

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl⁷

C07D319/16

A61K 31/335

[12] 发明专利说明书

[21] ZL 专利号 95102148.6

[45] 授权公告日 2001 年 4 月 25 日

[11] 授权公告号 CN 1064964C

[22] 申请日 1995.2.24 [24] 颁证日 2001.2.3
[21] 申请号 95102148.6
[30] 优先权
[32] 1994.2.25 [33] FR [31] 9402161
[73] 专利权人 阿迪尔公司
地址 法国库伯瓦
[72] 发明人 G·拉维利 P·豪梯法耶 O·穆勒
M·米拉 M·布罗克
[56] 参考文献
EP446921 1991.9.18 C07D40712
CA:V.72 55353J 1970.1.1
审查员 耿文军

[74] 专利代理机构 中国国际贸易促进委员会专利商标事
务所
代理人 唐伟杰

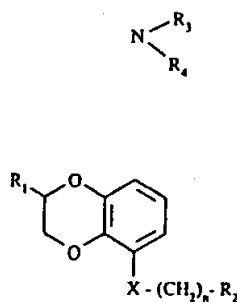
权利要求书 15 页 说明书 38 页 附图页数 0 页

[54] 发明名称 新型苯并二噁烷, 它们的制备方法以及含
这些化合物的药物组合物

[57] 摘要

通式 (I) 的化合物, 其中 X 为氧或亚甲基, n 为 1、2
或 3, R₁ 为氢、氨基羰基或羟甲基, R₂ 为下面的基, 其中
R₃ 和 R₄ 的定义见说明书,

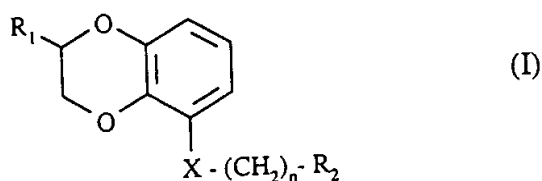
它们的异构体, 以及与生理上可接受的酸或碱生成的
盐。



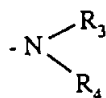
ISSN 1008-4274

权 利 要 求 书

1. 通式(I)的化合物, 其对映异构体, 非对映异构体, 差向异构体或其与药用酸或碱的加成盐,



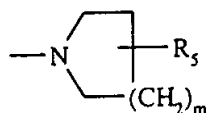
其中 X 为氧或亚甲基, n 为 1, 2 或 3, R_1 为氢、氨基或羟甲基, R_2 为



其中或者 R_3 为氢, 直链或支链(C_1-C_6)烷基, R_4 为直链或支链(C_1-C_4)烷基, 该烷基为非取代的或被苯基取代, 苯基可以未取代或被 1 个或多个取代基取代, 取代基为卤素、直链或支链(C_1-C_4)烷基, 直链或支链(C_1-C_4)烷氧基, 三卤甲基或羟基, 在此情况下 R_1 不为氢, 或该烷基被苯甲酰氨基取代, 它的苯环可以未取代或被 1 个或多个取代基取代, 取代基为卤素、直链或支链(C_1-C_4)烷基, 直链或支链(C_1-C_4)烷氧基, 三卤甲基或羟基, 或 R_4 为苯

甲酰基, 它可以未取代或被 1 个或多个取代基取代, 取代基为卤素, 直链或支链(C_1-C_4)烷基, 直链或支链(C_1-C_4)烷氧基, 三卤甲基或羟基,

或者 R_3 和 R_4 与相连的氮原子共同构成下面的基,



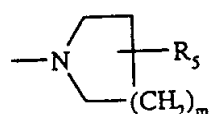
其中 m 为 1, 2 或 3, R_5 为苯甲酰基, 它可以未取代也可以被 1 个或多个取代基取代, 取代基为卤原子, 直链或支链(C_1-C_4)烷基, 直链或支链(C_1-C_4)烷氧基, 羟基或三卤甲基, 苯甲酰甲基, 苯环可以未取代, 也可以被 1 个或多个取代基取代, 取代基为卤素、直链或支链(C_1-C_4)烷基、直链或支链(C_1-C_4)烷氧基, 羟基或三卤甲基; 2-氧代-(3H)-苯并咪唑-1-基, 1H-吡唑-3-基甲基, 苯环可以未取代或被 1 个卤原子取代、或 1, 2-苯并异恶唑-3-基甲基, 苯环可以未取代或被 1 个卤原子取代。

2. 权利要求 1 的通式(I)化合物, 它们的对映异构体、非对映异构体, 差向异构体以及与生理上可以接受的酸或碱生成的盐, 其中 X 为氧。

3. 权利要求 1 的通式(I)化合物, 它们的对映异构体、非对映异构体, 差向异构体以及与生理上可以接受的酸或碱生成的盐, 其中 X 为亚甲基。

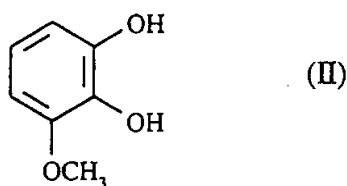
4. 权利要求 1 的通式 (I) 化合物, 它们的对映异构体、非对映异构体, 差向异构体以及与生理上可以接受的的酸或碱生成的盐, 其中 X 为氧, R_1 为氢。

5. 权利要求 1 的通式 (I) 化合物, 它们的对映异构体, 非对映异构体, 差向异构体, 以及与生理上可以接受的酸或碱生成的盐, 其中 R_3 和 R_4 与相连接的氮原子形成下面的基, 其中 m 和 R_5 的定义同权利要求 1,



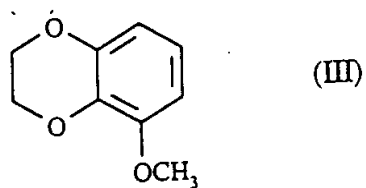
6. 权利要求 1 的通式 (I) 化合物, 该化合物为 5-{2-[3-(4-氟苯甲酰甲基)吡咯烷-1-基]乙氧基}-1,4-苯并二恶烷, 它的对映异构体, 以及与生理上可以接受的酸生成的盐。

7. 通式 (I) 化合物, 其对映异构体、非对映异构体、差向异构体以及其与生理上可接受的酸或碱生成的盐的制备方法, 其中 X 为氧、 R_1 为氢, 使用通式 (II) 的化合物为原料;

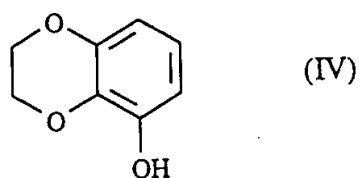


该化合物在碳酸钾、铜粉的存在下在醇性介质中与 1,2-二溴乙

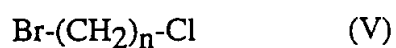
烷反应,生成通式(III)的化合物,



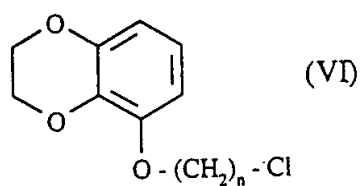
该化合物然后在酸性介质中转化成通式(IV)的化合物,



通式(IV)的化合物或者与乙氧基钠反应后与通式(V)的化合物缩合,

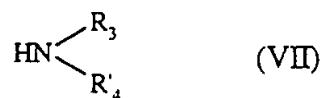


其中 n 的定义同通式(I),生成通式(VI)的化合物,

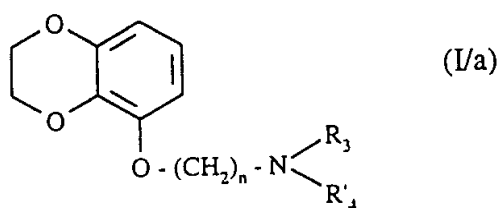


其中 n 的定义同通式(I),异构体被随意分离之后通式(VI)的化

合物与通式(VII)的胺反应,



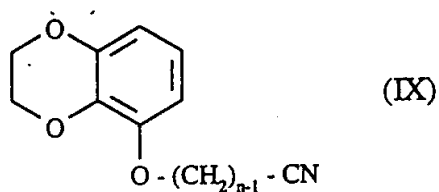
其中当 R_4 不为取代或非取代苯甲酰基时, R_4' 的定义与 R_4 相同, 生成通式(I/a)的化合物,



其中 n 、 R_3 和 R_4' 的定义同上, 或者通式(IV)的化合物或在碱性介质中与通式(VIII)的氰缩合,

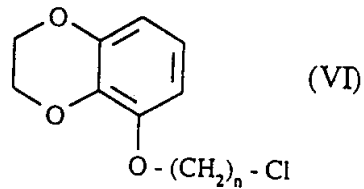


其中 n 的定义同通式(I), 得通式(IX)的化合物,

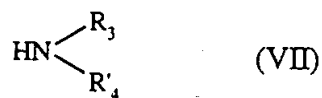


其中 n 的定义同通式(I), 通式(IX)的化合物同氢化锂铝还原, 生

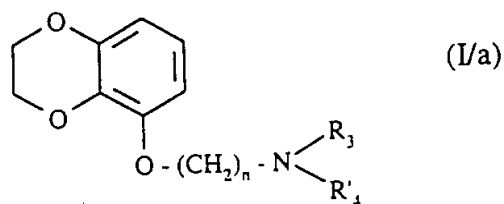
通式(IV)的化合物或在与乙醇钠反应之后与 $\text{Br}-(\text{CH}_2)_m-\text{Cl}$ (V) 缩合, (V) 中 n 的定义同通式(I), 得到通式(VI)的化合物,

