

[12] 发明专利说明书

[21] ZL 专利号 90102153.9

[51]Int.Cl⁵

A61K 31 / 40

[45]授权公告日 1994 年 5 月 25 日

[24]颁证日 94.2.27

[21]申请号 90102153.9

[22]申请日 90.4.9

[30]优先权

[32]89.4.11 [33]US[31]336,409

[73]专利权人 伊莱利利公司

地址 美国印第安纳州

[72]发明人 迈克尔·爱德华·弗洛

马克·莫顿森·福尔曼

C07D209 / 90

[74]专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司

代理人 汪 洋

说明书页数:

附图页数:

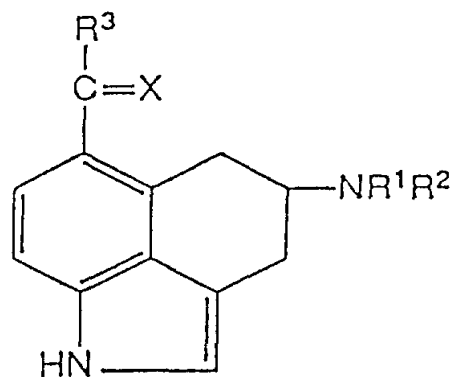
[54]发明名称 含有四氢苯并[c,d]吡啶5-羟色胺兴奋剂的组合物的制备方法

[57]摘要

本发明公开了 6-取代-4- (氨基或取代氨基) 四氢苯并 [c, d] 吡啶衍生物, 该类衍生物是 5-羟色胺兴奋剂, 可用于治疗与 5-羟色胺功能有关的各种疾病。

权 利 要 求 书

1. 一种制备药物制剂的方法, 该方法包括将有效量的式 (I) 化合物或其药学上可接受的盐与一种或数种药学上可接受的载体、稀释剂或赋形剂混合, 式 (I) 为



式中

R^1 是氢, $C_1 - C_4$ 烷基 ;

R^2 是氢, $C_1 - C_4$ 烷基 ;

R^3 是氢, $C_1 - C_3$ 烷氧基, $-NR^5R^6$, 或 $C_1 - C_3$ 烷基;

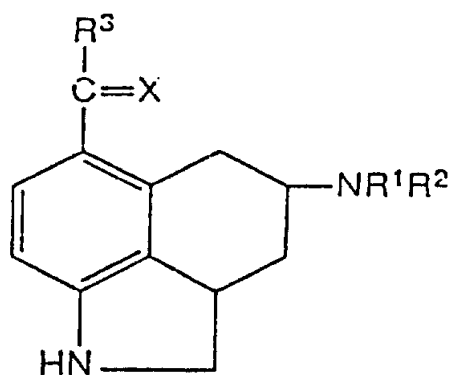
R^5 和 R^6 分别为 $C_1 - C_4$ 烷基, 或 R^5 和 R^6 中一个氢, 另一个是 $C_1 - C_4$ 烷基;

X 是 O 。

2. 权利要求 1 的方法, 其中活性成分式 (I) 化合物通过如下方法制备;

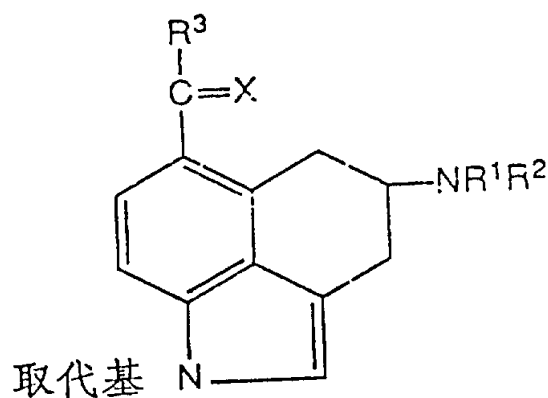
a). 将下式化合物与一种氧化剂反应。

硫



式中 R^1 , R^2 , R^3 和 X 的定义同权利要求 1, 所述氧化剂选自二氧化锰、在二甲基硫醚存在下的 N -氯琥珀酰亚胺、甲醇中的钨碳和苯亚硒酸酐

b) 将下式化合物与去保护剂反应, 使氢原子取代取代基,



式中 R^1 , R^2 , R^3 和 X 的定义同权利要求 1, 取代基是 $R^3 - \overset{\overset{X}{||}}{C} -$, 钾或 (异丙基)₃Si-。

3. 按权利要求 2 制备式 I 化合物的方法, 其中 R^1 和 R^2 均为 $C_1 - C_4$ 烷基, R^3 是 $C_1 - C_3$ 烷氧基或 $-NR^5R^6$, 其中 R^5 和 R^6 如权利要求 2 所定义。

4. 按权利要求 2 的方法制备下述化合物

(±)-4-(二正丙基氨基)-1,3,4,5-四氢苯并[c,d]吡啶-6-羧酸甲酯

(+) 4-(二正丙基氨基)-1,3,4,5-四氢苯并[c,d]吡啶-6-羧酸乙酯

(+) N-甲基-4-(二正丙基氨基)-1,3,4,5-四氢苯并[c,d]吡啶-6-羧酰胺

(+) N,N-二甲基-4-(二正丙基氨基)-1,3,4,5-四氢苯并[c,d]吡啶-6-羧酰胺

(+) 4-(二正甲氨基)-1,3,4,5-四氢苯并[c,d]吡啶-6-甲醛。

5. 按权利要求2的方法制备式(I)化合物的盐,该方法进一步包括将式(I)化合物与有机或无机酸接触,以形成式(I)化合物的盐。

6. 按权利要求2的方法制备权利要求2至5所述任一化合物的(+)异构体。

7. 按权利要求2的方法制备权利要求2至5所述任一化合物的(-)异构体。

说明书

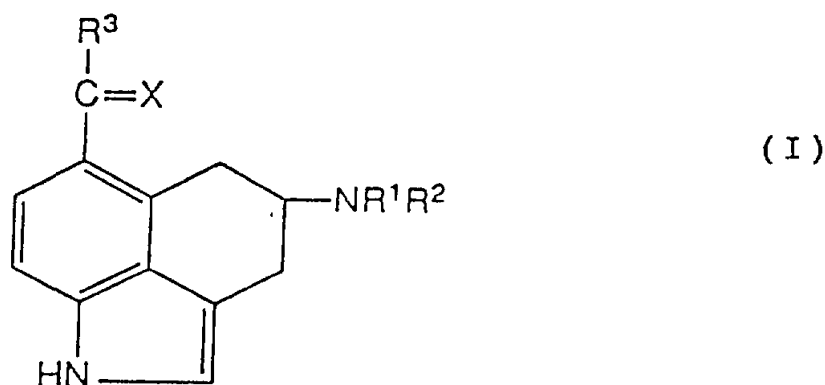
含有四氢苯并[c, d] 吡啶5-羟 色胺兴奋剂的组合物的制备方法

本发明涉及合成有机化学和药物化学领域，还涉及用作5-羟色胺兴奋剂的四氢苯并[c, d] 吡啶类化合物。

Flaugh 在1986年授予的美国专利4,576,959号中公开了一类称作5-羟色胺中枢兴奋剂的6-取代-4-二烷基氨基-1,3,4,5-四氢苯并[c, d] 吡啶化合物，并将这类化合物用于治疗抑郁症、醇中毒、肥胖症、吸烟及老年性痴呆。Leander 在1988年美国专利4,745,126号中公开了一种用4-取代-1,3,4,5-四氢苯并[c, d] 吡啶-6-羧酰胺衍生物治疗人类忧虑症的方法。

本发明公开一组新的6-取代吡啶衍生物。该类衍生物可用于治疗需要提高机体内5-羟色胺功能的病例，这些病例可包括抑制症、忧虑症、醇中毒、肥胖症、吸烟、性机能异常及老年性痴呆。

本发明提供了式(I)化合物及其药学上可接受的盐，式(I)为：



式中R¹是氢，C₁-C₄烷基，烯丙基或

R²是氢，C₁-C₄烷基或烯丙基；

R³是氢，C₁-C₄烷氧基，-NR⁵R⁶，或C₁-C₄烷硫基；

R^4 是氢, 甲基, 乙基或乙烯基;

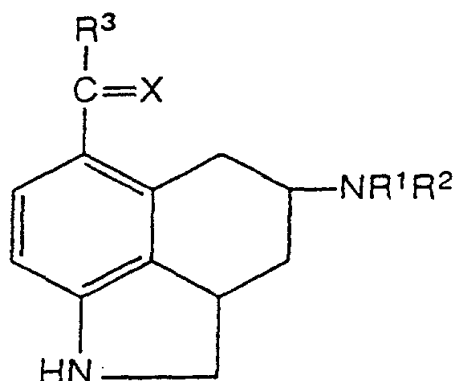
R^5 和 R^6 分别为 C_1-C_4 烷基, 用苯基取代的 C_1-C_4 烷基, 苯基, 或 R^5 和 R^6 一起形成 C_3-C_5 杂环;

X是O或S。

本发明还提供由式(I)化合物与药学上可接受的载体、稀释剂或赋形剂组成的药物制剂。

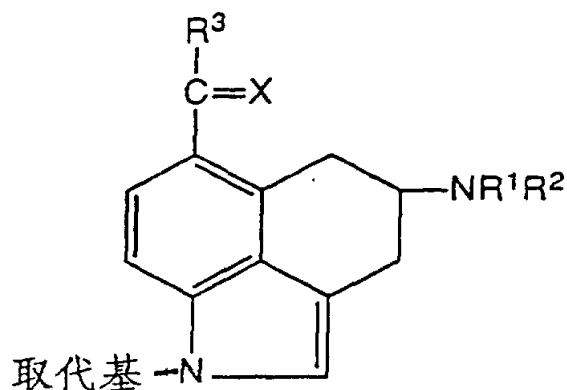
本发明还提供一种制备式(I)化合物的方法, 该方法包括:

