

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl.



[12] 发明专利申请公开说明书

[21] 申请号 200510131097.0

C07D 295/027 (2006.01)
C07D 295/104 (2006.01)
C07D 403/02 (2006.01)
A61K 31/495 (2006.01)
A61K 31/496 (2006.01)
A61P 25/00 (2006.01)

[43] 公开日 2006年7月19日

[11] 公开号 CN 1803784A

[22] 申请日 2000.12.22

[21] 申请号 200510131097.0

分案原申请号 00819145.X

[30] 优先权

[32] 1999.12.30 [33] DK [31] PA199901887

[71] 申请人 H. 隆德贝克有限公司

地址 丹麦哥本哈根

[72] 发明人 B·邦-安德森 J·凯勒

J·费尔丁

[74] 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司

代理人 王景朝

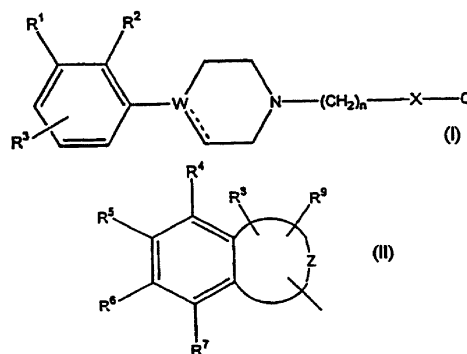
权利要求书 3 页 说明书 34 页

[54] 发明名称

4-苯基-1-哌嗪基、-哌啶基和-四氢吡啶基衍生物

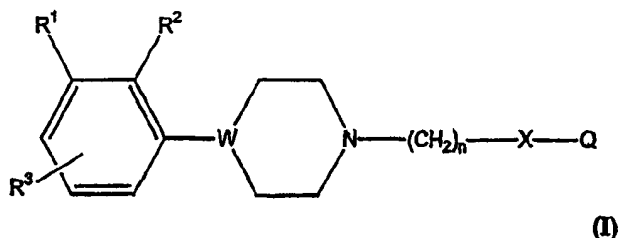
[57] 摘要

本发明涉及式(I)的取代的4-苯基-1-哌嗪基衍生物及其任何对映异构体和酸加成盐,其中W是C、CH或N,由W出发的虚线在W是C时表示一个键,在W是N或CH时表示无键;R¹和R²各自独立地选自氢和卤素,条件是,R¹和R²中至少一个是卤原子;X是CH₂、O、S、CO、CS、SO或SO₂;Q是式(II)基团,条件是,当基团Q是通过N原子连接时,X不是O或S。这些化合物对于D₄受体有高亲合性。



1. 式 I 的卤代 4-苯基-1-哌嗪基衍生物及其对映异构体和酸加成盐:

5



其中, W 是 N;

10

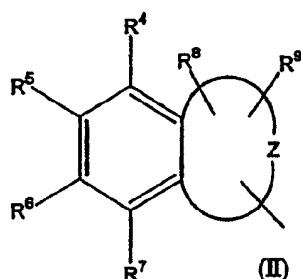
R^1 和 R^2 是卤素;

R^3 是氢;

n 是 2、3、4 或 5;

X 是 CH_2 、S 或 CO; 和

15 Q 是选自 3-吡啶基、1-二氢化茛基、2-氧代-1, 2, 3, 4-四氢喹啉基或 1, 2, 3, 4-四氢异喹啉基的下式基团



R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 和 R^9 独立地选自氢和卤素;

条件是, 当基团 Q 是通过 N 原子连接时, X 不是 S.