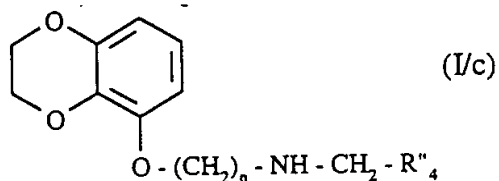


在通式(VI)中 n 的意义同通式(I), 通式(VI)的化合物的异构体随意进行分离后与通式(VII)的胺反应, 在通式(VII)中



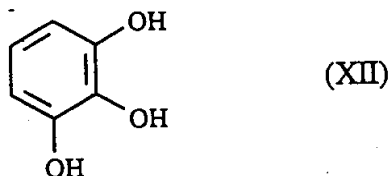
当 R_4 不为非取代或取代苯甲酰基时, R_4' 的定义与 R_4 同, 得到的产物是通式(I/a)的化合物,



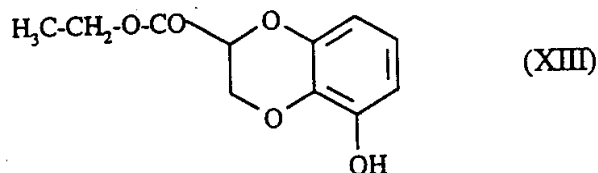


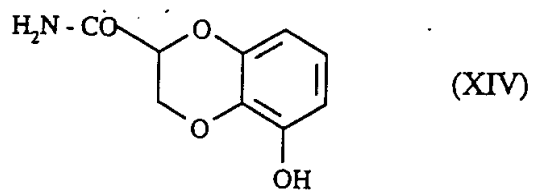
其中 R''_4 的定义同上, 通式 (I/a)、(I/b) 或 (I/c) 的化合物在需要时可以按标准纯化程序纯化, 可以按标准分离程序分离异构体, 并用生理上可以接受的碱转化为盐。

8. 通式 (I) 化合物, 其对映异构体、非对映异构体、差向异构体以及其与生理上可接受的酸或碱生成的盐的制备方法, 其中 X 为氧, R_1 为氨基羧基或羟甲基, 使用通式 (XII) 的化合物

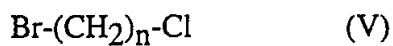


作原料, 在碱性介质中与 2,3-二溴丙酸乙酯反应, 生成通式 (XIII) 的化合物, 需要时, 该化合物在氨溶液中反应生成通式 (XIV) 的化合物,

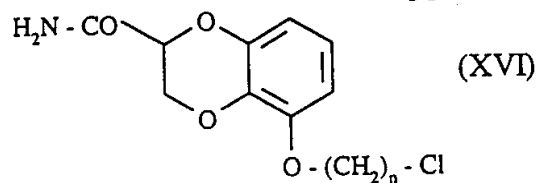
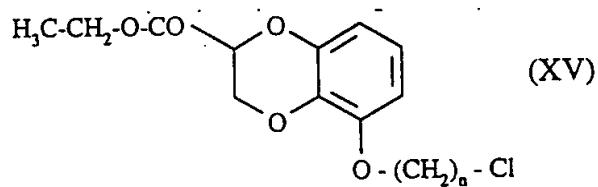




通式(XIII)或通式(XIV)的化合物或者与通式(V)的化合物缩合,



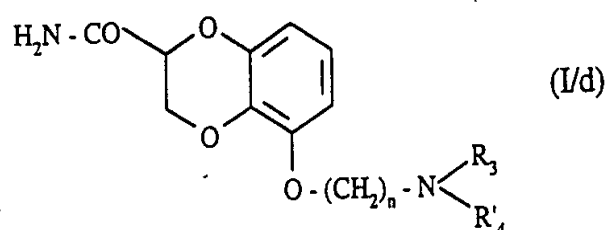
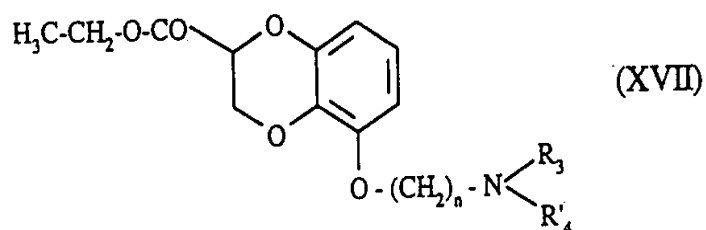
其中 n 的定义同通式(I), 分别生成通式(XV)或(XVI)的化合物,



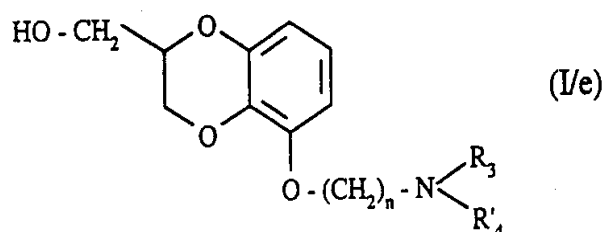
其中 n 的定义同通式(I), 在它们的异构体被随意分离之后分别与通式(VII)的胺反应,



其中当 R_4 不为取代或非取代的苯甲酰基时, R_4' 的定义同 R_4 , 生成通式 (XVII) 或 (I/d) 的化合物,



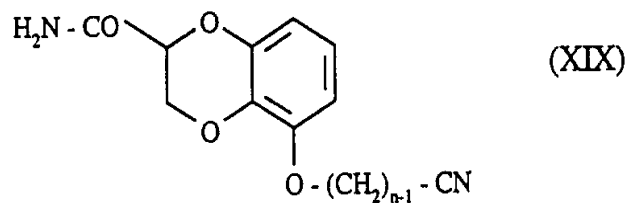
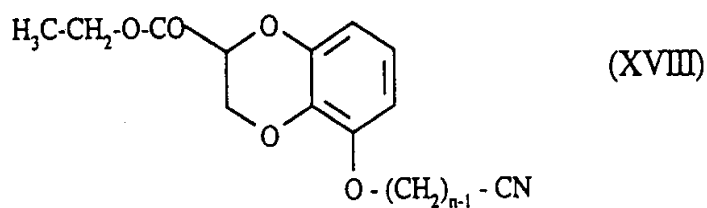
其中 n, R_3 和 R_4' 的定义同上, 通式 (XVII) 的化合物在氢化锂铝存在下还原, 生成通式 (I/e) 的化合物,



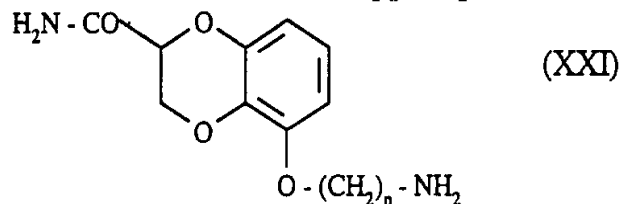
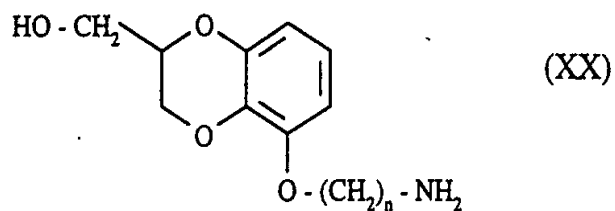
其中 n, R_3, R_4' 的定义同通式 (I), 或通式 (XIII) 和 (XIV) 的化合物在碱性介质中与通式 (VIII) 的氟反应,



其中 n 的定义同通式(I), 分别生成通式(XVIII)和(XIX)的化合物,



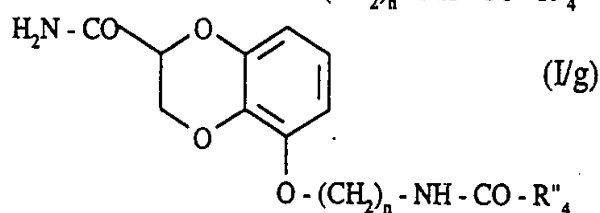
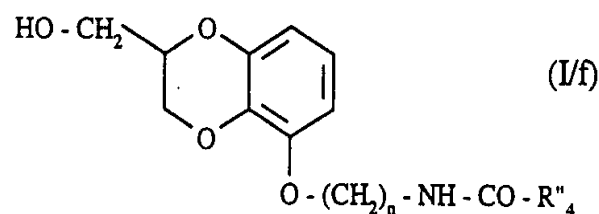
其中 n 的定义同通式(I), 它们用氢化锂铝还原, 分别生成通式(XX)和(XXI)的化合物,



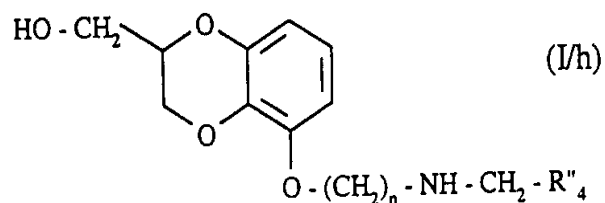
其中 n 的定义同通式(I), 它们分别与通式(XI)的酰氯反应,

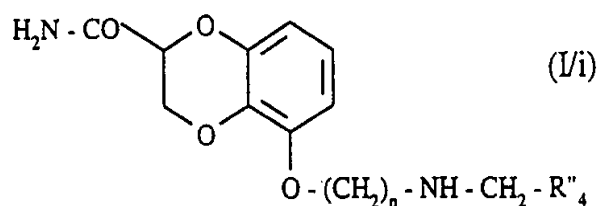


其中 R'_4 为苯基(它可以是未取代的, 也可以是单取代或多取代的, 取代基为卤素、直链或支链(C_1-C_4)烷基, 直链或支链(C_1-C_4)烷氧基, 分别生成通式(I/f)或(I/g)的化合物,



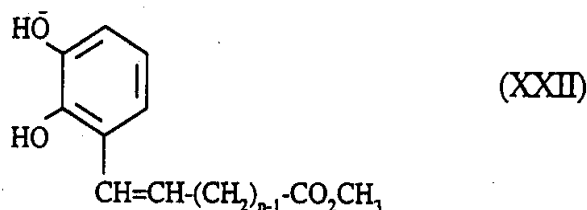
其中 n 和 R''_4 的定义同上, 需要时通式(I/f)或(I/g)的化合物可以在硼氢化四丁基铵的存在下还原分别生成通式(I/h)或(I/i)的化合物,