(a) 将下式化合物与氧化剂反应,



式中 R^1 , R^2 , R^3 和X 的定义同前; 或

(b) 将下式化合物与脱保护剂反应, 使氢原子能替换掉取代基,



式中取代基为 $R^3-\overset{X}{\underset{|}{C}}-$, 钾, 三异丙基甲硅烷基, R^1 、 R^2 、 R^3 和X的定义同前。

此外，本发明的实施例还包括治疗如下文所述的需要提高机体内5-羟色胺功能病例的方法，这些方法包括将式(I)化合物或其药学上可接受盐给予需要治疗的哺乳动物。

本文采用的“C₁-C₄烷基”意指具有1至4个碳原子的直链或支链烷基，典型的C₁-C₄烷基包括甲基，乙基，正丙基，异丙基，正丁基，仲丁基等。

“C₁-C₄烷氧基”意指甲氧基(CH₃O-)，乙氧基(CH₃CH₂O-)等。

“C₁-C₄烷硫基”意指甲硫基(CH₃S-)，乙硫基(CH₃CH₂S-)等。

“苯基取代的C₁-C₄烷基”包括苯甲基，1-苯乙基等。

“C₃-C₅杂环”包括吡咯烷、哌啶、吗啉等。

虽然本发明的所有化合物可用于本文所述的各种治疗目的，但其中的某些化合物是优选化合物。优选化合物包括X为氧，R¹和R²均为C₁-C₄烷基，特别是正丙基，R³为C₁-C₃烷氧基，特别是甲氧基或乙氧基的化合物，本发明的其它优选方面见下文。

如上所述，本发明包括式(I)化合物的药学上可接受的盐。由于本发明化合物是胺类化合物，它们具有碱性，因此能与各种无机酸和有机酸反应生成药学上可接受的盐，如与盐酸、硝酸、磷酸、硫酸、氢溴酸、氢碘酸、亚磷酸等反应生成盐，以及与无毒的有机酸如脂肪族单羧酸和二羧酸、氨基酸、苯基取代的链烷酸、羟基链烷酸、羟基链烷二酸、芳酸、脂肪族和芳香族磺酸反应生成盐。这些药学上可接受的盐包括硫酸盐、焦硫酸盐、硫酸氢盐、亚硫酸盐、亚硫酸氢盐、硝酸盐、磷酸盐、磷酸氢盐、磷酸二氢盐、偏磷酸盐、焦磷酸盐、盐酸盐、溴氢酸盐、碘氢酸盐、乙酸盐、丙酸盐、辛酸盐、丙烯酸盐、甲酸盐、酒石酸盐、异丁酸盐、癸酸盐、戊酸盐、丙炔酸盐、草酸盐、丙二酸盐、丁二酸盐、辛二酸盐、癸二酸盐、富马酸盐、马来酸盐、扁桃酸盐、丁炔-1,4-二羧酸盐、己炔-1,6-二羧酸盐、马尿酸盐、苯

甲酸盐、氯代苯甲酸盐、甲基苯甲酸盐、邻苯二甲酸盐、对苯二甲酸盐、苯磺酸盐、甲苯磺酸盐、氯代苯磺酸盐、二甲苯磺酸盐、苯乙酸盐、苯丙酸盐、苯丁酸盐、柠檬酸盐、乳酸盐、 β -羟基丁酸盐、甘醇酸盐、苹果酸盐、萘-1-磺酸盐、萘-2-磺酸盐和甲磺酸盐。

本发明化合物在四氢苯并[c, d]吡啶环的 4-位碳原子上有一个不对称中心。因而，本发明化合物可以是外消旋混合物，也可以是纯的立体异构体化合物。本发明包括所有类型的上述化合物。

本发明的代表化合物列举如下：

($\pm$)-4-(二甲氨基)-1, 3, 4, 5-四氢苯并[c, d]吡啶-6-硫代羧酸 S-甲酯

($\pm$)-4-(二正丙基氨基)-1, 3, 4, 5-四氢苯并[c, d]吡啶-6-硫代羧酸 O-乙酯

($\pm$)-4-(甲基乙基氨基)-1, 3, 4, 5-四氢苯并[c, d]吡啶-6-二硫代羧酸甲酯

(+)-4-(正乙氨基)-1, 3, 4, 5-四氢苯并[c, d]吡啶-6-羧酸乙酯

(-)-4-(正丙基氨基)-1, 3, 4, 5-四氢苯并[c, d]吡啶-6-硫代羧酸 S-甲酯

($\pm$)-4-氨基-1, 3, 4, 5-四氢苯并[c, d]吡啶-6-二硫代羧酸正丙酯

(+)-4-(烯丙基氨基)-1, 3, 4, 5-四氢苯并[c, d]吡啶-6-二硫代羧酸乙酯

($\pm$)-4-(二正丙基氨基)-1, 3, 4, 5-四氢苯并[c, d]吡啶-6-硫代羧酸 S-甲酯

(-)-4-(甲氨基)-1, 3, 4, 5-四氢苯并[c, d]吡啶-6-羧酸正丙酯

(+)-4-氨基-1, 3, 4, 5-四氢苯并[c, d]吡啶-6-羧酸甲酯

($\pm$)-4-(二乙氨基)-1, 3, 4, 5-四氢苯并[c, d]吡啶-6-羧酸正丙

酯马来酸盐

(±) -4-(二甲氨基) -1, 3, 4, 5-四氢苯并[c, d] 吡啶-6-羧酸甲酯

(—) -4-(甲基异丙基氨基) -1, 3, 4, 5-四氢苯并[c, d] 吡啶-6-硫代羧酸O-甲酯

(+) -4-(二正丙基氨基) -1, 3, 4, 5-四氢苯并[c, d] 吡啶-6-甲醛

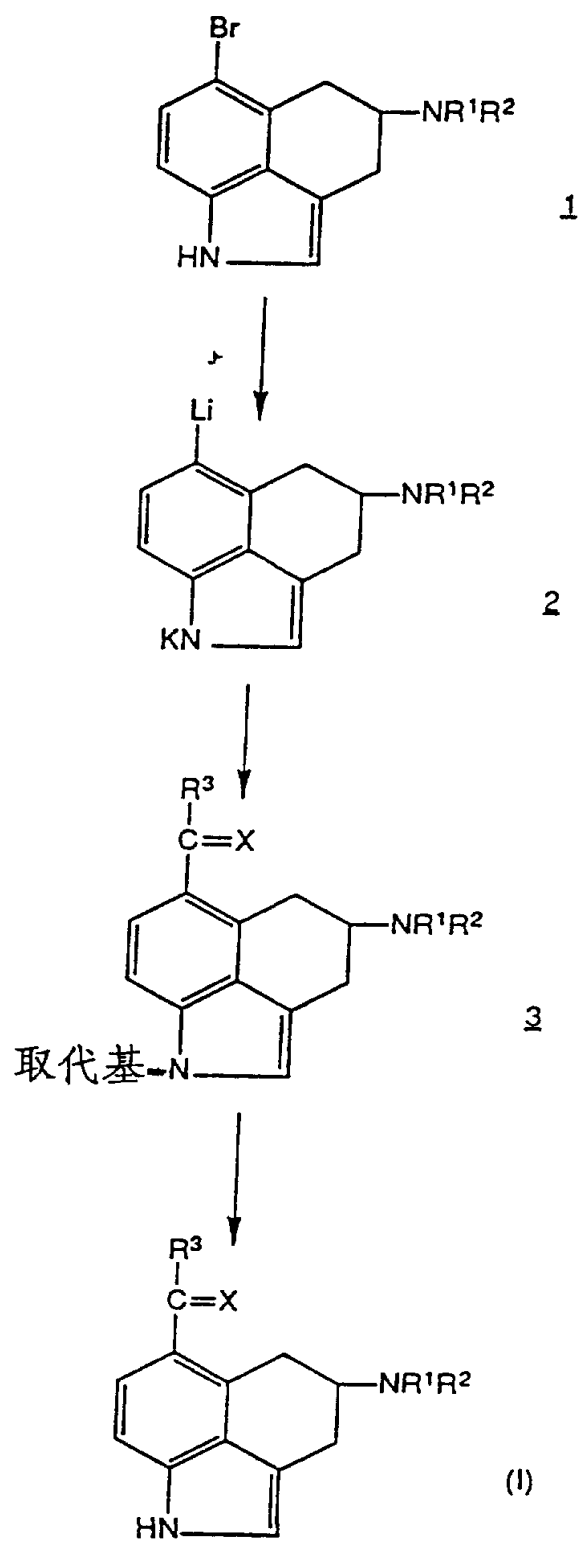
(±) -4-(乙氨基) -1, 3, 4, 5-四氢苯并[c, d] 吡啶-6-硫代羧酸S-甲酯

(±) -4-(甲基乙基氨基) -1, 3, 4, 5-四氢苯并[c, d] 吡啶-6-羧酸乙酯

(+) -4-(仲丁基氨基) -1, 3, 4, 5-四氢苯并[c, d] 吡啶-6-二硫代羧酸甲酯

本发明化合物可通过下法制备: 先将4-氨基-6-溴四氢苯并[c, d] 吡啶转变成1-钾 -6-锂取代的衍生物, 然后将后者与适宜的亲电试剂反应。由此制得的化合物需要经脱保护基反应得到本发明化合物。该反应用反应路线I 表示如下:

反应路线 I



式中 R^1 、 R^2 、 R^3 和X的定义同前。

按上述方法，将4-氨基-6-溴四氢苯并[c,d]吡啶(1)与等摩尔至稍过量的氢化钾于乙醚中混合，混合通常在冷却条件下进行，冷却温度一般为约 -20°C 至约 10°C ，最好是 0°C 。然后将该混合物冷却至约 -100°C 至约 -60°C ，最好是约 -78°C ，并与锂化试剂混合，锂化试剂的用量最好至少过量2摩尔。适宜的锂化试剂包括仲丁基锂和叔丁基锂，后者最好。在约 -100°C 至约 -20°C ，最好是在约 -60°C 至约 -40°C 反应约10分钟至约6小时，反应基本完全。

