3-甲氧基苯酯、

III-8 反式-(4-(2-(4-(苯并[d]异噻唑-3-基)哌嗪-1-基)乙基)环己基)氨基甲酸-2-甲基苯酯、

5 III-9 反式-(4-(2-(4-(苯并[《异噻唑-3-基)哌嗪-1-基)乙基)环己基)氨基甲酸-4-氯苯酯、

III-10 反式-(4-(2-(4-(苯并[《异噻唑-3-基)哌嗪-1-基)乙基)环己基)氨基甲酸-4-硝基苯酯、

III-11 反式-(4-(2-(4-(苯并[《异噻唑-3-基)哌嗪-1-基)乙基)环己基)氨基甲酸苄酯、

10 III-12 反式-(4-(2-(4-(苯并[《异噻唑-3-基)哌嗪-1-基)乙基)环己基)氨基甲酸苯并呋喃-2-甲酯、

III-13 反式-(4-(2-(4-(苯并[《异噻唑-3-基)哌嗪-1-基)乙基)环己基)氨基甲酸噻吩-2-甲酯、

15 III-14 顺式-(4-(2-(4-(苯并[《异噻唑-3-基)哌嗪-1-基)乙基)环己基)氨基甲酸甲酯、

III-15 顺式-(4-(2-(4-(苯并[d]异噻唑-3-基)哌嗪-1-基)乙基)环己基)氨基甲酸乙酯、

III-16 顺式-(4-(2-(4-(苯并[《异噻唑-3-基)哌嗪-1-基)乙基)环己基)氨基甲酸苄酯、

20 IV-1 反式-1-(4-(2-(4-(苯并[d]异噻唑-3-基)哌嗪-1-基)乙基)环己基)-3-苯基脲、

IV-2 反式-1-(4-(2-(4-(苯并[d]异噻唑-3-基)哌嗪-1-基)乙基)环己基)-3-苯乙基脲、

25 IV-3 反式-1-(4-(2-(4-(苯并[力异噻唑-3-基)哌嗪-1-基)乙基)环己基)-3-(吡啶-3-基)脲、

IV-4 反式-1-(4-(2-(4-(苯并[i]异噻唑-3-基)哌嗪-1-基)乙基)环己基)-3-(呋喃-2-基)脲、

IV-5 反式-1-(苯并[b]噻吩-2-基)-3-(4-(2-(4-(苯并[闭异噻唑-3-基)哌嗪-1-基)乙基)环己基)脲、

30 IV-6 反式-3-(4-(2-(4-(苯并[《异噻唑-3-基)哌嗪-1-基)乙基)环己基)-1-甲

基-1-苯基脲、

IV-7 反式-3-(4-(2-(4-(苯并[*i*]异噻唑-3-基)哌嗪-1-基)乙基)环己基)-1-丁基-1-苯基脲、

IV-8 反式-3-(4-(2-(4-(苯并[《异噻唑-3-基)哌嗪-1-基)乙基)环己基)-1-甲基-1-(噻吩-2-基)脲、

W-9 反式-1-(4-(2-(4-(苯并[闭异噻唑-3-基)哌嗪-1-基)乙基)环己基)-3-(3-甲氧基苯基)脲、

IV-10 反式-1-(4-(2-(4-(苯并[《异噻唑-3-基)哌嗪-1-基)乙基)环己基)-3-(3-硝基苯基)脲、

IV-11 反式-1-(4-(2-(4-(苯并[*d*]异噻唑-3-基)哌嗪-1-基)乙基)环己基)-3-苄基脲、

IV-12 顺式-1-(4-(2-(4-(苯并[力异噻唑-3-基)哌嗪-1-基)乙基)环己基)-3-苯基脲

IV-13 顺式-1-(4-(2-(4-(苯并[《异噻唑-3-基)哌嗪-1-基)乙基)环己基)-3-苄基脲或

IV-14 顺式-1-(4-(2-(4-(苯并[《异噻唑-3-基)哌嗪-1-基)乙基)环己基)-3-(呋喃-2-基)脲。

17. 用于治疗精神分裂症的组合物，其特征在于，组合物包括治疗有效量的权利要求 1~16 任一项所述的苯并异噻唑类化合物或其几何异构体、游离碱、盐、水合物或溶剂化物和医学上可接受的载体。

18. 权利要求 1~16 任一项所述的苯并异噻唑类化合物在制备治疗精神分裂症、抑郁症、焦虑症、药物滥用、躁狂症、老年痴呆、神经性疼痛或帕金森氏病药物中的应用。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2014/000474