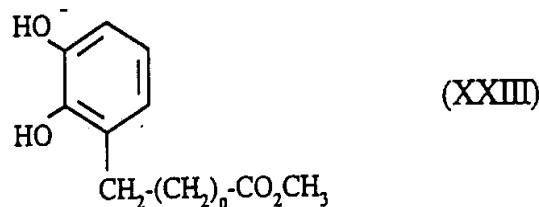


其中 n 和 R''_4 的定义同上, 需要时通式 (I/d)、(I/e)、(I/f)、(I/g)、(I/h) 或 (I/i) 的化合物可以按照标准的纯化程序纯化, 按照标准的分离程序分离异构体, 用生理上可以接受的碱转化成盐。

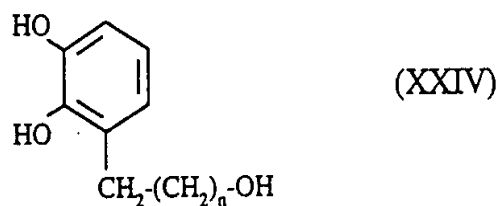
9. 通式 (I) 化合物, 其对映异构体、非对映异构体、差向异构体以及其与生理上可接受的酸或碱生成的盐的制备方法, 其中 X 为亚甲基, 用通式 (XXII) 的化合物为原料,



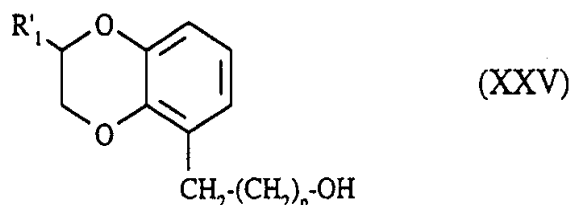
其中 n 的定义同通式 (I), 经催化氢化, 生成通式 (XXIII) 的化合物,



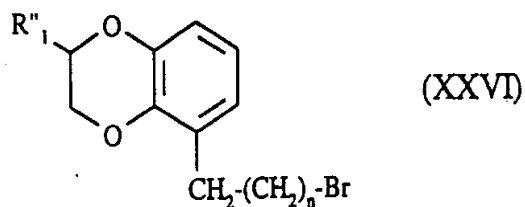
其中 n 的定义同通式(I), 该化合物同氢化锂铝还原, 生成通式(XXIV)的化合物,



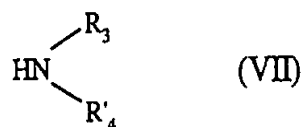
其中 n 的定义同通式(I), 根据想得到的通式(I)衍生物的结构, 通式(XXIV)的化合物与 1,2-二溴乙烷或 2,3-二溴丙酸乙酯反应, 生成通式(XXV)的化合物,



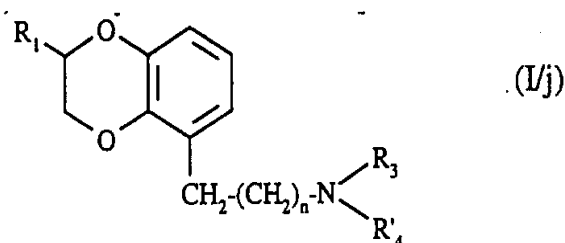
其中 R_1' 为氢或乙氧羰基, 通式(XXV)的化合物, 需要时, 当 R_1 为乙氧羰基时可以与氨反应, 生成对应的酰胺, 然后在与苯基膦的存在下与四溴化碳反应, 生成通式(XXVI)的化合物,



其中 n 的定义同通式 (I), R_1 为氢或乙氧羰基或氨基羰基, 该化合物的异构体被随意分离之后, 然后与通式 (VII) 的胺反应, 其中



当 R_4 不为取代或非取代苯甲酰基时, R_4' 的定义同 R_4 , 生成通式 (I/j) 的化合物, 当 R_1 为乙氧羰基时, 用氢化锂铝还原转化为羟甲基,



其中 R_1, n, R_3 和 R_4' 的定义同上, 需要时 (I/j) 的化合物可以按标准纯化程序纯化, 按标准分离程序分离异构体, 并使用生理上可以接受的碱生成盐。

10. 用于治疗精神分裂症的药物组合物, 其含单独至少一种权利要求 1 至 6 的化合物为活性成份, 或与一种或多种生理上可以接受的惰性、非毒性赋型剂混合。

说明书

新型苯并二噁烷、它们的制备方法 以及含这些化合物的药物组合物

本发明涉及新的苯并二噁烷化合物、涉及它们的制备方法以及含这些化合物的药物组合物。

文献中曾描述过一些 1, 4-苯并二噁烷衍生物。在专利 EP307,970、EP210,581 或 FR2,449,088 中描述的化合物更具体, 它们具有舒血管活性, 在专利 EP446,921 中描述的化合物则具有抗焦虑性质。

本发明涉及的化合物除是新化合物外, 其还显示出特别有利的药理性质。在精神药理学中, 今天面临的挑战之一便是寻找可以更好地控制精神分裂症的新药, 而目前精神分裂症的治疗并不满意。常用的安定镇静剂, 例如氟哌啶醇虽然对产生的症状(例如虚构症和幻觉)有良好的作用, 但对于缺陷性症状(例如社会回避)的疗效甚微。此外, 它们还会导致巴金森氏类型的锥体外系综合症, 这点 A. Y. Deutch 和 H. Y. Meltzer 等已指出过(见于 A. Y. Deutch et al., *Schizophrenia Research*, 4, 121-151, 1991 和 H. Y. Meltzer et

al., *Pharmacol. Rev.*, 43, 587—604, 1991)。

与氟哌啶醇不同,氟氮平对缺陷性症状更有效,甚至对氟哌啶醇抗药的患者也更加有效。正如 Coward 等指出的,氟氮平还不产生锥体外综合症(见于 *Psychopharmacology*, 99, s6—s12, 1989)。这方面的差异似乎是来自于氟氮平的受体,该受体不同于氟哌啶醇受体:例如氟氮平对 D_2 受体的相对活性低,而对于肾上腺素能(α_1)和血清素能(5-HT_{2A}、5-HT_{2C})受体的亲和力高。这些结果已由 H. Canton 等(见于 *Eur. J. Pharmacol.*, 191, 93—96, 1990)、A. Y. Deutch 等和 H. Y. Meltzer 等(上面已引述)指出。

更具体讲,与氟哌啶醇不同,氟氮平对 5-HT_{1A} 受体有明确的亲和力,这种作用与抗焦虑、抗抑郁、甚至与抗精神病效应有关,这些可见

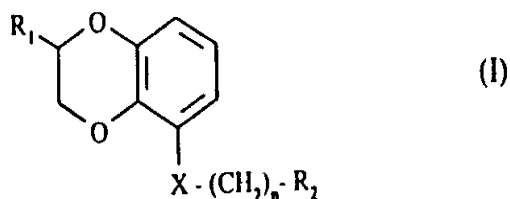
S. Ahlenius (*Pharmacol. & Toxicol.*, 64, 3-5, 1989), J.E. Barrett et al. (in "5-HT_{1A} agonists, 5-HT₃ antagonists and benzodiazepines: their comparative behavioural pharmacology" Ed. R.J. Rogers and S.J. Cooper, Wiley & Sons Ltd., Chichester, pp. 59-105, 1991), M.J. Millan et al. (*Drug News & Perspectives*, 5, 397-466, 1992), J.M.A. Sitsen (*Drug News & Perspectives*, 4, 414-418, 1991)。

不过,由于毒性方面的问题,氟氮平不能普遍用于治疗精神分裂症。这样,寻找作用机制与氟氮平相同,不产生氟氮平毒性的药物就特别有意义,氟氮平的毒性直接与它的特殊结构有关。

本发明描述的化合物符合期待的框架。它们无论是在体外还是

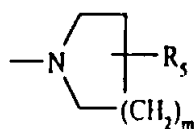
体内都显示与氟氮平十分相似的生物化学和功能,此外对 5-HT_{1A} 受体具有较高的亲和力。这样,与目前所用的药物相比较它们更适用于治疗精神分裂症。

更加具体地讲,本发明涉及通式(I)的化合物,



其中 X 为氧或亚甲基, n 为 1、2 或 3, 或 R₁ 为氢、氨基羰基或羟甲基, R₂ 为 $-N \begin{smallmatrix} R^3 \\ \diagup \\ R^4 \end{smallmatrix}$ 基, 其中或者 R₃ 为氢、直链或支链(C₁-C₄)烷基, R₄ 为直链或支链(C₁-C₄)烷基, 该烷基为非取代烷基或被苯基取代(苯基可以是非取代的, 也可以是单取代或多取代的, 取代基为卤素、直链或支链(C₁-C₄)烷基、直链或支链(C₁-C₄)烷氧基、三卤甲基或羟基), 条件是, 在这种情况下 R₁ 不为氢, 或 C₁-₄ 烷基被苯甲酰氨基取代(它的苯环可以为非取代或为单取代或多取代, 取代基为卤素、直链或支链(C₁-C₄)烷基、直链或支链(C₁-C₄)烷氧基, 三卤甲基或羟基), 或 R₄ 为苯甲酰基(它可以是非取代的, 也可是单取代或多取代的, 取代基为卤原子, 直链或支链(C₁-C₄)烷基、直链或支链(C₁-C₄)烷氧基、三卤甲基或羟基)。