然后，使由此制得的4-氨基-6-锂四氢苯并[c,d]吡啶(2)再与适宜的亲电试剂例如 $R^3-\overset{\overset{\text{X}}{\text{C}}}{\text{C}}-\text{Y}$ （式中X的定义同前，Y是易离去基团如氰基）反应，转变成1,6-二取代-4-氨基四氢苯并[c,d]吡啶(3)。通常将化合物(2)的溶液冷却至约 -100°C 至约 -60°C ，最好是约 -80°C ，然后将其加入亲电试剂的溶液中，溶剂采用互溶剂。本反应采用的亲电试剂一般至少过量4摩尔。反应在约 -40°C 至约 10°C 持续约10分钟至约2小时基本完成。向反应混合物中加入冰水终止反应，纯化需要的化合物。用水不混溶的有机溶剂洗反应混合物，用酸提取有机相，合并水相，并调PH至碱性，用水不混溶的有机溶剂提取需要的化合物。然后将有机相浓缩，通常减压下进行。如有必要，通过标准方法进一步纯化得到的化合物(3)。

如果在上述反应中氮原子上被酰化，包括1-氨基，如化合物(3)中“取代基”所示，可按标准的脱保护方法制备式(I)化合物。脱保护反应通常在极性溶剂如醇或水中用碱如氢氧化铵或碳酸钾处理即可完成。用标准方法分离目标化合物，并用常用溶剂结晶或在固体载体如硅胶或氧化铝上经柱层析纯化目标化合物。

优选的方法是：先在吡啶环的 1—位上引入三异丙基甲硅烷基，可促进卤素—金属的交换。这一反应可按下法进行，先用碱如氢化钾处理吡啶化合物，然后用三异丙基甲硅烷基卤化物如氯化物或用三氟乙酸(triflate)三异丙基甲硅烷基酯处理。在卤素—金属交换和上述的取代反应之后，可用常用的脱甲硅基试剂如四丁基氟化铵或氟化铯除去三异丙基甲硅基(吡啶化合物3中的“取代基”)。

式(I)定义的硫代羧酸酯(式中X为S)形成另一组重要的化合物，此组化合物是本发明的又一具体实例。通过使相应的羧酸酯或硫酯硫杂化即可制备本发明的硫代羧酸酯。各种硫杂化试剂(包括五硫化磷)均可用于本反应。另一硫杂化试剂是Lawesson's试剂，该试剂是2,4-双(4-甲氧苯基)-1,3-二硫代-2,4-diphosphetane-2,4-二硫化物。该硫杂化试剂及其一般用途详见 Tetrahedron Letters, 21, 4061 (1980)。硫杂化反应最好按下法进行：将约等摩尔量的羧酸酯与硫杂化试剂在已溶的有机溶剂如甲苯或二乙烷中反应。一般在约50℃至约150℃反应约1至10小时即可完成。生成的硫代羧酸酯可用惯用方法如结晶等方法分离和纯化。

式(I)的硫代羧酸酯也可用下法制备：将上述制得的4-氨基-6-锂四氢苯并[c,d]吡啶(2)与硫代羧基试剂如二硫化碳或硫代羧基-1,1'-二咪唑反应，然后再与上述亲电试剂反应，可转变成式(I)化合物。

将Flaugh在美国专利4,576,959号中描述的6-CN衍生物水解，可制得6-位含有羧基的式(I)化合物。将6-锂取代的衍生物(2)与二氧化碳接触也能制得6-羧酸衍生物。6-羧酸衍生物可用作中间体制备本发明的某些化合物。例如，可将6-羧酸或6-硫代羧酸与试剂 R^3XH (式中 R^3 不是氢，X是氧基氮原子)和偶合试剂(如肽类合成中常用的各种偶合试剂)反应，然后分离生成的酯、酰胺、硫代酰胺或硫代酯。所用的偶合试剂的实例包括碳化二亚胺类(如N,N'-二环己基碳化二亚胺，

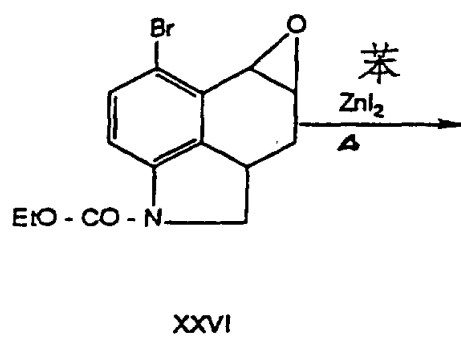
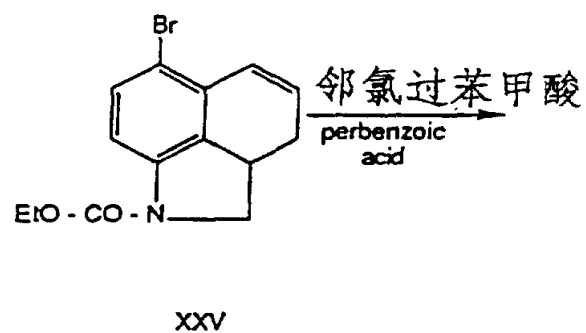
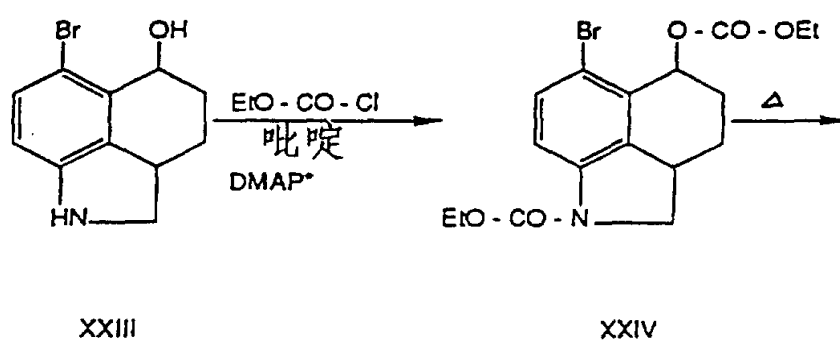
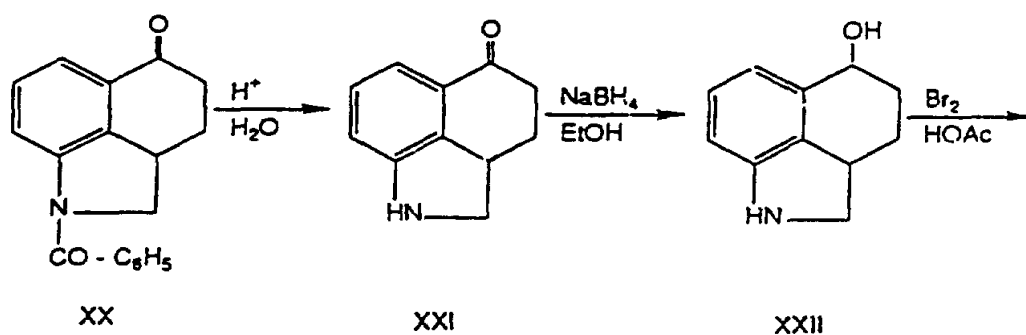
N, N' - 二异丙基碳化二亚胺或N, N' - 二乙基碳化二亚胺) , 咪唑类(如羰基二咪唑) , 及其它试剂如 N- 乙氧羰基-2- 乙氧基-1, 2-二氢喹啉 (EEDQ) 。

R³为氢的式(I) 化合物构成本发明的醛, 其制备方法是用氢化物还原剂如二异丁基氢化铝还原4- 氨基-6- 氟基四氢苯并[c, d] 吡啶, 然后按标准方法分离生成的化合物。

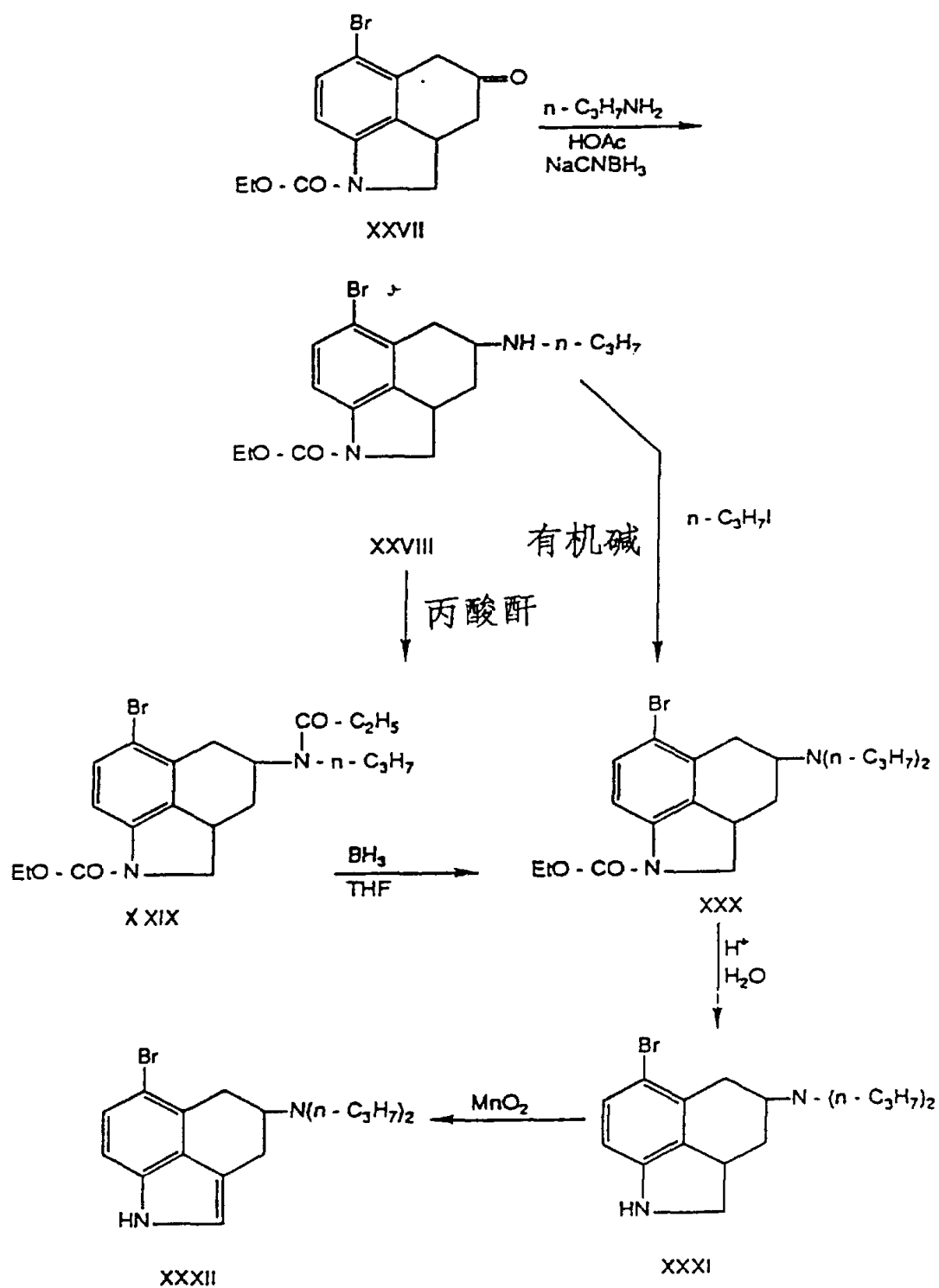
本发明的药学上可接受的盐一般用下法制备: 将本发明的胺与等摩尔或过量的酸反应, 反应物通常在互溶剂如乙醚或苯中混合, 反应约1 小时至10 天, 生成的盐从溶液中沉淀出来, 然后过滤将其分离。