20

2. 权利要求 1 的化合物, 其中 R^1 和 R^2 都是氯。

3. 权利要求 1-2 任一项的化合物, 其中 X 是 CO 或 CH_2 。

4. 权利要求 1-3 任一项的化合物, 其中 Q 是任选被取代的 3-吡啶基。

25 5. 权利要求 1-3 任一项的化合物, 其中 Q 是任选被取代的 1-二氢化茛基。

6. 权利要求 1-3 任一项的化合物, 其中 Q 是任选被取代的 2-氧代-1, 2, 3, 4-四氢喹啉基。

7. 权利要求 1-3 任一项的化合物, 其中 Q 是任选被取代的 1, 2, 3, 4-四氢异喹啉基。

5 8. 权利要求 1 的化合物, 该化合物是:

1-(2, 3-二氯苯基)-4-[4-(二氢化茛-1-基)丁基]哌嗪,

6-氯-3-[2-[4-(2, 3-二氯苯基)哌嗪-1-基]乙硫基]-1H-吡啶,

3-[3-[4-(2, 3-二氯苯基)哌嗪-1-基]丙基]-1H-吡啶,

3-[4-[4-(2, 3-二氯苯基)哌嗪-1-基]丁基]-1H-吡啶,

10 3-[3-[4-(2, 3-二氯苯基)哌嗪-1-基]丙基]-5-氟-1H-吡啶,

3-[4-[4-(2, 3-二氯苯基)哌嗪-1-基]丁基]-5-氟-1H-吡啶,

6-氯-3-[3-[4-(2, 3-二氯苯基)哌嗪-1-基]丙基]-1H-吡啶,

1-[4-[4-(2, 3-二氯苯基)哌嗪-1-基]丁基]-3, 4-二氢喹啉-2(1H)-酮,

15 3-[4-(2, 3-二氯苯基)哌嗪-1-基]-1-(3, 4-二氢-1H-异喹啉-2-基)丙-1-酮,

4-[4-(2, 3-二氯苯基)哌嗪-1-基]-1-(3, 4-二氢-1H-异喹啉-2-基)丁-1-酮, 或

5-[4-(2, 3-二氯苯基)哌嗪-1-基]-1-(3, 4-二氢-1H-异喹啉-2-基)戊-1-酮,

20 或其酸加成盐。

9. 权利要求 8 的化合物, 该化合物是:

1-(2, 3-二氯苯基)-4-[4-(二氢化茛-1-基)丁基]哌嗪, 草酸盐;

25 6-氯-3-[2-[4-(2, 3-二氯苯基)哌嗪-1-基]乙硫基]-1H-吡啶, 草酸盐;

3-[3-[4-(2, 3-二氯苯基)哌嗪-1-基]丙基]-1H-吡啶, 盐酸盐; 或

3-[4-[4-(2, 3-二氯苯基)哌嗪-1-基]丁基]-1H-吡啶, 盐酸盐。

30 10. 一种药物组合物, 其特征在于, 它含有治疗有效量的权利要求 1-9 中任一项的化合物, 以及一或多种可药用的载体或稀释剂。

11. 权利要求 1-9 中任一项的化合物在制备用于治疗精神病的药物中的应用, 所述病症包括精神分裂症的阳性和阴性症状, 情感性精

神疾患及由于用 L-多巴治疗引起的运动障碍。

12. 权利要求 11 的用途，其中所述精神疾患是一般性焦虑、恐慌症和强迫行为与观念症，抑郁，攻击行为。

4-苯基-1-哌嗪基、-哌啶基和-四氢吡啶基衍生物

5 本申请是申请日为2000年12月22日、发明名称为“4-苯基-1-哌嗪基、-哌啶基和-四氢吡啶基衍生物”的PCT/DK00/00728的发明专利申请的分案申请，原申请的中国专利申请号为00819145.X。

技术领域

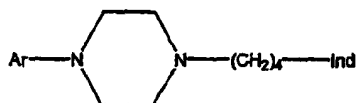
10 本发明涉及一类新颖的、对多巴胺 D₄受体和 D₃受体有亲合性的卤素取代的4-苯基-1-哌嗪基、-哌啶基和-四氢吡啶基衍生物。本发明化合物被认为可用于治疗某些精神和神经障碍，包括精神病。