或 R₃ 和 R₄ 与相连接的氮原子共同形成下面的基,



其中 m 为 1、2 或 3, R_5 为苯甲酰基(它可以是非取代的,也可以是单取代或多取代的,取代基为卤素、直链或支链(C_1-C_4)烷基,直链或支链(C_1-C_4)烷氧基,羟基或三卤甲基)、苯甲酰甲基(它的苯环可以是非取代的,也可以是单取代或多取代的,取代基为卤素、直链或支链(C_1-C_4)烷基、直链或支链(C_1-C_4)烷氧基、羟基或三卤甲基)、2-氧代-(3H)-苯并咪唑-1-基、1H-吲唑-3-基甲基(苯环上可以是非取代的,也可以被 1 个卤原子取代)、或 1,2-苯并异噻唑-3-基甲基(它的苯环可以为非取代的,也可以被一个卤原子取代),

本发明还涉及通式(I)化合物的对映异构体、它们的非对映异构体及差向异构体,以及与生理上可以接受的酸或碱形成的盐。

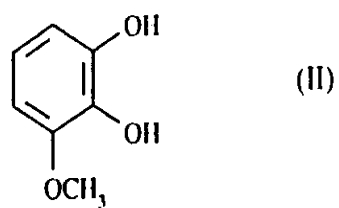
在生理上可以接受的酸中,不带任何限制意味地可以提到的有:盐酸、氢溴酸、硫酸、磷酸、乙酸、三氟乙酸、乳酸、丙酮酸、丙二酸、丁二酸、戊二酸、反丁烯二酸、酒石酸、顺丁烯二酸、柠檬酸、抗坏血酸、草酸、甲磺酸、樟脑酸等等。

在生理上可以接受的碱中,不带任何限制意味地可以提到的有:氢氧化钠、氢氧化钾、三乙胺、三丁胺等等。

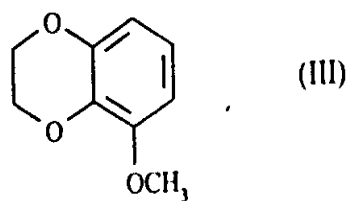
本发明还包括通式(I)化合物的制备方法。

当通式(I)的 X 为氧, R_1 为氢时,它的制备方法包括使用通式

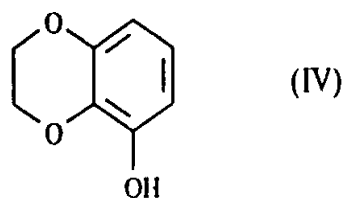
(II)的化合物为原料,



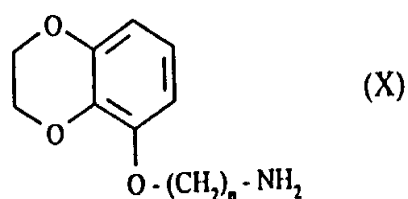
在碳酸钾和铜粉的存在下,在醇性介质上与1,2-二溴乙烷反应,生成通式(III)的化合物,



在酸性介质中通式(III)的化合物转变为通式(IV)的化合物,



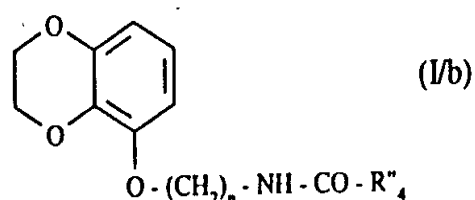
成通式(X)的化合物,



其中 n 的定义同通式(I),它与通式(XI)的酰氯反应



反应,在通式(XI)中 R''_4 为苯基(它可以是未取代的或被1个或多个取代基取代,取代基为卤原子或直链或支链(C_1-C_4)烷基,直链或支链(C_1-C_4)烷氧基,三卤甲基或羟基),生成通式(I/b)的化合物,它是通式(I)化合物的特例,

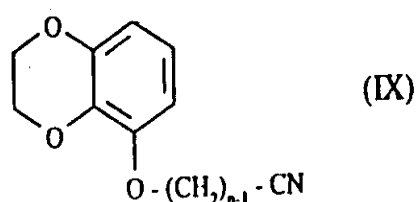


其中 R''_4 的定义同上,希望的话通式(I/b)的化合物可以在硼氢化四丁铵的存在下还原,生成通式(I/c)的化合物,它是通式(I)化合物的特例,

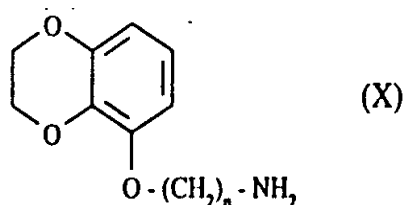
它是通式(I)化合物的特例,其中 n, R_3 和 R_4' 的定义同上,或者通式(VI)的化合物在碱性介质中与通式(VIII)的氰反应,



其中 n 的定义同通式(I),得到通式(IX)的化合物,



其中 n 的定义同通式(I),该化合物用氢化锂铝还原,得通式(X)的化合物,

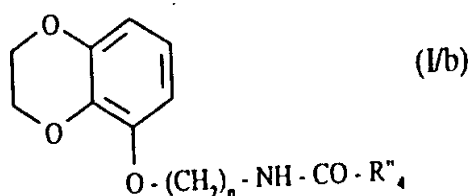


其中 n 的定义同通式(I),该化合物与通式(XI)的酰氯反应,

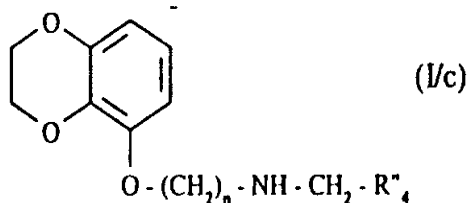


在通式(XI)中 R_4'' 为苯基(该苯基可以是非取代的,也可以是单取代或多取代的,取代基为卤素、直链或支链(C_1-C_4)烷基,直链或支链

(C_1-C_4)烷氧基,三卤甲基或羟基),得到通式(I/b)的化合物,它是通式(I)化合物的特例,



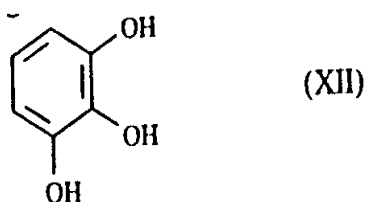
其中 n 和 R'' 的定义同上,如果需要的话,通式(I/b)的化合物可以在硼氢化四丁铵的存在下还原,得到通式(I/e)的化合物,它是通式(I)化合物的特例,



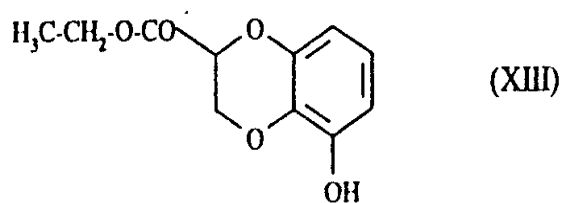
其中 n 和 R'' 的定义同上,需要时通式(I/a)、(I/b)或(I/c)的化合物可以按标准的纯化技术纯化,它们的异构体可以按照标准的分离技术分离,如必要,可以使用生理上可以接受的碱使它们转化为盐。

当通式(I)中的 X 为氧, R_1 为氨基羰基或羟甲基时,通式(I)化

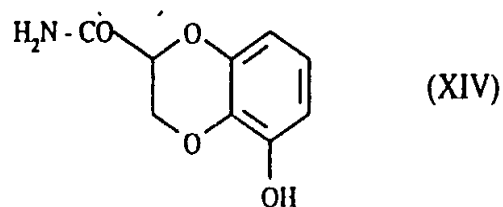
化合物的制备方法包括使用通式(XII)的化合物为原料,



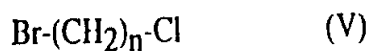
在碱性介质中与 2,3-二溴丙酸乙酯反应,得到通式(XIII)的化合物,



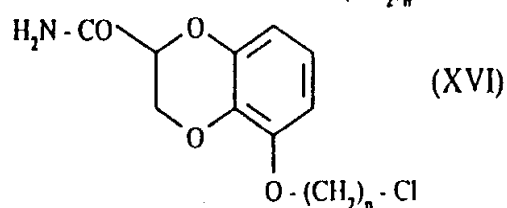
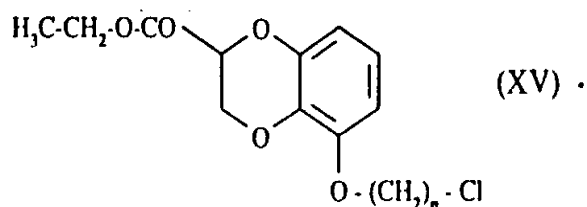
需要时该化合物可以在氨性溶液中反应生成通式(XIV)的化合物,



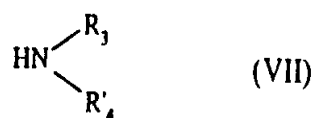
通式(XIII)或通式(XIV)的化合物或者与通式(V)的化合物缩合,在通式(V)中