用于制备本发明化合物的起始原料 4- 氨基-6- 溴(和氟基和羟基) 四氢苯并[c, d] 吡啶是已知化合物, 用现有方法很容易制得, 可采用 Fl a u g h 在美国专利4, 576, 959 号中公开的下述反应路线2 的方法。

反应路线 2



反应路线 2 (续)

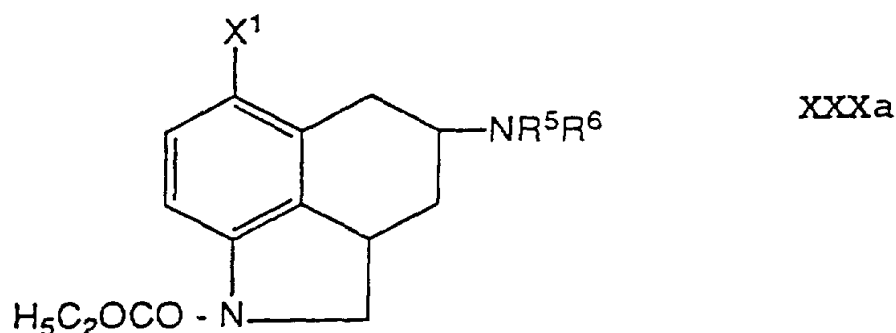


在上述反应路线中, 将 1-苯甲酰基-5-氧-1, 2, 2a, 3, 4, 5-六氢苯并[c, d] 吡啶(XX)[其制备参见 Kornfeld et al, Journal of the American Chemical Society, 78, 3887 (1965) 化合物4] 于酸中水解成5-氧-1, 2, 2a, 3, 4, 5- 六氢苯并[c, d] 吡啶(XXI)(Korfeld等报道的化合物10, R为 H)。在惰性互溶剂中用碱金属硼氢化物或氢化铝, 将5-酮基还原成5-羟基[(±)-5-羟基-1, 2, 2a, 3, 4, 5-六氢苯并[c, d] 吡啶(XXII)]。然后在乙酸中溴化产生(±)-6-溴-5-羟基衍生物(XXIII), 该化合物再与2摩尔氯甲酸乙酯反应, 得(±)-1-乙氧羰基-5-乙氧羰基氧基-6-溴-1, 2, 2a, 3, 4, 5-六氢苯并[c, d] 吡啶(XXIV)。上述两个基团的酰化在含有有机碱催化剂如二甲基氨基吡啶(DMAP)的吡啶溶液(也可用其它惰性溶剂)中很易进行。将5-乙氧羰基氧基化合物加热脱氢, 得1-乙氧羰基-6-溴-1, 2, 2a, 3-四氢苯并[c, d] 吡啶(XXV)。通常用间-氯过苯甲酸或其它过氧酸将双键环氧化, 得相应的4, 5-环氧, 1-乙氧羰基衍生物, 当将其与ZnI₂共热时, 该环氧衍生物重排, 产生4-氧衍生物(XXVII), 然后将其用正丙胺和 NaCNBH₃进行还原性胺化, 得(±)-1-乙氧羰基-4-正丙氨基-6-溴-1, 2, 2a, 3, 4, 5-六氢苯并[c, d] 吡啶(XXVIII)。用丙酸酐烷化所得仲胺, 再用 BH₃或 NaCNBH₃于三氟乙酸(TFA)中还原N-丙酰基, 得4-二正丙基化合物, 即(±)-1-乙氧羰基-4-二正丙基氨基-6-溴-1, 2, 2a, 3, 4, 5-六氢苯并[c, d] 吡啶(XXX)。此外, 仲胺(XXVIII)可用碘代正丙烷在有机碱的存在下直接烷化成化合物 XXXI。最后将 1-乙氧羰基酰胺水解得化合物 XXXI, 用 MnO₂或 N-氯代琥珀酰亚胺在二甲基硫醚和三乙胺存在下将 XXXI 氧化, 制得2, 2a-二去氢衍生物 (XXXII)。本反应的最终产物 (XXXII) 是需要的中间体(±)-4-二正丙氨基-6-溴-1, 3, 4, 5-四氢苯并[c, d] 吡啶。

将上述方法制备的6-溴衍生物与氰化亚铜或碱金属或碱土金属的

氰化物和碘化亚铜于1-甲基-2-吡咯烷酮溶液中反应，得6-氰基衍生物，将6-氰基衍生物于低级烷醇中用碱(KOH, NaOH)水解，产生(±)-4-二正丙基氨基-6-羧酰胺基-1,3,4,5-四氢苯并[c,d]吡啶。用CN取代6-溴的反应，在二氢吡啶(XXXI)和吡啶(XXXII)上均可进行。

关于4-二正丙基衍生物的制备，已说明了上述反应路线。对专业人员来讲是显而易见的：在化合物XXVIII的制备中，用C₁-C₄烷基胺如甲基或乙基胺或烯丙基胺代替正丙基胺，可制得4-甲基、乙基或烯丙基氨基衍生物。同样，可采用甲酸、乙酸、丙烯酸或丙酸酰化上述制得的仲胺(在式XXVIII中氨基是正丙基，也可以是甲基、乙基、烯丙基等)，然后将N-酰基还原成烷基或烯丙基形成下式化合物



式中X'是NO、I或Br, R⁵和R⁶分别是C₁-C₄烷基或烯丙基。值得注意的是：上述方法提供了一条制备不对称取代的C-4叔胺的简易途径。

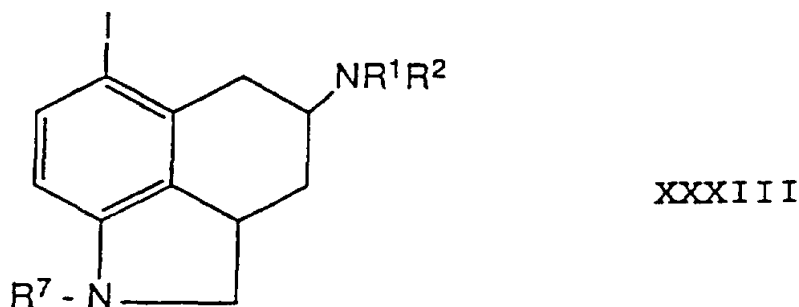
此外，用CH₃I, C₂H₅I, 碘代正丙烷等或烯丙基溴化物可直接烷化仲胺(XXVIII)(式中氨基是正丙氨基，也可能是C₁-C₄烷基氨基或烯丙基氨基)，也可得到上述的叔胺(XXXa)。

在另一反应中可制备6-碘衍生物。这一反应可采用碘和原高碘酸在酸如硫酸或三氟乙酸的存在下于溶剂如乙酸水溶液中完成。最好是将非卤代的类似XXVIII的4-氨基六氢苯并[c,d]吡啶碘化。必要时，碘代衍生物的4-氨基上可烷基化或酰基化，用常用方法可进行这些反

应。例如用适宜的卤代烷基化可将烷基引入4-氨基上(参见Morrison and Boyd, Chapter 22, Organic Chemistry, Third Edition, Allyn and Bacon, Boston, 1973) 。还可通过酰化, 随后还原制备上述的胺。这是制备非对称取代的4-氨基取代物的一种方法。可在4-氨基的烷化或酰化之前进行碘代反应。

在反应路线中, 虽然只描述了乙氧羰基作为衍生物(XXIV) 和其后面的衍生物的保护基, 但就1-氨基而言, 也可采用其它保护基如苯甲酰基, 三氟乙酰基, 三氯乙氧羰基等。

下式的碘代衍生物通过钯催化的羰基化反应可制备6-酯或6-酰胺衍生物。



这些反应包括使用钯催化剂使芳基卤化物与一氧化碳和醇或胺反应, 分别生成酯或酰胺。这些反应的参考文献是: Schoenberg and Heck, Journal of Organic Chemistry, 39 , P3325 (1974); Schoenberg, Bartoletti and Heck, Journal of Organic Chemistry, 39, P3318 (1974)。1-氮最好用保护基R⁷如苯甲酰基加以保护。这些取代基越活泼, 1-氨基保护基就越易除去。例如, 制备6-烷氧羰基衍生物时, 最好采用1-氨基保护基如 Cl₂CCH₂OCO-代替苯甲酰基。根据需要的最终产物, 当R¹和/或R²是氢时, 可用易除去的保护基如苯甲酰基来保护

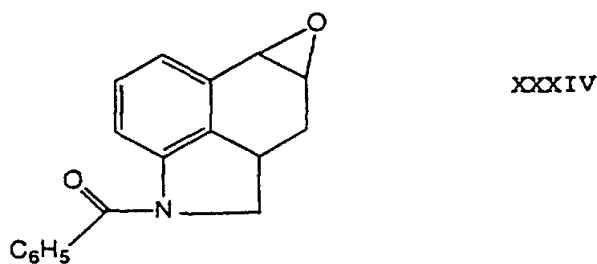
4-氨基。引入的氨基保护基包括酰基如甲酰基、乙酰基、三氟乙酰基等，引入的方法见下列文献：

T. W. Greene in Chapter 7 of Protective Groups in Organic Synthesis, John Wiley and Sons, New York, 1981; J. W. Barton in Chapter 2 of protective Groups in Organic Chemistry, J. F. W. McComie, ed., Plenum Press, New York, 1973.