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

C07D 417/12 (2006.01) i; C07D 275/04 (2006.01) i; A61K 31/496 (2006.01) i; A61P 25/24 (2006.01) i; A61P 25/18 (2006.01) i; A61P 25/22 (2006.01) i; A61P 25/30 (2006.01) i; A61P 25/28 (2006.01) i; A61P 25/00 (2006.01) i; A61P 25/16 (2006.01) i

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

C07D 417; C07D 275; A61K 31; A61P 25

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

VEN, CNKI, CNABS, CNTXT, STN(reg, cap): nervous system, dopamine, receptor, benzisothiazole, cyclohexane, cyclohexyl, piperazine, nervous, cyclohexylamine, agent?, system

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
PX	CN 103130737 A (SHANGHAI INST. PHARM. INDUSTRY et al.) 05 June 2013 (05.06.2013) the whole description	1-18
X	WO 2010034646 A I (F.HOFFMANN-LA ROCHE AG) 01 April 2010 (01.04.2010) claims 1-17	1-18
X	WO 2010031735 A I (F.HOFFMANN-LA ROCHE AG) 25 March 2010 (25.03.2010) claims 1-22	1-18

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☒ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:	"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance	
"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date	"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)	"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means	
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed	"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search 15 July 2014	Date of mailing of the international search report 30 July 2014
Name and mailing address of the ISA State Intellectual Property Office of the P. R. China No. 6, Xitucheng Road, Jimenqiao Haidian District, Beijing 100088, China Facsimile No. (86-10) 62019451	Authorized officer TIAN, Dingding Telephone No. (86-10) 62086303

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN20 14/000474

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	CN 102947310 A (HOFFMANN L A ROCHE & CO. AG. F.) 27 February 2013 (27.02.2013) the whole description	1-18
A	WO 2006082456 A I (RICHTER GEDEON VEGYESZETI GYAR RT.) 10 August 2006 (10.08.2006) the whole description	1-18
A	WO 20121 17001 A I (F.HOFFMANN-LA ROCHE AG) 07 September 2012 (07.09.2012) the whole description	1-18
PX	CN 103130737 A (SHANGHAI INST. PHARM. INDUSTRY, ET AL.) 05 June 2013 (05.06.2013) the whole description	1-18

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.
PCT/CN20 14/000474

Patent Documents referred in the Report	Publication Date	Patent Family	Publication Date
CN 103130737 A	05 June 2013	None	
W O 2010034646 A I	01 April 2010	US 2010075985 A I	25 March 2010
		AU 2009296045 B 2	04 July 2013
		MX 201 1002752 A	07 April 201 1
		JP 2012502947 A	02 February 2012
		ES 2391712 T 3	29 November 2012
		IL 2 11572 D O	31 May 201 1
		EP 2344482 B I	15 August 2012
		KR 201 10059649 A	02 June 201 1
		AU 2009296045 A I	01 April 2010
		US 7939535 B 2	10 May 201 1
		CA 2736724 A I	01 April 2010
		CN 102164914 A	24 August 201 1
		EP 2344482 A I	20 July 201 1
W O 2010031735 A I	25 March 2010	IL 210769 D O	31 March 201 1
		CN 102159557 A	17 August 201 1
		ES 2402875 T 3	10 May 2013
		KR 101329548 B I	18 November 2013
		EP 2334657 B I	06 March 2013
		CA 2735400 A I	25 March 2010
		US 2010075983 A I	25 March 2010
		KR 201 10045071 A	03 May 201 1
		AU 2009294695 B 2	13 September 2012
		AR 073622 A I	17 November 2010
		MX 201 1002628 A	05 April 201 1
		JP 2012502944 A	02 February 2012
		TW 201016687 A	01 May 2010
		EP 2334657 A I	22 June 201 1

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.
PCT/CN20 14/000474

Patent Documents referred in the Report	Publication Date	Patent Family	Publication Date
CN 102947310 A	27 February 2013	AU 2009294695 A I	25 March 2010
		JP 5367824 B2	11 December 2013
		US 7858630 B2	28 December 2010
		TW 201204737 A	01 February 2012
		KR 20130120997 A	05 November 2013
		CA 2792966 A I	29 December 2011
		MX 2012013637 A	24 January 2013
		US 2011313151 A I	22 December 2011
		AR 082004 A I	07 November 2012
		US 8586579 B2	19 November 2013
		WO 2011161009 A I	29 December 2011
		EP 2582705 A I	24 April 2013
		JP 2013529610 A	22 July 2013
		AU 200621 1002 A I	10 August 2006
WO 2006082456 A I	10 August 2006	NO 20074447 A	18 October 2007
		US 7705003 B2	27 April 2010
		EA 200701640 A I	28 February 2008
		CN 101107236 A	16 January 2008
		CA 2594845 A I	10 August 2006
		TWI 311990 B	11 July 2009
		HU 0500170 D O	28 April 2005
		BRPI 0606895 A 2	21 July 2009
		EP 1844030 A I	17 October 2007
		US 2008103140 A I	01 May 2008
		JP 2008528674 A	31 July 2008
		IL 183740 D O	20 September 2007
		MY 139750 A	30 October 2009
		MX 2007009353 A	21 September 2007
		ZA 200705839 A	27 May 2009