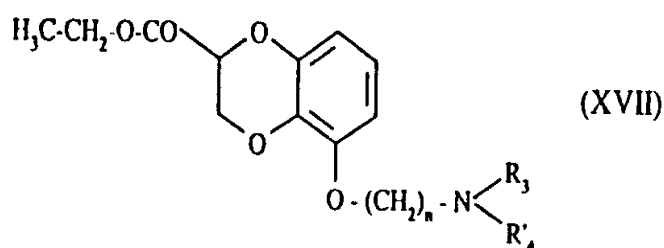
n 的定义同通式(I),分别生成通式(XV)或通式(XVI)的化合物

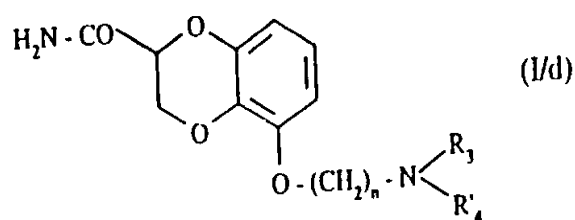


其中 n 的定义同通式(I),它们的异构体随意分离之后分别与通式(VII)的胺反应,

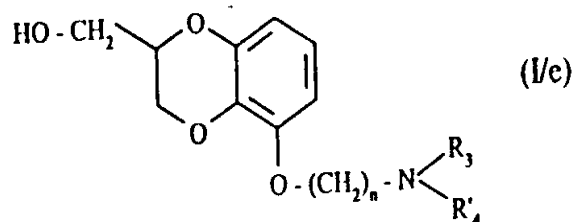


当 R_4 不为非取代或取代苯甲酰基时其中的 R_4' 的定义与 R_4 同,生成通式(XVII)或(I/d)的化合物,它们是通式(I)化合物的特例,





其中 n 、 R_3 和 R_4 的定义同上, 通式(XVII)的化合物在氢化锂铝的存在下还原生成通式(I/e)的化合物, 它是通式(I)化合物的特例,

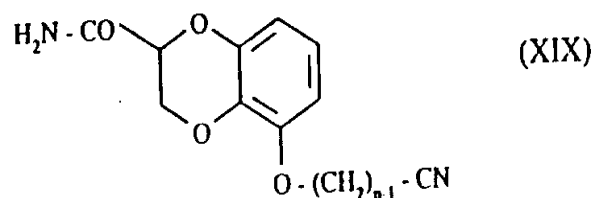
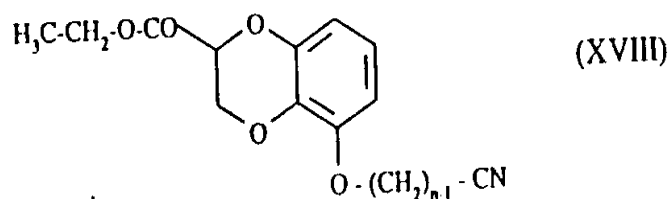


其中 n 、 R_3 和 R_4 的定义同通式(I), 通式(XIII)或(XIV)的化合物在碱性介质中分别与通式(VIII)的氰缩合,

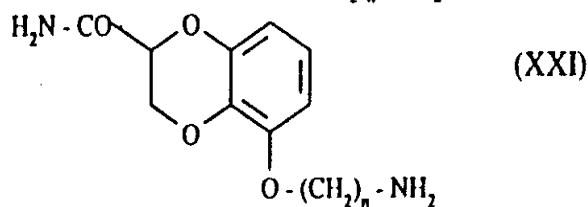
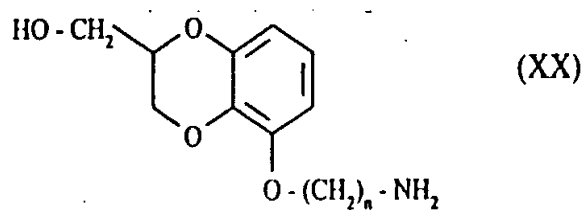


其中 n 的定义同通式(I), 分别

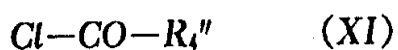
得到通式(XVIII)或通式(XIX)的化合物,



其中 n 的定义同通式(I), 它们用氢化锂铝还原, 分别生成通式 (XX) 或 (XXI) 的化合物,

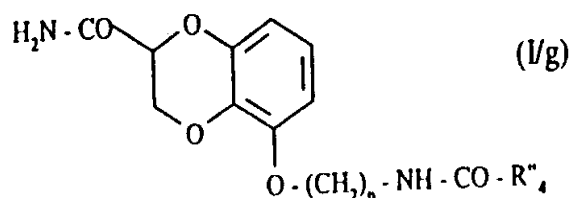
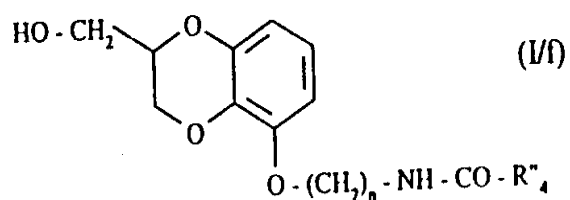


其中 n 的定义同通式(I), 它们分别与通式(XI)的酰氯反应,

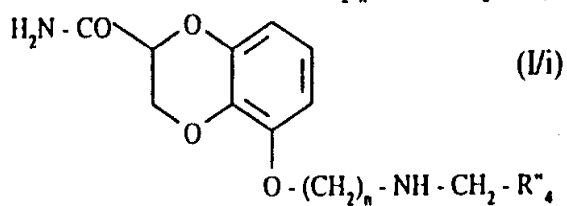
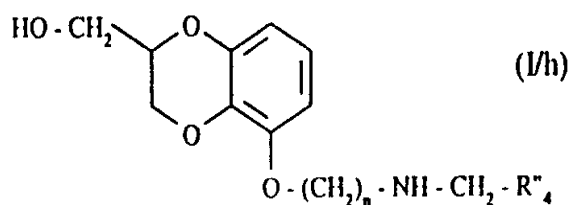


其中 R_4'' 为苯基(为非取代的或单取代或多取代苯基, 取代基为卤素, 直链或支链($\text{C}_1\text{--C}_4$)烷基, 直链或支链($\text{C}_1\text{--C}_4$)烷氧基, 三卤甲基或羟基), 分别生成通式(I/f)或(I/g)的化合物, 它们是通式(I)

化合物的特例,



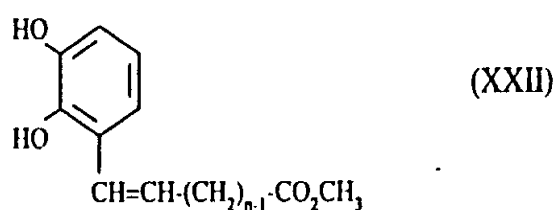
其中 n 和 R''_4 的定义同上, 需要时通式 (I/f) 或 (I/g) 的化合物可以在硼氢化四丁铵的存在下还原, 分别生成通式 (I/h) 或 (I/i) 的化合物, 它们是通式 (I) 化合物的特例,



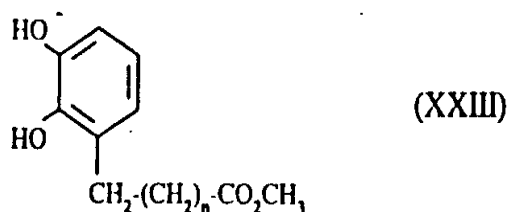
其中 n 和 R''_4 的定义同上, 需要时通式 (I/d)、(I/e)、(I/f)、(I/g)、(I/h) 或 (I/i) 的化合物可以按标准的纯化技术纯化, 它们的异构体

可以按标准的分离技术分离，必要时亦可使用生理上可以接受的碱将它们转变为盐。

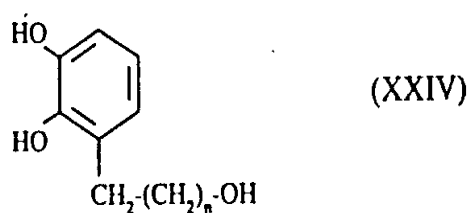
当通式(I)的 X 为亚甲基时，通式(I)的化合物的制备方法包括使用通式(XXII)的化合物(按 *J. Med Chem*, 26,193,1989 中描述的方法用 2,3-二羟基苯甲醛制备)为原料，



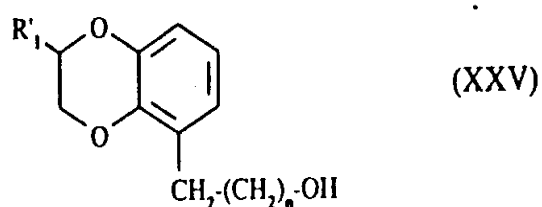
其中 n 的定义同通式(I)，经催化氢化得通式(XXIII)的化合物，



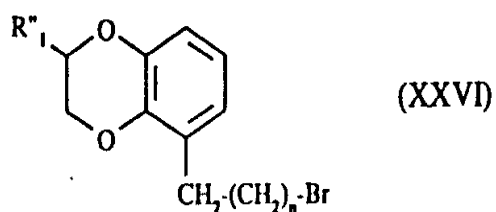
其中 n 的定义同通式(I)，该化合物在氢化锂铝的存在下还原，得通式(XXIV)的化合物，



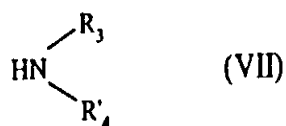
其中 n 的定义同通式(I), 根据期待得到的通式(I)的衍生物的结构, 该化合物与 1, 2-二溴乙烷或 2, 3-二溴丙酯乙酸反应, 生成通式 (XXV) 的化合物,



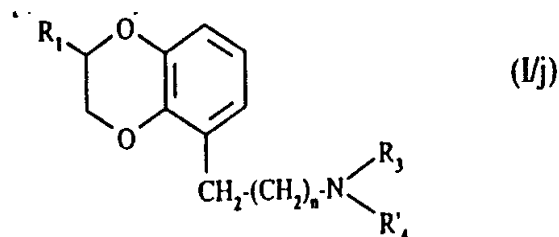
其中 R'_1 为 氢或乙氧羰基, 通式(XXV)的化合物(当 R'_1 为乙氧羰基时, 若有必要可在氨性溶液作用下生成对应的酰胺) 然后在三苯基磷的存在下与四溴化碳反应, 生成通式(XXVI)的化合物,



其中 n 的定义同通式 (I), R_1'' 为氢、乙氧羰基或氨基羰基, 该化合物的异构体随意分离之后与通式 (VII) 的



胺反应, 当 R_4 不为非取代或取代的苯甲酰基时其中的 R_4' 的定义同 R_4 , 生成通式 (I/j) 的化合物, 它是通式 (I) 化合物的特例 (当 R'' 为乙氧羰基时, 在氯化锂铝的存在下将它转变为羟甲基),