当 R^1 或 R^2 是烷基或烯丙基时，最好在羰基化之前进行4-氨基的烷基化。例如，当 R^1 是氢， R^2 是异丙基和 R^3 是苯甲酰基时，可用双(三苯基膦)氯化钯作为催化剂，使XXXIII与一氧化碳和甲醇在约70℃反应，得6-甲氧羰基衍生物。

另外，还可利用Bach等在美国专利4,110,339号(1978)中描述的方法制备1-苯甲酰基-4-氨基-1,2,2a,3,4,5-六氢苯并[c,d]吡啶。6-碘代衍生物可按上述方法制备，然后根据最终要求的产物对4-氨基进行烷基化或引入保护基。该碘代衍生物也可进行上述的羰基化反应。当1-氨基的保护基是苯甲酰基时，采用丁基锂可方便地用氢取代掉6-取代的伯酰胺中1-氨基上的苯甲酰基。

在另一方法中，可将Leanna等人报道的式XXXIV的4,5-环氧化物[参见Tetrahedron Letters, 30, No. 30, P3935(1989)]转变成相应的氮丙啶，其方法是：将前者与1-苯基乙胺反应生成氨基醇，然后在二氯甲烷中与三乙胺和甲磺酰氯反应。用催化剂如钯氢解氮丙啶，得1-苯甲酰基-4-氨基-六氢苯并[c,d]吡啶。此化合物可用于制备前述的溴代或碘代衍生物。



氮丙啶的生成为制备基本纯的式 (I) 化合物对映异构体提供了一条简易的途径。可将基本纯的至少含一个手性中心的胺对映异构体如 (S)-1-苯基乙胺与环氧化物XXXIV反应, 生成氨基醇。用已知方法如层析或结晶可分离氨基醇的非对映异构体, 得基本纯的对映异构体。该氨基醇可用于制备氮丙啶, 方法如前所述。

通过用二氧化锰在二甲基硫醚存在下的N-氯琥珀酰亚胺、甲醇中的钨碳和苯亚硒酸酐 氧化(脱氢化) 上述的六氢苯并 [c, d] 吡啶, 可将其转变成相应的 1, 3, 4, 5-四氢苯并[c, d] 吡啶。当要制备伯4-氨基取代的吡啶时, 在氧化前应该用酰基保护4-氨基。

下述实施例进一步解释本发明的化合物及合成它们的方法, 而不要视为是对本发明范围的任何限制, 也不应该如此去理解。

实施例1

(±)-4-(二正丙氨基)-1, 3, 4, 5-四氢苯并[c, d] 吡啶-6-羧酸甲酯

A. (±)-1-甲氧羰基-4-(二正丙氨基)-1, 3, 4, 5-四氢苯并[c, d] 吡啶-6-羧酸甲酯的制备

将0.335g(1mmol)4-(二正丙氨基)-6-溴-1, 3, 4, 5-四氢苯并[c, d] 吡啶的乙醚(5ml)溶液于约0℃加入由0.19g(1.2mmol)氢化钾(25% (重量) 矿物油分散体) 和25ml 乙醚构成的混悬液中, 在0℃搅拌1小时, 用干冰/丙酮浴冷却至约-78℃, 将冷却至约-78℃的1.7M叔丁基锂溶液(1.5ml, 2.55mmol)用套管加入上述反应物中, 让反应温度升至约-40℃, 搅拌2小时, 当该混悬混合物冷却至-78℃, 迅速加入0.34g(4mmol)氰基甲酸甲酯的1ml乙醚溶液, 升温至约0℃, 加冰水终止反应, 用乙醚提取, 醚提取液再用1M磷酸提取, 水相用过量的NaHCO₃饱和

水溶液处理，然后用二氯甲烷提取。有机相用无水 Na_2SO_4 干燥，减压浓缩，残留物于5g硅胶上层析，先用乙酸乙酯/甲苯(1:9 V/V)洗脱，将含有产物的洗脱液合并，蒸去溶剂，得261mg(±)-1-甲氧羰基-4-(二正丙氨基)-1,3,4,5-四氢苯并[c,d]吡啶-6-乙酸甲酯。

B. 将261mg(0.64mmol)(±)-1-甲氧羰基-4-(二正丙氨基)-1,3,4,5-四氢苯并[c,d]吡啶-6-羧酸甲酯的甲醇(10ml)溶液加入由2.0g K_2CO_3 、10ml水和20ml甲醇配成的溶液中，在室温下搅拌约1小时，薄板层析表明反应液中仅存在微量的起始原料，用饱和的NaCl水溶液稀释反应混合物，用二氯甲烷提取几次，合并有机相，用NaCl水溶液洗涤，无水 Na_2SO_4 干燥，减压浓缩至干，得结晶性残留物，于甲苯/己烷中重结晶，得154g(±)-4-(二正丙氨基)-1,3,4,5-四氢苯并[c,d]吡啶-6-羧酸甲酯，mp=132°-132.5℃。

元素分析: $\text{C}_{19}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_2$

理论值: C, 72.58; H, 8.34; N, 8.91;

测定值: c, 72.83; H, 8.39; N, 8.88。

NMR(300 MHz, CDCl_3): δ 0.91 (t, 6H); 1.49 (sextet, 4H); 2.58 (sextet, 4H); 2.78 (t, 1H); 3.00 (sextet, 1H); 3.03 (t, 1H); 3.23 (mult, 1H); 3.81 (qt, 1H); 3.91(s, 3H); 6.88 (s, 1H); 7.14(d, 1H); 7.84(d, 1H); 8.02(s, 1H)。

实施例2

(±)-4-(二正丙氨基)-1,3,4,5-四氢苯并[c,d]吡啶-6-羧酸乙酯

A. (±)-1-甲氧羰基-4-(二正丙氨基)-1,3,4,5-四氢苯并[c,d]吡啶-6-羧酸乙酯的制备

将0.335g(1mmol)4-(二正丙氨基)-6-溴-1,3,4,5-四氢苯并[c,d]吡啶的乙醚(5ml)溶液于约0℃加入由0.19g(1.2mmol)氢化钾(25%

(重量)矿物油分散体)和25ml 乙醚构成的混悬液中,于0℃搅拌1小时,外部用干冰/丙酮浴冷却至约-78℃,将冷却至-78℃的1.7M叔丁基锂溶液(1.5ml, 2.55mmol)通过套管加入反应混合物中,升温至约-40℃,保温2小时。将生成的混悬混合物冷却至约-78℃,将0.4g(4mmol)氰基甲酸乙酯的乙醚(1ml)溶液加入该反应混合物中,升温至约0℃,用冰水终止反应,用乙醚提取,乙醚提取液再用1M磷酸提取,合并水相,用NaHCO₃水溶液处理水相,然后用二氯甲烷提取,该二氯甲烷提取液用无水Na₂SO₄干燥,减压浓缩,得0.44g残留物,于5g硅胶上层析,用乙酸乙酯/甲苯(1:9 V/V)为洗脱液,合并含产物的洗脱液,蒸发溶剂,得164mg目标化合物(±)-1-乙氧羰基-4-(二正丙氨基)-1,3,4,5-四氢苯并[c,d]吡啶-6-羧酸乙酯。

B. 将164mg(0.41mmol)(±)-1-乙氧羰基-4-(二正丙氨基)-1,3,4,5-四氢苯并[c,d]吡啶-6-羧酸乙酯的甲醇(10ml)溶液慢慢加入由2.0g K₂CO₃、10ml水和20ml甲醇构成的溶液中,于室温下搅拌约1小时,用NaCl水溶液稀释反应混合物,用二氯甲烷提取,合并有机相,用无水Na₂SO₄干燥,减压浓缩,将其中甲苯/己烷中重结晶,得149mg(±)-4-(二正丙氨基)-1,3,4,5-四氢苯并[c,d]-6-羧酸乙酯, mp=116.5°-117℃。

元素分析: C₂₀H₂₈N₂O₂

理论值: C, 73.14; H, 8.59; N, 8.53;

测定值: c, 72.86; H, 8.77; N, 8.54。

NMR(300 MHz, CDCl₃): δ 0.91 (t, 6H); 1.42 (t, 3H); 1.49 (sextet, 4H); 2.58 (t, 4H); 2.78 (t, 1H); 3.00 (qt, 1H); 3.03 (t, 1H); 3.23 (mult, 1H); 3.83 (qt, 1H); 4.36 (mult, 2H); 6.88(d, 1H); 7.14 (d, 1H); 7.84 (d, 1H); 8.04 (s, 1H)。