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.
PCT/CN20 14/000474

Patent Documents referred in the Report	Publication Date	Patent Family	Publication Date
WO 20121 17001 A I	07 September 2012	KR 20070101265 A	16 October 2007
		HU 0500170 A 3	28 November 2007
		MA 29250 B I	01 February 2008
		HU 0500170 A 2	28 November 2006
		MX 2013008420 A	13 September 2013
		JP 2014506905 A	20 March 2014
		CA 2823480 A I	07 September 2012
		KR 20140000320 A	02 January 2014
		US 8598357 B 2	03 December 2013
		EP 2680840 A I	08 January 2014
		US 2012225868 A I	06 September 2012
		CN 10340251 1 A	20 November 2013

A. 主题的分类 C07D 417/12 (2006. 01) i ; C07D 275/04 (2006. 01) i ; A61K 31/496 (2006. 01) i ; A61P 25/24 (2006. 01) i ; A61P 25/18 (2006. 01) i ; A61P 25/22 (2006. 01) i ; A61P 25/30 (2006. 01) i ; A61P 25/28 (2006. 01) i ; A61P 25/00 (2006. 01) i ; A61P 25/16 (2006. 01) i 按照国际专利分类 (IPC) 或者同时按照国家分类和IPC两种分类		
B. 检索领域 检索的最低限度文献 (标明分类系统和分类号) C07D 417 ; C07D 275 ; A61K 31 ; A61P 25 包含在检索领域中的除最低限度文献以外的检索文献 在国际检索时查阅的电子数据库 (数据库的名称, 和使用的检索词 (如使用)) VEN, CNKI, CNABS, CNTXT, STN (reg, cap) 神经系统, 多巴胺, 受体, 苯并异噻唑, 哌嗪, 环己烷, 环己基, : nervous, cyclohexyl amine, agent?, system		
C. 相关文件		
类 型 *	引用文件, 必要时, 指明相关段落	相关的权利要求
PX	CN 103130737A (上海医药工业研究院等) 2013 年 6 月 05 日 (2013 - 06 - 05) 说明书全文	1-18
X	WO 2010034646A1 (F. HOFFMANN-LA ROCHE AG) 2010 年 4 月 01 日 (2010 - 04 - 01) 权利要求 1-17	1-18
X	WO 2010031735A1 (F. HOFFMANN-LA ROCHE AG) 2010 年 3 月 25 日 (2010 - 03 - 25) 权利要求 1-22	1-18
A	CN 102947310A (霍夫曼-拉罗奇有限公司) 2013 年 2 月 27 日 (2013 - 02 - 27) 说明书全文	1-18
A	WO 2006082456A1 (RICHTER GEDEON VEGYESZETI GYAR RT.) 2006 年 8 月 10 日 (2006 - 08 - 10) 说明书全文	1-18
A	WO 20121 17001A1 (F. HOFFMANN-LA ROCHE AG) 2012 年 9 月 07 日 (2012 - 09 - 07) 说明书全文	1-18
☐ 其余文件在c栏的续页中列出。 ☒ 见同族专利附件。		
* 引用文件的具体类型: “A” 认为不特别相关的表示了现有技术一般状态的文件 “E” 在国际申请日的当天或之后公布的在先申请或专利 “V” 可能对优先权要求构成怀疑的文件, 或为确定另一篇引用文件的公布日而引用的或者因其他特殊理由而引用的文件 (如具体说明的) “O” 涉及口头公开、使用、展览或其他方式公开的文件 “?” 公布日先于国际申请日但迟于所要求的优先权日的文件 “T” 在申请日或优先权日之后公布, 与申请不相抵触, 但为了理解发明之理论或原理的在后文件 “X” 特别相关的文件, 单独考虑该文件, 认定要求保护的发明不是新颖的或不具有创造性 “Y” 特别相关的文件, 当该文件与另一篇或者多篇该类文件结合并且这种结合对于本领域技术人员为显而易见时, 要求保护的发明不具有创造性 “&” 同族专利的文件		
国际检索实际完成的日期 2014 年 7 月 15 日	国际检索报告邮寄日期 2014 年 7 月 30 日	
ISA/CN 的名称和邮寄地址 中华人民共和国国家知识产权局 (ISA/CN) 北京市海淀区蓟门桥西土城路6号 100088 中国 传真号 (86-10) 62019451	授权官员 田 丁 丁 电话号码 (86-10) 62086303	