其中 R_1 、 n 、 R_3 和 R_4' 的定义同上, 需要时通式 (I/j) 的化合物可以按标准纯化技术纯化, 它的异构体可以按标准分离技术分离, 也可以使用生理上可以接受的碱将其转化为盐。

本发明的主题还在于药物组合物, 该组合物至少含一种通式 (I) 的化合物作为活性成份, 该活性成份单独使用或与一种或多种惰性的非毒性的赋型剂或辅料结合使用。

在本发明的药物组合物中可以特别提到的组合物是适于口服、注射或经鼻给药的组合物, 简单或包衣片剂, 舌下片剂、明胶胶囊,

锭剂、栓剂、乳剂、软膏、皮肤凝胶等等。

使用的剂量随患者的年龄和体重以及疾病的性质和种类及给药途径而变。给药途径可以是口服、滴鼻、直肠或注射。一般地说，单位剂量范围为 20 μ g 至 2mg，在 24 小时内 1 次至 3 次服用。

下面的实施例用来解释本发明，但对本发明无任何限制。

使用的原料为已知化合物或按已知方法制备。

制备 A、B 和 C 虽然不生成本发明的化合物，但合成制备本通式(I)化合物的有用中间体。

制备 A: N-丙基-N-[2-(4-氟苯甲酰胺基)乙基]胺

步骤 A: N-(2-溴乙基)-4-氟苯甲酰胺

在搅拌和 5 $^{\circ}$ C 下往含 0.23mol 溴氢酸 2-溴乙基胺和 200ml 氯仿的悬浮液中滴加 0.21mol 4-氟苯甲酰氯的 50ml 氯仿溶液，然后滴加 0.46mol 三乙胺的 100ml 氯仿溶液。混合物室温搅拌 1 小时后再回流 4 小时。冷却后蒸去溶剂，残留物溶入 200ml 乙醚。滤去盐之后浓缩除去溶剂，残留物在硅胶柱层析上纯化，二氯乙烷/丙酮 (98/2) 洗脱后得到预期的产物。

步骤 B: N-丙基-N-[2-(4-氟苯甲酰氨基)乙基]胺

步骤 A 中得到的产物溶入 40ml 丙胺，回流 4 小时。冷却并蒸去过量的丙胺后，残留物用硅胶柱层析纯化，二氯甲烷/甲醇/水 (90/10/1) 混合溶剂洗脱，得期待的产物。

制备 B: 3-[(6-氟-1,2-苯并异恶唑-3-基)甲基]吡咯烷、

步骤 A: 1-苄基-3-[2-(2,4-二氟苯基)-2-羟基乙基]吡咯烷

在 65℃ 下将 0.38mol 1-苄基-3-氟甲基吡咯烷与 200ml 四氢呋喃(THF)的溶液加到 9.3g 镁和 100ml THF 的悬浮液中。混合物保持回流,待金属消失后被冷却再将该溶液加到 0.38mol 2,4-二氟苯甲醛和 300ml THF 的溶液中。混合物室温放置 12 小时,然后用 220ml 饱和氯化铵溶液水解。用二氯甲烷萃取后蒸去溶剂,残留物用硅胶柱层析纯化,用二氯甲烷/甲醇/氨水(98/2/0.2)混合溶液洗脱,得产品。

步骤 B: 1-苄基-3-(2,4 二氟苯甲酰甲基)吡咯烷

在搅拌和 0℃ 下将 67g 三氧化铬加到 700ml 吡啶中,15 分钟后再加入 0.214mol 步骤 A 中制得的化合物与 150ml 吡啶配成的溶液。反应混合物室温放置 12 小时,蒸去溶剂,残留物溶入 500ml 水和 500ml 二氯甲烷中。滤去生成的沉淀,滤液用二氯甲烷洗。合并有机层,依次用 1N 氢氧化钠洗,饱和氯化钠溶液洗,干燥,蒸去溶剂。油状残留物用硅胶柱层析纯化,二氯甲烷/甲醇/氨水(98/2/0.12)混合溶剂洗脱,得到产品。

步骤 C: 1-苄基-3-[6-氟-1,2 苯并恶唑-3-基)甲基]吡咯烷

0.19mol 步骤 B 的产品、0.95mol 盐酸羟胺和 600ml 吡啶回流 24 小时。蒸去溶剂后将残留物溶入二氯甲烷。有机层用水洗,蒸发至干。残留物溶入 100ml 二甲基甲酰胺(DMF),然后将所得的溶液加到 4.3g 氢氧化钠和 50ml DMF 的悬浮液中。搅拌 1 小时后将反应

混合物水解，然后用二氯甲烷萃取。有机层用水洗，蒸去溶剂，油状残留物用硅胶柱层析纯化，二氯甲烷/甲酸(97/3)混合溶剂洗脱，得产品。

步骤 D: 1-乙氧羰基-3-[(6-氟-1,2 苯并异恶唑-3-基)甲基]吡咯烷

80mmol 步骤 C 中制得的化合物，160mmol 氯甲酸乙酯及 350ml 甲苯的混合物回流 24 小时。冷却后甲苯层用 1N 盐酸洗，1N 氢氧化钠洗、蒸发，得所要的产品。

步骤 E: 3-[(6-氟-1,2 苯并异恶唑-3-基)甲基]吡咯烷

58mmol 步骤 D 中制得的化合物和 250ml 48% 氢溴酸于 90°C 加热 1 小时。浓缩之后用 5N 氢氧化钠从残留物中释放得到所需的产物。

制备 C: 3-[(6-氟-1H-吡唑-3-基)甲基]吡咯烷

步骤 A: 1-苄基[(6-氟-1H-吡唑-3-基)甲基]吡咯烷

64mmol 制备 B 的步骤 B 中制得的化合物、64mmol 水合肼及 200ml 1-丁醇回流 72 小时。冷却并浓缩后，残留物溶入二氯甲烷。有机层用水洗，浓缩。残留物用硅胶柱层析纯化，二氯甲烷/甲醇/氨水(96/4/0.4)的混合溶剂洗脱，得所需的产物。

步骤 B: 3-[(6-氟-1H-吡唑-3-基)-甲基]吡咯烷

步骤 A 中制得的产物在乙醇中，于 45°C 用 10% 钨碳作催化剂催化氢化脱苄基。

实施例 1: 5-{2-[4-(4-氟苯甲酰基)哌啶子基]乙氧基}-1,4-
苯并二恶烷盐酸盐

步骤 A: 5-甲氧基-1,4-苯并二恶烷

1.42mol 3-甲氧基邻苯二酚、1.57mol 1,2-二溴乙烷、1.42mol 碳酸钾、4g 铜粉和 150ml 甘油的非均相混合物于 110℃ 加热 15 小时。放冷后混合物倾入 1l 水中。水相用乙醚萃取。乙醚层用 1N 氢氧化钠洗,干燥并蒸发,得期待的产物。

步骤 B: 5-羟基-1,4-苯并二恶烷

步骤 A 中制得的化合物在 500ml 48% 的溴氢酸和 800ml 冰乙酸中回流。冷却至浓缩之后,残留物溶入 1l 水中,水相用乙醚萃取。合并乙醚层并蒸发溶剂。残留物用硅胶柱层析纯化,二氯甲烷洗脱,得产品。

步骤 C: 5-(2-氟乙氧基)-1,4-苯并二恶烷

往 500ml 1N 的乙氧基钠溶液中滴加 500mmol 步骤 B 制得的化合物和 150ml 乙醇的溶液。混合物搅拌 1 小时后往其中加 500mmol 1-溴-2-氟乙烷和 150ml 乙醇的溶液。反应混合物回流 24 小时。冷却之后滤去盐,滤液浓缩,残留物溶入异丙醚中,产品沉淀后滤出。

熔点: 73℃

步骤 D: 5-{2-[4-(4-氟苯甲酰基)哌啶子基]乙氧基}-1,4-
苯并二恶烷盐酸盐

21mmol 步骤 C 制得的产品、17mmol 4-(4-氟苄基)哌啶、21mmol 碳酸钾、数 mg 碘化钾及 50ml 4-甲基 2-戊酮的混合物回流 18 小时。冷却之后往反应混合物中加 50ml 水，水相用二氯甲烷萃取。合并有机层，洗涤、干燥、浓缩。残留物用硅胶柱层析纯化，二氯甲烷/乙醇(98/2)混合溶剂洗脱，得产品，为游离碱。该游离碱用乙醚稀释，然后加入计算量的 10N 盐酸的乙醇溶液，使转化为对应的盐酸盐。滤出盐酸盐，用乙醚洗并干燥。