实施例3

(±)-4-(二甲氨基)-1,3,4,5-四氢苯并[c,d]吡啶-6-甲醛

将 0.9 g (3.96 mmol) (±)-4-(二甲氨基)-6-氰基-1,3,4,5-四氢苯并[c,d]吡啶混悬于 10 ml 苯中, 于室温在充氮和搅拌下滴入 8.1 ml (8.1 mmol) 1M 二异丁基氢化铝的甲苯溶液, 在约 50 °C 搅拌 6 小时, 将该反应混合物冷却至室温, 加入 1.0 ml 甲醇和 4.5 ml 甲苯的溶液使生成的沉淀溶解, 然后加 1.0 ml 水和 4.5 ml 甲醇, 将得到的混合物加入冰冷却的 0.5 M 盐酸中, 振摇, 分出水相, 再用 0.5 M 盐酸提取有机相, 用无水 Na_2SO_4 干燥, 减压浓缩得油状物, 将油色层析分离, 以乙酸乙酯/甲醇 (19:1 V/V) 为洗脱液。合并含产物的洗脱液, 蒸去溶剂, 并于乙酸乙酯/甲苯中重结晶, 得 0.5 g 标题化合物, mp = 163 °C。

元素分析: $\text{C}_{14}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}$

理论值: C, 73.66; H, 7.06; N, 12.27;

测定值: c, 73.50; H, 7.02; N, 12.17。

NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 2.48 (s, 6H); 2.86 (qt, 1H); 3.08 (m, 2H); 3.19 (m, 1H); 3.86 (br, d, 1H); 6.95 (s, 1H); 7.25 (d, 1H); 7.66 (d, 1H); 8.31 (s, 1H); 10.28 (s, 1H)。

实施例4

(±)-4-(二正丙氨基)-1,3,4,5-四氢苯并[c,d]吡啶-6-甲醛

充氮下将用庚烷洗过的 0.176 g (1.1 mmol) 氢化钾 (25% 矿物油分散体) 加入 100 ml 三颈圆底烧瓶中, 再加入 40 ml 乙醚, 冷却至约 0 °C, 滴入 0.335 g (1.0 mmol) (±)-4-(二正丙氨基)-6-溴-1,3,4,5-四氢苯并[c,d]吡啶的乙醚 (10 ml) 溶液, 约 5 分钟滴完。在约 0 °C 搅拌反应混合物 1 小时后, 于室温下搅拌 3 小时, 用干冰/丙酮浴冷却至约 -78 °C, 滴入 1.47 ml 的 1.7 M 叔丁基锂溶液, 约 10 分钟滴完, 升温至约 -50 °C 反应约 2 小时, 再冷却至约 -78 °C, 加入 0.193 ml 无水 DMF 和 10 ml 乙醚配成的溶液, 于 -78 °C 下搅拌 30 分钟, 升温至室温, 搅拌过夜, 将 50

ml 水和25ml 乙醚加入反应混合物中，用水洗两次，每次50ml 水。用无水 Na₂SO₄ 干燥有机相，过滤，减压浓缩，得0.27g 棕色油，用硅胶层析，乙酸乙酯/甲苯/三乙胺(42:42:16, V/V/V) 洗脱。合并含产物的洗脱液，蒸除溶剂，得0.19g(±)-1-(二正丙氨基)-1,3,4,5-四氢苯并[c,d]吡啶-6-甲醛(黄色油)。

NMR(300 MHz, CDCl₃): δ 0.95 (t, 6H); 1.50 (m, 4H); 2.60 (t, 4H); 3.10 (m, 4H); 3.80 (d, 1H); 7.00 (m, 3H); 8.3 (s, 1H); 10.3 (s, 1H)。

实施例5

(±)-(N-甲基)-4-(二正丙氨基)-1,3,4,5-四氢苯并[c,d]吡啶-6-羧酰胺

在约0℃将0.335g(1mmol)4-(二正丙氨基)-6-溴-1,3,4,5-四氢苯并[c,d]吡啶的乙醚(5ml)溶液加入0.20g(1.25mmol)氢化钾(24%(重量)矿物油分散体)和25ml 乙醚构成的混悬液中，于0℃搅拌1小时后用干冰/丙酮浴冷却至约-78℃，逐渐加入1.54M叔丁基锂(1.7ml, 2.62mmol)的戊烷溶液，将得到的混合物升温至约-40℃，并在此温度搅拌2小时后再冷却至约-78℃。用一双尖针将反应混合物移至另一含有干冰冷却的0.25ml(4.24mmol)异氰酸甲酯和10ml THF的烧瓶中，搅拌20分钟后加入10ml 甲醇，升温至25℃，用水处理，水层用新鲜乙醚提取，合并醚提取液，用1M磷酸提取，将水相放置20分钟，用5M NaOH液碱化至pH10，用二氯甲烷提取，蒸除溶剂得0.34g粘稠状油，于5g 硅胶镁上层析，先后用1:1 乙酸乙酯/甲苯、乙酸乙酯和含3%甲醇的乙酸乙酯洗脱，得产物，用甲苯结晶后产物重66mg(27%产率)，mp. 161.5°-163.5℃。于甲苯中重结晶后供元素分析。

元素分析: C₁₉H₂₇N₃O

理论值: C, 72.81; H, 8.68; N, 13.41;

测定值: C, 72.75; H, 8.84; N, 13.20。

NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 0.90 (t, 6H, CCH₃), 1.48 (sextet, 4H, CH₂Me), 2.56 (sextet, 4H, CH₂Et), 2.79 (t, 1H, 3 α -H), 2.93-2.08 (mult, 2H, 3 β -H & 5 α -H), 3.03 (d, 3H, NCH₃), 3.22 (mult, 1H, 4 β -H), 3.46 (qt, 1H, 5 β -H), 5.82 (br s, 1H, NHMe), 6.89 (s, 1H, 2-H), 7.12 (d, 1H, 8-H), 7.33 (d, 1H, 7-H), 7.99 (s, 1H, 1-H).

实施例6

($\pm$)-(N,N-二乙基)-4-(二正丙氨基)-1,3,4,5-四氢苯并[c,d]吡啶-6-羧酰胺

A. ($\pm$)-6-溴-1-三异丙基甲硅烷基-4-(二正丙氨基)-1,3,4,5-四氢苯并[c,d]吡啶的制备

在0℃下将2.00g(5.97mmol)6-溴-4-(二正丙氨基)-1,3,4,5-四氢苯并[c,d]吡啶的THF(2ml)溶液加入由1.25g(7.50mmol)氢化钾(24%(重量)矿物油分散体)和50ml THF组成的混悬液中,搅拌40分钟后,加入1.90ml(7.18mmol)三氟乙酸三异丙基甲硅烷基酯(triflate),再搅拌30分钟后,将反应物注入冷的NaHCO₃液中,用CH₂Cl₂提取,用NaCl溶液洗提取液,Na₂SO₄干燥,蒸去CH₂Cl₂,得褐色油,于50g硅胶上层析。先用甲苯,后用1:3EtOAc/甲苯洗脱,定量地分离柱层析的甲硅烷基化产物(微褐色油)。

B. ($\pm$)-(N,N-二乙基)-1-三异丙基甲硅烷基-4-(二正丙氨基)-1,3,4,5-四氢苯并[c,d]吡啶-6-羧酰胺的制备

将0.30g(0.65mmol)实施例6步骤A中制备的1-甲硅烷基化的化合物溶于10ml乙醚中,在-65℃搅拌下加入0.90ml(1.39mmol)1.54M叔丁基锂的戊烷溶液,于-70℃再搅拌30分钟后,迅速加入0.17ml(1.34mmol)N,N-二乙基氨基甲酰氯,升温至0℃,将反应物注入50ml冷却的NaHCO₃

液中，将产物提入乙醚中，用NaCl液洗提取液，Na₂SO₄干燥，蒸去乙醚得油状物，于5g硅酸镁上层析，先后用甲苯，1:19的EtOAc / 甲苯，及 1:3 EtOAc / 甲苯洗脱，含产物的前面馏分稍含杂质，将该不纯物(100mg)于3g硅胶上再层析一次，先用甲苯，后用 1:9的EtOAc / 甲苯洗脱，合并产物，当除去溶剂时有结晶析出得酰胺结晶0.22g(71%产率)，m. p. 84 ° - 87 °C。

C. 将0.20g (0.41mmol) 实施例6步骤B中制备的酰胺产物溶于5.0 ml THF中，于0 °C用1.0 ml 1M四丁基氯化铵的THF溶液处理，搅拌15分钟后将反应液注入含有 0.25g 酒石酸的15 ml 水中，用CH₂Cl₂ 洗涤，有机洗液用新配制的酒石酸溶液提取，合并水相，并用5N NaOH液碱化后；用CH₂Cl₂ 提取，该提取液用Na₂SO₄干燥，蒸除溶剂，残留油于3g硅胶上层析，先后用甲苯，1:19 EtOAc / 甲苯，及EtOAc洗脱，得一粘稠油，重0.13g(产率88%) 。

元素分析: C₂₂H₃₃N₃O

理论值: C, 74.33; H, 9.36; N, 11.82

测定值: C, 74.12; H, 9.32; N, 11.94。

NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 0.89 (t, 6H, CCH₃ of NPr), 1.02 (br t, 3H, CCH₃ of NEt), 1.29 (br t, 3H, CCH₃ of NEt), 1.46 (sextet, 4H, CCH₂Me), 2.53 (t, 4H, CH₂Et), 2.79 (t, 1H, 3α-H), 2.89 (mult, 1H, 3β-H), 2.97 (t, 1H, 5α-H), 2.99 (qt, 1H, 3β-H), 3.24 (mult, 3H, 4β-H & NCH₂Me), 3.63 (mult, 2H, NCH₂Me), 6.87 (s, 1H, 2-H), 7.02 (d, 1H, 8-H), 7.12 (d, 1H, 7-H), 7.96 (s, 1H, 1-H).