国际检索报告
关于同族专利的信息

国际申请号

PCT/CN2014/000474

检索报告引用的专利文件	公布日 (年/月/日)	同族专利	公布日 (年/月/日)
CN 103130737A	2013 年 6 月 05 日	无	
WO 2010034646A1	2010 年 4 月 01 日	US 2010075985A1	2010 年 3 月 25 日
		AU 2009296045B2	2013 年 7 月 04 日
		MX 201 1002752A	201 1 年 4 月 07 日
		JP 2012502947A	2012 年 2 月 02 日
		ES 2391712T3	2012 年 11 月 29 日
		IL 2 11572D0	201 1 年 5 月 31 日
		EP 2344482B1	2012 年 8 月 15 日
		KR 20110059649A	201 1 年 6 月 02 日
		AU 2009296045A1	2010 年 4 月 01 日
		US 7939535B2	201 1 年 5 月 10 日
		CA 2736724A1	2010 年 4 月 01 日
		CN 102164914A	201 1 年 8 月 24 日
		EP 2344482A1	201 1 年 7 月 20 日
WO 2010031735A1	2010 年 3 月 25 日	IL 210769D0	201 1 年 3 月 31 日
		CN 102159557A	201 1 年 8 月 17 日
		ES 2402875T3	2013 年 5 月 10 日
		KR 101329548B1	2013 年 11 月 18 日
		EP 2334657B1	2013 年 3 月 06 日
		CA 2735400A1	2010 年 3 月 25 日
		US 2010075983A1	2010 年 3 月 25 日
		KR 20110045071A	201 1 年 5 月 03 日
		AU 2009294695B2	2012 年 9 月 13 日
		AR 073622A1	2010 年 11 月 17 日
		MX 201 1002628A	201 1 年 4 月 05 日
		JP 2012502944A	2012 年 2 月 02 日
		TW 201016687A	2010 年 5 月 01 日
		EP 2334657A1	201 1 年 6 月 22 日
		AU 2009294695A1	2010 年 3 月 25 日
		JP 5367824B2	2013 年 12 月 11 日
		us 7858630B2	2010 年 12 月 28 日
CN 102947310A	2013 年 2 月 27 日	TW 201204737A	2012 年 2 月 01 日
		KR 20130120997A	2013 年 11 月 05 日
		CA 2792966A1	201 1 年 12 月 29 日
		MX 2012013637A	2013 年 1 月 24 日
		US 2011313151A1	201 1 年 12 月 22 日
		AR 082004A1	2012 年 11 月 07 日
		US 8586579B2	2013 年 11 月 19 日
		Wo 2011 161009A1	201 1 年 12 月 29 日
		EP 2582705A1	2013 年 4 月 24 日
		JP 2013529610A	2013 年 7 月 22 日
WO 2006082456A1	2006 年 8 月 10 日	AU 200621 1002A1	2006 年 8 月 10 日
		NO 20074447A	2007 年 10 月 18 日
		US 7705003B2	2010 年 4 月 27 日
		EA 200701640A1	2008 年 2 月 28 日
		CN 101 107236A	2008 年 1 月 16 日
		CA 2594845A1	2006 年 8 月 10 日
		TW I311990B	2009 年 7 月 11 日
		HU 0500170D0	2005 年 4 月 28 日
		BR PI0606895A2	2009 年 7 月 21 日

国际检索报告
关于同族专利的信息

国际申请号

PCT/CN2014/000474

检索报告引用的专利文件	公布日 (年/月/日)	同族专利	公布日 (年/月/日)
		EP 1844030A1	2007 年 10 月 17 日
		US 2008103140A1	2008 年 5 月 01 日
		JP 2008528674A	2008 年 7 月 31 日
		IL 183740D0	2007 年 9 月 20 日
		MY 139750A	2009 年 10 月 30 日
		MX 2007009353A	2007 年 9 月 21 日
		ZA 200705839A	2009 年 5 月 27 日
		KR 20070101265A	2007 年 10 月 16 日
		HU 0500170A3	2007 年 11 月 28 日
		MA 29250B1	2008 年 2 月 01 日
WO 20121 17001A1	2012 年 9 月 07 日	HU 0500170A2	2006 年 11 月 28 日
		MX 2013008420A	2013 年 9 月 13 日
		JP 2014506905A	2014 年 3 月 20 日
		CA 2823480A1	2012 年 9 月 07 日
		KR 20140000320A	2014 年 1 月 02 日
		US 8598357B2	2013 年 12 月 03 日
		EP 2680840A1	2014 年 1 月 08 日
		US 2012225868A1	2012 年 9 月 06 日
		CN 10340251 1A	2013 年 11 月 20 日