熔点:152℃

元素分析:	C%	H%	N%	Cl%
计算值	62.63	5.97	3.32	8.40
实验值	62.49	5.95	3.18	8.47

使用对应的原料，按照实施例 1 的方法制得实施例 2 至 8 的产物。

实施例 2: 5-{2-[3-(4-氟苯甲酰甲基)吡咯烷-1-基]乙氧基}-1, 4-苯并二噁烷盐酸盐

步骤 A、B、C: 同实施例 1 中的步骤 A、B、C。

步骤 D: 用 3-(4-氟苄基甲基)吡咯烷代替 4-(4-氟苯甲酰基)哌啶、

熔点:134℃

元素分析:	C%	H%	N%	Cl%
计算值	62.63	5.97	3.32	8.40

实验值 62.64 6.06 3.16 8.52

实施例 3: 5—{2—[4—(2—氧代—(3H)—苯并咪唑—1—基)哌啶
子基]乙氧基}—1,4—苯并二噁烷盐酸盐

步骤 A、B、C: 同实施例 1 中的步骤 A、B、C。

步骤 D: 用 1—(哌啶—4—基)—2—(3H)—苯并咪唑酮代替—
4—(4—氟苯甲酰基)哌啶

熔点: 155°C

元素分析:	C%	H%	N%	Cl%
计算值	61.18	6.07	9.73	8.21
实验值	61.07	6.10	9.71	8.14

实施例 4: 5—{2—[N—丙基—N—[2—(4—氟苯甲酰氨基)乙基]
氨基]乙氧基}—1,4—苯并二噁烷盐酸盐

步骤 A、B、C: 同实施例 1 中的步骤 A、B、C。

步骤 D: 用制备 A 中描述的胺代替 4—(4—氟苯甲酰基)哌啶
熔点: 147°C

元素分析:	C%	H%	N%	Cl%
计算值	60.20	6.43	6.38	8.08
实验值	59.71	6.53	6.33	8.27

实施例 5: 5—{2—[3—(4—氟苯甲酰甲基)吡咯烷—1—基]乙氧基}
—1,4—苯并二噁烷盐酸盐, (+) 异构体

步骤 A、B、C: 同实施例 1 中的步骤 A、B、C。

步骤 D: 用按照专利 EP389, 352 中的方法制备的 3-(4-氟苯甲酰甲基)吡咯烷的(+)异构体代替 4-(4-氟苯甲酰基)哌啶。

在丙酮/乙醚(50/50)的混合溶剂中用等当量的盐酸的乙醇溶液将得到的碱转化成盐酸盐。

熔点: 120—122°C

旋光: $[\alpha]_D^{25} = +4.15^\circ (C=1\%, \text{甲醇})$

元素分析:	C%	H%	N%	Cl%
计算值	62.63	5.97	3.32	8.40
实验值	62.65	5.89	3.31	8.41

实施例 6: 5-{2-[3-(4-氟苯甲酰甲基)吡咯烷-1-基]乙氧基}-1,4-苯并二噁烷盐酸盐的(-)异构体

步骤 A、B、C: 同实施例 1 中的步骤 A、B、C

步骤 D: 用按专利 EP389, 352 的方法制备的(-)3-(4-氟苯甲酰甲基)吡咯烷代替 4-(4-氟苯甲酰基)哌啶。

按实施例 5 的方法制备盐酸盐

熔点: 120—122°C

旋光: $[\alpha]_D^{25} = -4.75^\circ (C=1\%, \text{甲醇})$

元素分析:	C%	H%	N%	Cl%
计算值	62.63	5.97	3.32	8.40
实验值	62.59	5.86	3.37	8.28

实施例 7: 5-{2-[3-(6-氟-1H-吡啶-3-基)甲基]吡咯烷-

1-基]乙氧基}-1,4-苯并二噁烷盐酸盐

步骤 A、B、C: 用实施例 1 中的步骤 A、B、C

步骤 D: 同制备 C 中描述的 3-[6-氟-1H-吡啶-3-基)甲基]吡咯烷代替 4-(4-氟苯甲酰基)哌啶。用柱层析纯化产物, 二氯甲烷/甲醇/氨水(95/5/0.5)混合溶剂洗脱, 得游离碱形式的所需产品。

元素分析:	C%	H%	N%	Cl%
计算值	61.26	5.78	9.75	7.40
实验值	61.33	6.05	9.14	7.35

实施例 8: 5-{2-[3-(6-氟-1,2-苯并异噁唑-3-基)甲基]吡咯烷-1-基]乙氧基}-1,4-苯并二噁烷盐酸盐

步骤 A、B、C: 同实施例 1 中的步骤 A、B、C

步骤 D: 用制备 B 中描述的 3-[(6-氟-1,2-苯并异噁唑-3-基)甲基]吡咯烷代替 4-(4-氟苯甲酰基)哌啶。产品用硅胶柱层析纯化, 用二氯甲烷/甲醇(97/3)混合溶剂洗脱, 得游离碱形式的所需产品。

元素分析:	C%	H%	N%
计算值	60.76	5.56	6.44
实验值	61.21	5.54	6.49

实施例 9: 5-{2-[4-(4-氟苯甲酰基)哌啶子基]乙氧基}-1,4-苯并二噁唑-2-甲酰胺盐酸盐

步骤 A: 5-羟基-1,4-苯并二噁烷-2-甲酸乙酯

往含 0.8mol 1,2,3-苯三酚的 1 升乙酸乙酯溶液中加入 2.4mol 碳酸钾, 然后滴加 2.4mol 2,3-二溴丙酸乙酯。混合物回流 15 小时。冷却后滤去沉淀, 滤渣用丙酮洗, 滤液浓缩。残留物溶于乙醚中, 乙醚层过滤之后浓缩, 得产品。

步骤 B: 5-(2-氯乙氧基)-1,4-苯并二噁烷-2-甲酰胺

350mmol 步骤 A 中制得的产品与 1.3l 28% 氨水的混合物室温搅拌 18 小时。浓缩, 残留物溶于 300ml 乙醚之中。滤出沉淀性产品并干燥。

步骤 C: 5-(2-(4-(4-氯苯甲酰基)哌啶子基)乙氧基)-1,4-苯并二噁烷-2-甲酰胺

按实施例 1 步骤 C 描述的方法由上面的步骤 B 制得的产品制备期待的产物。

步骤 D: 5-{2-[4-(4-氯苯甲酰基)哌啶子基]乙氧基}-1,4-苯并二噁烷-2-甲酰胺盐酸盐

按实施例 1 步骤 D 的方法由上面的步骤 C 制得的产物制备期待的产物。

熔点: 215°C

元素分析:	C%	H%	N%	Cl%
计算值	59.42	5.64	6.03	7.63
实验值	59.39	5.80	5.83	7.59

实施例 10: 2-羟甲基-5-[2-(N,N-二丙基氨基)乙氧基]-1,

4-苯并二噁烷草酸盐。

步骤 A: 5-(2-氯乙基)-1,4-苯并二噁烷-2-羧酸乙酯

按实施例 1 步骤 C 的方法由实施例 9 步骤 A 的化合物制备期待的产物。

步骤 B: 5-[2-(N,N-二丙基氨基乙氧基)-1,4-苯并二噁烷-2-甲酸乙酯

步骤 A 中制得的 50mmol 产物与 50ml 二丙胺的溶液于 150℃ 反应 10 小时。冷却后减压蒸去溶剂, 残留物用硅胶柱层析纯化, 二氯甲烷/乙醇/氨水(90/10/1)洗脱, 得期待的产品。

步骤 C: 2-羟甲基-5-[2-(N,N-二丙基氨基)乙氧基]-1,4-苯并二噁烷草酸盐

氮气流, 室温和搅拌下往 13.7mmol 氢化锂铝和 100ml 乙醚的悬浮液中滴加 12mmol 步骤 B 中制得的产物与 50ml 乙醚的溶液。反应混合物搅拌 1 小时后用饱和氯化铵溶液水解。分离有机层, 水洗后干燥, 浓缩, 得到游离碱型产物。产品溶于 50ml 乙醇中, 往内加入 1 当量的草酸, 搅拌 5 分钟后加入 50ml 异丙醚。滤出产品草酸盐, 并干燥。

熔点: 148℃

实施例 11: 5-[2-(2,3,4-三甲氧基苯甲酰氨基)乙氧基]-1,4-苯并二噁烷

步骤 A: 5-氟基甲氧基-1,4-苯并二噁烷

搅拌下往 0.38mol 实施例 1 步骤 B 中制得的化合物、1.14mol 碳酸钾和 500ml 丙酮 的悬浮液中滴加 0.76mol 溴乙氧与 100ml 丙酮的溶液。反应混合物搅拌 18 小时。滤出盐后滤液浓缩,得期待的产品。

步骤 B:5-(2-氨基乙氧基)-1,4-苯并二噁烷

由上步制得的产品按实施例 10 步骤 C 的方法制备期待的产品。

步骤 C: 5-[2-(2,3,4-三甲氧基苯甲酰氨基)乙氧基]-1,4-苯并二噁烷

室温、搅拌下往 4.7mmol 上步制得的产物与 20ml 二氯甲烷的溶液中滴加 10.5mmol 3,4,5-三甲氧基苯甲酰氯与 20ml 二氯甲烷的溶液,然后再滴加 10.5mmol 三乙胺与 20ml 二氯甲烷的溶液。反应混合物室温搅拌 2 小时。滤除盐,滤液用水洗,有机层干燥并蒸发至干。残留物溶入乙醚中,产品沉淀析出,用乙醇重结晶。

熔点:128℃

元素分析:	C%	H%	N%
计算值	61.69	5.95	3.60
实验值	61.26	5.89	3.70

实施例 12: 2-羟甲基-5-[2-(4-氟苯甲酰氨基)乙氧基]-1,4-苯并二噁烷

步骤 A:5-氟基甲基-1,4-苯并二噁烷-2-甲酸乙酯

由实施例9步骤A制得的化合物及溴乙氧按照实施例11步骤A的方法制备期望的产物。

步骤B:2-羟甲基-5-(2-氨基乙氧基)-1,4-苯并二噁烷

由上步制得的化合物按照实施例10步骤C的方法,用2当量的氢化锂铝制备期待的产物。

步骤C:2-羟甲基-5-[2-(4-氟苯甲酰氨基)乙氧基]-1,4-苯并二噁烷

由上步的产物及4-氟苯甲酰氯,按照实施例11步骤C的方法,制备期望的产物。

熔点:124℃

元素分析:	C%	H%	N%
计算值	62.24	5.22	4.03
实验值	62.13	5.30	3.88

实施例13:5-[2-(3,4,5-三甲氧苄基氨基)乙氧基]-1,4-苯并二噁烷盐酸盐

6.3mmol 实施例11步骤C制得的化合物、19mmol 硼氢化四丁基铵及100ml 二氯甲烷回流24小时。蒸去溶剂后反应混合物用50ml 10%的盐酸室温水解。反应混合物回流1小时。用二氯甲烷萃取之后有机层用氢氧化钠溶液洗,干燥,减压浓缩。残留物用硅胶柱层析纯化,二氯甲烷/甲醇(97/3)混合溶剂洗脱,得期待的产物,为游离碱。该游离碱溶入乙醚,与计算量的6N盐酸反应,得对应的