实施例7

(2a-R, 4-S)-1-苯甲酰基-4-(二正丙基)氨基-6-碘代 -1,2,2a, 3,4,5-六氢苯并[c,d]吡啶

将50 ml 1-苯甲酰基-4-(二正丙基)氨基-1,2,2a,3,4,5-六氢苯并[c,d]吡啶(约500 mg, 约1.4 mmol)的乙腈溶液加入100 ml 烧瓶中, 减压除去溶剂得粘稠的油。将乙酸、水和硫酸(100:20:3, 体积比)的混合物(25 ml)加入所得油中, 然后将原高碘酸(96 mg, 0.42 mmol)和碘(218 mg, 0.89 mmol)加入, 加热至70℃, 充氮下在此温度保持25分钟, 减压除去溶剂和过量的碘, 将残余物溶于50 ml 水中, 加入15 ml NaOH水溶液(5N)调pH至12左右, 使生成沉淀, 冷却至约0℃, 滤出固体, 用水洗三次(每次30 ml), 减压干燥得619 mg 棕褐色固体, 下述数据表明该固体是(2a-R, 4-S)-1-苯甲酰基-4-(二正丙基)氨基-6-碘代-1,2,2a,3,4,5-六氢苯并[c,d]吡啶

IR: (CHCl₃): 3010 (w), 2961 (m), 2934 (m), 2870 (w), 1638 (s), 1467 (s), 1453 (s), 1382 (s), 1222 (w) cm⁻¹

NMR: (¹H, ppm, CDCl₃): 7.3-7.7 (m, 7H), 4.25 (br m, 1H), 3.65 (t, 1H), 3.30 (m, 1H), 3.20 (m, 1H), 2.80 (dd, 1H), 2.45 (m, 5H), 2.15 (m, 1H), 1.25-1.60 (m, 5H), 0.90 (t, 6H)

M.S.: m/e = 448.

元素分析: (C₂₄H₂₉N₂O)

理论值 C, 59.02; H, 5.98; N, 5.73

测定值 C, 58.78; H, 6.04; N, 5.68

如上所述, 本发明化合物是5-羟色胺兴奋剂, 用于增进哺乳动物体内5-羟色胺功能。作为5-羟色胺兴奋剂, 本发明化合物与哺乳动物的5-羟色胺的作用相似。

已发现: 本发明化合物对大脑5HT_{1A}受体具有选择性亲合力, 而对

其它受体的亲合力极低。由于能选择性地阻断5HT_{1A}受体，式(I)化合物可用于治疗需要增进5-羟色胺功能的病例，而且没有低选择性化合物所引起的那些付作用。这些病例包括：忧虑症，抑郁症，代谢异常如肥胖症，醇中毒，吸烟，老年性痴呆。治疗上述疾病需要药理学有效量的式(I)化合物。

本文用的“药理学有效量”一词表示本发明化合物的一定数量，该数量能够增进5-羟色胺的功能。当然，按本发明给予的化合物的特定剂量将根据病例的具体情况而定，即包括所给的化合物，给药的途径，待治疗的具体病情，及其它考虑因素。本发明化合物可通过各种途径给药，包括口腔，直肠，皮肤吸收，皮下，静脉，肌肉或鼻等途径给药。口服时，本发明化合物用于预防的典型单一剂量是约0.01mg/kg至约20mg/kg，优选的口服剂量是约0.5至约10mg/kg，最好是约1.0至约5mg/kg，如果口服给药，每天给药的次数应大于一次，例如每8小时给药一次。如果静脉注射给药，其剂量为约1.0μg/kg至约3000μg，最好是约50μg/kg至约500μg/kg。

为了显示本发明化合物对5-羟色胺的兴奋作用，进行了几个实验。

实验之一是评价了实施例1和3化合物，以测定它们影响体内5-羟基吲哚5-羟色胺和5-羟基吲哚乙酸(5HIAA)及血清皮质甾酮的能力。按这一实验，将试验化合物的0.01 N HCl制剂以不同剂量给予重约150—200g的Wistar大鼠，60分钟后断头处死，测定全脑中的5-羟色胺，5HIAA和血清皮质甾酮的浓度，实验结果列于表I。

表 I

5-羟基吲哚和血清皮质甾酮

化合物	剂 量	5-羟色胺	5HIAA	血清皮质甾酮
	(mg/kg)	(nmol/g)	(nmol/g)	(μg/100ml)
实施例1	0.1	3.22 ± 0.14	1.98 ± 0.07*	14.9 ± 2.4*

	0.3	3.38 ± 0.13	1.89 ± 0.04 *	39.6 ± 3.5 *
	1.0	3.52 ± 0.16 *	1.80 ± 0.04 *	44.6 ± 2.6 *
实施例2	0.1	3.00 ± 0.06	2.50 ± 0.12	7.4 ± 1.4 *
	0.3	3.27 ± 0.14	2.88 ± 0.09 *	44.7 ± 1.7 *
对照组	---	3.09 ± 0.08	2.52 ± 0.08	3.8 ± 0.6

* P < 0.05

实验之二是按上述方法用低剂量评价实施例1的化合物，血清皮质甾酮未测定，结果见表II。

表 II

化合物	5-羟基吲哚, nmol / g		
	剂 量 (mg / kg)	5-羟色胺 (nmol / g)	5 HIAA (nmol / g)
实施例1	0	3.11 ± 0.04	2.42 ± 0.04
	0.01	3.21 ± 0.13	2.28 ± 0.04 *
	0.03	3.09 ± 0.07	2.17 ± 0.05 *
	0.1	3.33 ± 0.08 *	1.94 ± 0.05 *
	0.3	3.22 ± 0.07	1.65 ± 0.09 *
	1.0	3.02 ± 0.11	1.59 ± 0.05 *

* P < 0.05

还评价了实施例1化合物，以测定其对脑儿茶酚胺类和代谢产物的影响。实验方法同上，测定了多巴胺，3,4-二羟基苯乙酸(DOPAC)，高香草酸(HVA)及去甲肾上腺素的浓度(单位: nmol / g)。多巴胺和去甲肾上腺素是儿茶酚胺类，而DOPAC和HVA是多巴胺代谢产物。结果列于表III。

表 III

化合物	剂量 (mg/kg)	脑儿茶酚胺类及代谢产物 nmol / g			
		多巴胺	DOPAC	HVA	去甲肾上腺素
实施例 1	0	3.80 ± 0.08	0.49 ± 0.02	0.21 ± 0.01	2.16 ± 0.07
	0.01	3.60 ± 0.10	0.46 ± 0.02	0.19 ± 0.01	2.14 ± 0.09
	0.03	3.66 ± 0.04	0.51 ± 0.02	0.21 ± 0.01	1.99 ± 0.04
	0.1	3.80 ± 0.10	0.65 ± 0.02*	0.26 ± 0.01*	2.07 ± 0.04
	0.3	3.80 ± 0.06	0.69 ± 0.01*	0.26 ± 0.01*	1.84 ± 0.04*
	1.0	4.08 ± 0.07*	0.81 ± 0.02*	0.31 ± 0.01*	1.67 ± 0.05*

*P<.05

已知：脑中5-羟色胺的周转降低是5-羟色胺兴奋作用的另一指标。当脱羧酶抑制后，脑中5-羟基色氨酸(5HTP)堆积减少，证明了5-羟色胺周转的降低。在另一实验中，测定了实施例1化合物在脱羧酶抑制后，减少大鼠下丘脑中5HTP堆积的能力。通过皮下注射将试验化合物以不同的剂量给予大鼠。30分钟后，腹膜内注射脱羧酶抑制剂 NSD 1015 (间-羟基苄肼)，剂量为100 mg / kg。给予抑制剂30分钟后将大鼠处死，测定下丘脑中的5HTP的浓度，结果列于表IV。

表 IV
5HTP堆积

实施例1 化合物 剂量(mg / kg)	下丘脑5HTP 浓度 (nmol / g)
0	1.18 ± 0.06
0.01	1.31 ± 0.06
0.03	1.09 ± 0.05
0.1	0.80 ± 0.03 *
0.3	0.81 ± 0.04 *
1.0	0.82 ± 0.02 *

* P < 0.05

本文还评价了实施例1化合物的作用时间，根据此实验，将试验化合物以0.3 mg / kg的量溶于0.1N HCl中，给大鼠皮下注射，在注射后的不同时间将大鼠断头处死，测定5-羟色胺和5HIAA的浓度，结果见表V。

表 V
作用 时 间

化合物注射后的时间 (小时)	脑中5-羟基吲哚(nmol / g)
	5-羟色胺 5HIAA

(0.3 mg / kg S.C)

0	4.64 ± 0.16	3.64 ± 0.24
1	5.25 ± 0.15	2.34 ± 0.05 *
2	5.17 ± 0.25	2.64 ± 0.09 *
4	4.28 ± 0.10	3.14 ± 0.14
8	4.54 ± 0.14	3.39 ± 0.09
24	4.32 ± 0.19	3.59 ± 0.13

* P < 0.05

按上述评价实施例1化合物的方法评价实施例2化合物。观察了该化合物对5-羟基吲哚和血清皮质甾酮的影响, 结果见表VI。

表 VI

5-羟基吲哚和血清皮质甾酮

化合物	剂 量	5-羟色胺	5 HIAA	血清皮质甾酮
	(mg / kg)	(nmol / g)	(nmol / g)	(μg / 100 ml)
实施例2	0.1	2.66 ± 0.07	2.06 ± 0.06 *	5.5 ± 1.0
	0.3	2.81 ± 0.07	1.88 ± 0.11 *	7.2 ± 0.7 *
	1.0	3.29 ± 0.28	1.93 ± 0.12 *	40.3 ± 2.0 *
对照组	---	2.87 ± 0.09	2.47 ± 0.04	3.8 ± 0.2

* P < 0.05

上述实验的测定表明: 实施例2化合物没有引起多巴胺或高香草酸浓度明显变化, 但给予该化合物的最大剂量组都使DOPAC增加16%。在所有的三个剂量组(最低至最高剂量组), 去甲肾上腺素的浓度分别降低-15%, -23%和-27%。

在另一实验中, 将实施例2化合物以0.3 mg / kg的量在大鼠被处死前的不同时间皮下注射。然后测定下血脑的5 HIAA的浓度, 结果见表VII。

表 VII

化合物	5HTAA浓度	
	注射后的时间	下血脑5HTAA浓度
	(小时)	(nmol / g)
	(0.3 mg / kg S. C)	
实施例2	0	2.62 0.09
	1	1.81 0.07 *(-31%)
	2	1.99 0.08 *(-24%)
	4	2.32 0.17
	8	2.57 0.06
	24	2.36 0.11

本发明还测定了实施例 1 化合物与大鼠大脑中 5HTIA 受体和 Spiperone 受体键合的能力。实验的方法与Wong等人报道的方法相同, 参见 J. Neural Transmission 64, 251-269 (1985), 实验结果列于表 VIII。

表 VIII
受体键合能力 (IC₅₀ nmol)

化合物	5HTIA	Spiperone
-----	-----	-----
实施例 1	1.1	52.7
实施例 3	103	45

本发明化合物还具有治疗哺乳动物性机能异常的能力。因而, 本发明的另一实施例是将式(I) 化合物用于治疗患有性机能障碍并需要治疗的哺乳动物的性机能异常, 治疗方法包括将本发明化合物给予所述的哺乳动物。就口服给药而言, 将本发明化合物与一种或数种制药上常用的赋形剂如淀粉混合, 然后装入胶囊, 每粒胶囊含0.1-15mg活

性化合物。已发现：0.01-1000mcg/kg的剂量便可有效地改善性机能，特别是能增强雄性的性能力。口服时每天3-4次，给药剂量为每天约0.3-400mcg/kg。

下述实验显示本发明化合物影响雄性动物性行为的能力。

本实验采用Sprague-Dawley系成年雄性大鼠，从第6月令开始，至第12月令结束，每隔2周进行一次性行为评价。在实验开始的一段时间里，筛选出不同的性行为水平的雄性大鼠供药物试验。这些不同的性行为水平包括：无交配行为的雄性大鼠(Non-Maters)；在试验期间能进行交配但不能射精的雄性大鼠(Non-Ejaculators)；及试验期间能射精的雄性大鼠。在给药之前，每只雄性大鼠至少进行连续的两次赋形剂试验，观察相同的性行为，每次化合物试验后，再进行赋形剂试验。为了尽量消除给药后的行为反应(该反应也可以是交配操作中的自发改变)，可利用随后的赋形剂试验的行为反应可逆性作为尺度。于是，药物引起的有效的行为反应被人为定义为这样一种反应，即该反应或者与前面用赋形剂的对照反应相同，或者在后面的用赋形剂的试验中是可逆的。

交配试验在用红灯照射的光照周期的黑暗时间进行，将一只可交配的雌性大鼠放入便开始每一次行为实验，在30分钟后或第一次射精交配后即结束。对能够射精的大鼠而言，评价的交配操作指数是射精潜伏期，该潜伏期定义为从插入至射精时的时间间隔。

对每只雄性大鼠给予含赋形剂的水溶液或给予含实施例2化合物(±)-4-(二正丙基氨基)-1,3,4,5-四氢苯并[c,d]吡啶-6-羧酸乙酯和相同赋形剂的水溶液。赋形剂由1mM乙酸和1mM维生素C组成。

实验结果列于表IX。表中的“N”表示实验动物数。提供的数据为平均数，进行实验的特殊说明见表头。

表 IX

实施例2 化合物对雄性大鼠性行为的影响

皮下给药

	射 精 大 鼠 (射精潜伏期)	非射精大鼠 (%射精)
对 照	753.6 ± 108.7	0.0(0/12)
10.0 mcg / kg	591.7 ± 50.7	58.3(7/12)
百分变化率	-15.2 ± 7.1	
	N=9	
对 照	772.1 ± 85.8	0.0(0/10)
100.0 mcg / kg	415.1 ± 57.9 *	60.0(6/10)
百分变化率	-43.9 ± 9.4	
	N=12	

注：1. 星号表示在统计学上具有显著性变化；

2. 对照值是从给赋形剂前2周的相同大鼠中获得的；

3. 所有的注射是在实验开始前30分钟进行的；

4. 射精潜伏期数值的单位是秒。

在给药前，最好将本发明化合物制备成制剂。因此，本发明的另一实例是含有本发明化合物及药学上可接受的载体、稀释剂或赋形剂的药物制剂。

用公知的和易得的成分，通过已知的方法可制备本发明的药物制剂。在制备本发明组合物时，通常将活性成分与载体混合，或用载体稀释，或者将其装入载体内，该载体可以是胶囊、香囊、纸或其它包容体。当载体用作稀释剂时，它可以是固体、半固体或液体物质作为活性物质的载体、赋形剂或介质。因此，组合物可以是片剂、丸剂、

粉剂、锭剂、香囊剂、扁囊剂、酏剂、混悬液、乳化液、溶液、糖浆、气雾剂(为固体或溶于液体介质中) , 含多至 10 %(重量) 活性成分的软膏, 软的和硬的明胶胶囊, 栓剂, 灭菌注射液和灭菌包装的粉剂。

适宜的载体、赋形剂和稀释剂的实例包括: 乳糖、右旋糖、蔗糖、山梨糖醇、甘露糖醇, 淀粉, 阿拉伯胶, 磷酸钙, 藻酸盐, 黄蓍胶, 明胶, 硅酸钙, 微晶纤维素, 聚乙烯吡咯烷酮, 纤维素, 水, 糖浆, 甲基纤维素, 羟基苯甲酸甲酯和丙酯, 滑石粉, 硬脂酸镁和矿物油。制剂还包括润滑剂, 湿润剂, 乳化剂和混悬剂, 防腐剂, 甜味剂或芳香剂。本发明组合物用本专业熟知的方法可以制备成制剂, 以便给予病人后能快释, 恒释或缓释活性成分。

本发明组合物最好制备成单元剂量形式, 每单元剂量含有约5—500 mg 活性成分, 更好的是含有约1-10 mg 活性成分。“单元剂量形式”一词指的是物理上的独立单位, 该单位作为单一剂量适合人类和其它动物使用, 每一单元剂量含有预定量的能产生治疗作用的活性物质及制药上适宜的载体。

下面的制剂实例只是解释本发明, 而不是对本发明范围的限制。

制剂1

用下述成分制备硬明胶胶囊:

化 合 物	数量(mg / 每粒胶囊)
(±) - 4 - (二正丙氨基) - 1, 3, 4, 5 - 四	
氢苯并[c, d] 吡啶- 6 - 羧酸甲酯	25
干淀粉	425
硬脂酸镁	10
共 计	460 mg

将上述成分混合, 并以460 mg 的量填入硬明胶胶囊。

制剂2

用下列成分制备片剂:

化 合 物	数量(mg / 片)
(±)-4-(二正丙氨基)-1,3,4,5-四	
氢苯并[c,d]吡啶-6-羧酸乙酯	25
微晶纤维素	625
烤干的二氧化硅	10
硬脂酸	5
共 计	665 mg

将上述成分混合,并压成片,每片重665 mg。

制剂3

用下述成分制备气雾剂溶液:

化 合 物	数量(%)
(±)-4-(二甲氨基)-1,3,4,5-四	
氢苯并[c,d]吡啶-6-甲醛	0.25
乙醇	29.75
推进剂22(氯代二氟甲烷)	70.00
总 计	100.00

将活性化合物与乙醇混合,将该混合物加入部分推进剂21中,冷却至-30℃,移至填充装置中,将需要的量填充入不锈钢容器中,并用余下的推进剂稀释,容器上装上阀门装置。

制剂4

用下述成分制成每片含60 mg 活性成分的片剂:

化 合 物	数量(mg / 片)
(±)-4-(二正丙氨基)-1,3,4,5-四	
氢苯并[c,d]吡啶-6-羧酸甲酯	60 mg
淀粉	45 mg

微晶纤维素	35 mg
聚乙烯吡咯烷酮(10%水溶液)	4 mg
羧甲基淀粉钠	4.5 mg
硬脂酸镁	0.5 mg
滑石粉	1 mg
共 计	150 mg

将活性成分，淀粉和纤维素过美国45目筛，充分混合，再将聚乙烯吡咯烷酮溶液混入，然后过美国14目筛，得到的颗粒于50—60℃干燥，并过美国18目筛。将羧甲基淀粉钠，硬脂酸镁和滑石粉过美国60目筛后加入上述的颗粒中，混匀，于压片机上压成片，每片重150mg。

制剂5

用下列成分制备含80mg药物的胶囊：

(±)-4-(正丙氨基)-1,3,4,5-四	
氢苯并[c,d]吡啶-6-羧酸乙酯	80 mg
淀粉	59 mg
微晶纤维素	59 mg
硬脂酸镁	2 mg
总 计	200 mg

将活性成分，纤维素，淀粉和硬脂酸镁混匀，过美国45目筛，以200mg 的量填入硬明胶胶囊中。这种口服制剂非常适合于接受治疗的抑郁病人。

制剂6

用下述成分制备栓剂，每栓含225mg活性成分：

(±)-4-(甲基乙基氨基)-1,3,4,5-四	
氢苯并[c,d]吡啶-6-羧酸正丙酯盐酸	25 mg
饱和脂肪甘油酯	2000 mg

总 计

2025 mg

将活性成分过美国45目筛，并混入饱和脂肪酸甘油酯中，用小火加热熔化，然后将混合物注入名义容量为2g的栓模具中，冷却。

制剂7

用下列成分制备混悬液，每5ml含50mg药物：

(±)-4-(二正丙氨基)-1,3,4,5-四

氢苯并[c,d]吡啶-6-羧酸甲酯琥珀酸盐 5 mg

羧甲基纤维素钠 95 mg

糖浆 1.25 ml

苯甲酸溶液 0.10 ml

芳香剂 适量

着色剂 适量

蒸馏水 加至 5 ml

将药物过美国45目筛，并与羧甲基纤维素钠和糖浆混合成均匀的膏状。用部分水稀释苯甲酸溶液，芳香剂和着色剂，然后加入上述膏中，搅匀，加入足量的水，达到要求的体积。

制剂8

用下述成分制备静脉注射制剂：

(—)-4-(二正丙氨基)-1,3,4,5-四

氢苯并[c,d]吡啶-6-羧酸甲酯 10 mg

等渗盐水 1000 ml

将上述成分的溶液以每分钟1ml的速率静脉注射给患抑郁症的病人。