盐酸盐。

熔点:149℃

元素分析:	C%	H%	N%	Cl%
计算值	58.32	6.36	3.40	8.61
实验值	58.02	6.35	3.45	8.44

实施例 14:5-{3-[3-(4-氟苯甲酰甲基)吡咯烷-1-基]丙基}-1,4-苯并二噁烷盐酸盐

步骤 A:3-(2,3-二羟基苯基)丙酸乙酯

用 10%钨碳作催化剂,室温下,在甲酸中,用氢气将按照 J. *Het. Chem.* 26, 193, 1989 的方法由 2,3-二羟基苯甲醛制得的(2,3-二羟基苯基)桂皮酸甲酯氢化。

步骤 B:3-(2,3-二羟基苯基)丙醇

由上步制备的产物按实施例 10 步骤 C 的方法制备期待的产物。

步骤 C:5-(3-羟基丙基)-1,4-苯并二噁烷

由上步制备的产物,按实施例 1 步骤 A 的方法制备期待的产物。

步骤 D:5-(3-溴丙基)-1,4-苯并二噁烷

8℃, 搅拌下往 36mmol 上步制备的产物、58.4mmol 四溴化碳和 150ml 二甲基甲酰胺的溶液中分次加入 58.4mmol 三苯基膦。反应混合物在 8℃搅拌 2 小时,然后倾入到 300ml 冰水中。用乙醚萃

取,乙醚层干燥并蒸发。残留物用硅胶柱层析纯化,二氯甲烷洗脱,得期待的产物。

步骤 E: 5-{3-[3-(4-氟苯甲酰甲基)吡咯烷-1-基]丙基-1,4-苯并二恶烷盐酸盐

由上步制得的产品及 3-(4-氟苯甲酰基甲基)吡咯烷,按实施例 1 步骤 D 的方法制备期待的产品。

元素分析:	C%	H%	N%	Cl%
计算值	65.79	6.48	3.34	8.44
实验值	65.11	6.11	4.03	8.32

实施例 15: 5-{2-[4-(4-氟苯甲酰基)全氢化氮杂卓--1-基]乙氧基}-1,4-苯并二恶烷盐酸盐

5g 5-(2-氟乙氧基)-1,4-苯并二恶唑、7.8g 4-(4-氟苯甲酰基)全氢氮杂卓氢溴酸盐(见于专利 EP389,352)、1g 碘化钾、6.5 碳酸钾与 100ml 戊酮的混合物在 100℃ 搅拌 24 小时。滤去无机盐、滤液减压浓缩。残留物用硅胶柱层析纯化,二氯甲烷/甲醇/氨水(97/3/0.3)混合溶剂洗脱,得产品,为游离碱。产品在丙酮/乙醚混合溶剂中同盐酸的甲醇溶液酸化。

熔点: 106-107℃

元素分析:	C%	H%	N%	Cl%
计算值	63.37	6.24	3.21	8.13
实验值	63.01	6.13	2.98	7.94

本发明化合物的药理研究

实施例 16: 本发明化合物的受体情况

使用 M. J. Millan 等(见于 *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 268, 337—352, 1994 及 *Drug News & Perspectives*, 5, 397—406, 1992)描述的标准结合研究方法测定了这些化合物与各种受体的相互作用。本发明的化合物的受体情况列在下表中。化合物的亲和力用 pK_i 表示。

受体情况 (P K 1)

实施例	D ₁	D ₂	5-HT _{1A}	5-HT _{2A}	5-HT _{2C}	α_1
实施例 2	6.60	7.36	8.31	8.40	8.10	8.61
实施例 5	6.56	7.33	8.32	8.48	8.03	8.19
实施例 6	6.69	7.27	8.44	8.62	8.18	8.93
实施例 7	NT	7.27	8.77	7.66	7.03	NT
实施例 8	NT	6.59	8.41	7.88	7.02	NT
氮哌啶酸	7.39	8.73	5.55	7.08	5.24	8.01
氮平	6.74	6.65	6.53	7.63	8.06	8.22

NT = 未测定

实施例 17: 抗抑郁性

用两种完善的测试方法测定了本发明的化合物的抗抑郁活性, 正如 A. Y. Deutch 等(见于 *Schizophrenia Research*, 4, 121—156, 1991)和 A. A. Mengens 等(见于 *J. Pharmacol, Exp Ther.*, 260, 160—167, 1992)指出的在试验中所有的抗抑郁剂都是临床活性的: 一由多巴胺激动剂诱发的垂直化抑制作用(根据 P. Protais et al., *Psychopharmacol.*, 50, 1—6, 1976 中描述的方法), 由苯异丙胺(增加儿茶酚胺释放)诱导的运动活性(按照上面引述的 A. A. Mengens 描述的方法)。

这些测定中的一种活性反映了中肢(mesolimbic)多巴胺通道的阻断, 正如 P. C. Waldmeier 等(见于 *Eur. J. Pharmacol.*, 55, 363—373, 1979)和上面引述的 A. Y. Deutch 指出的该通道在精神分裂症中是亢进性的。本发明的化合物的这种活性与氟哌啶醇及氟氮平进行了比较。

使用阿扑吗啡测定小鼠的垂直化作用

本实验用雄性 CF(Charles River)小鼠, 平均体重 25g, 实验开始前 30 分钟皮下注射了溶剂或产品后每只小鼠放到圆形小笼中(直径 12cm, 高 14cm), 笼内装有垂直的金属杆和盖有光滑的塑料盖。T₀ 时小鼠皮下注射阿扑吗啡溶液(0.75mg/kg)或生理盐水, 然后放回圆笼子。T₁₀(10 分钟时)和 T₂₀(20 分钟时)观察大约 1 分钟

后给每只小鼠化分：

0分(四腿着地)；

1分(小鼠依赖后腿立起，前腿置垂直金属杆上)；

2分(小鼠的四条腿都抓住垂直金属杆)。

两次测定的总分代表动物的垂直水平，该结果用于统计学分析。

测定苯异丙胺诱导的运动活性

测定的前夜将雄性 Wistar 大鼠(200—220g)放到透明的聚碳酸酯笼中。用光电细胞仪(Systeme Lablinc, Coulbourn)记录运动器官的活性，光电细胞仪经介面连接到微型计算器上。每个笼中有两种横向系列光电细胞仪。从下午1:00开始，在日照时间在人造光下进行实验。在测定前的30分钟将产物或溶剂皮下注射到大鼠体内 T_0 时，大鼠腹膜内注射生理盐水或 D-苯异丙胺(2.5mg/kg)；运动活性(小运动和大运动)连续记录1小时，即从 T_0 到 T_{60} 。

两种测定的结果列入下表：

实施例	垂直化 (阿扑吗啡)		运动 (苯异丙胺)	
	D150 (mg/kg)	(95 % L.C.) (mg/kg)	D150 (mg/kg)	(95 % L.C.) (mg/kg)
实施例 2	0.28	(0.17-0.47)	2.17	(1.44-3.28)
实施例 5	0.26	(0.12-0.57)	2.80	(1.51-5.18)
实施例 6	0.25	(0.15-0.41)	1.94	(1.05-3.60)
实施例 7	0.41	(0.04-3.99)	NT	
实施例 8 (*)	= 0.63		NT	
氟哌啶醇	0.013	(0.008-0.022)	0.043	(0.03-0.06)
氟氮平	2.22	(1.70-2.90)	12.85	(9.25-17.86)

ID50 (95% C.L.) = 抑制的 1 / 2 剂量 (95% 可信限)

NT = 未测

(*) 精确值无法测定

实施例 18:大鼠倔强症

为了测定本发明的化合物产生锥体外综合症的能力,测定了这些化合物诱发倔强症的能力。该现象是激动 nigrostriatal 多巴胺能传导的结果。这些化合物的活性与氟哌啶醇及氟氮平的活性进行了比较。

方法:

雄性 wistar 大鼠(220—240g)装入笼中,实验的前夜开始禁食。

该实验是评价化合物的致僵直性能,症状是大鼠的后脚立起,同侧的前脚支撑,测定大鼠保持这种倒置位的时间,以秒计,可长达30秒钟,该法见 *P. C. Waldmeier et al., Eur. J. Pharmacol.*, 55, 363—373, 1979。

每只大鼠重复3次该实验,时间间隔为1分钟;三次实验的平均值为僵直时间,用于统计学分析。在实验前30分钟,大鼠皮下注射被测定的化合物。

诱发大鼠僵直的结果列入下表中。

有效的致僵直剂量 ED_{50} 为导致平均僵直15秒钟的剂量,即使大鼠僵直最大测定时间(30秒钟)的50%所需要的剂量。

实验例	诱发值直	
	DE50 (mg/kg)	(95 % C.L.) (mg/kg)
实验例 2	> 40.0	
实验例 5	> 40.0	
实验例 6	> 40.0	
氟派啶酸	0.156	(0.05-0.38)
氟氮平	> 40.0	

ED₅₀ (95% L.C.) = 半数有效剂量 (95 %可信限)

实施例 19: 药物组合物

制 1000 片每片中含 0.1mg 剂量的配方

实施例 2 的化合物	100mg
羟丙基纤维素	2g
小麦淀粉	10g
乳糖	100g
硬脂酸镁	3g
滑石粉	3g