背景技术

美国专利 3,188,313 涉及某些 1-(1-, 2-和 3-吲哚基烷基)哌嗪，据称它们具有 CNS 抑制剂和镇静作用。

15 与本发明化合物有关的据称与多巴胺和/或 5-羟色胺体系相互作用的其它化合物，是工艺上已知的。

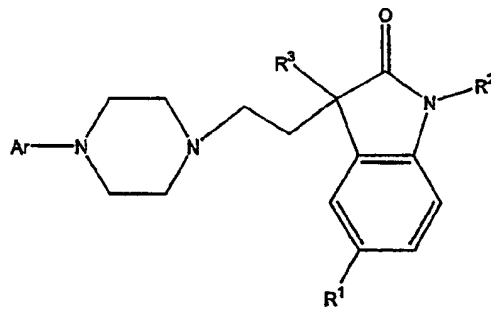
例如，EP-B1-496222 公开了下式化合物



20 其中 Ar 是苯基，它可以被卤素、烷基、氰基、羟基等取代，Ind 是 3-吲哚基，它可以被氰基、氨基羰基和氨基羰基氨基取代。EP-B1-496222 中公开的化合物据说是 5-羟色胺拮抗剂和激动剂。还提到这些化合物对于纹状体中多巴胺的累积和 5-HTP 在神经核缝中的累积起作用。据说这些化合物可用来作为抗焦虑剂、抗抑郁剂、安定神经剂和抗高血压剂。

25 WO 99/09025 公开了一些 2-(4-芳基哌嗪-1-基)甲基-1H-吲哚衍生物。据称这些化合物是多巴胺 D₄受体激动剂。另外，WO 94/24105 涉及 2-(2-(4-芳基哌嗪-1-基)乙基)-1H-吲哚衍生物，据说它们对于多巴胺 D₄受体亚型具有选择性亲合力。

EP-B1-354 094 涉及下式的某些羟吲哚



其中 R^1 是氢、卤素或烷基， R^2 是氢或烷基， R^3 是氢、烷基或 *S*-烷基， Ar 可以是氯苯基和其它取代的芳基。这些化合物与 $5-HT_{1A}$ 受体结合，
 5 据说是该受体的激动剂、部分激动剂或拮抗剂。这些化合物中的一些据说对 $5-HT_2$ 受体有活性。

WO 98/08816 也提到了羟吲哚，称它们为精神病药物，该申请中包括了显示该化合物中的一些对 D_4 受体具有活性的数据。

Pharmazie, 1997, 52, 423-428 描述了二氢吲哚-2-(1H)-酮、
 10 喹啉-2(1H)-酮和异喹啉-1(2H)-酮的 *N*-[3-(4-芳基-1-哌嗪基)烷基]衍生物及其在 $5-HT_{1A}$ 和 $5-HT_{2A}$ 受体处的受体亲合性。化合物 1-(3-(4-苯基-1-哌嗪基)丙基)二氢吲哚-2(1H)-酮被称作是具有弱的 $5-HT_{1A}$ 激动剂性质的 $5-HT_{2A}$ 拮抗剂。该化合物被提议作为可能的抗抑郁剂和/或抗焦虑剂。

15 Subramanian 在 Heterocyclic Communications 1999, 5, 63-68 中描述了一些哌嗪基吲哚基丙酮，据称它们对多巴胺 D_1/D_2 受体有拮抗作用。

另外，Böttcher 等在 J. Med. Chem. 1992, 35, 4020-4026 中描述了具有多巴胺能活性的某些 3-(1, 2, 3, 6-四氢-1-吡啶基烷基)吲哚。

20 最后，Pol. J. Pharmacol. Pharm. 1984, 36, 697-703 描述了具有 5-羟色胺阻滞性质的化合物 1-(3-(4-(3-氯苯基)-1-哌嗪基)丙基)二氢化茛。

多巴胺 D_4 受体属于多巴胺 D_2 受体亚族，它被认为对安定神经药物的抗神经病作用负责。主要通过 D_2 受体的拮抗作用发挥作用的安定神经药物的副作用，已知是由于脑的纹状体区域中 D_2 受体拮抗作用造成的。
 25 但是，多巴胺 D_4 受体主要位于脑中非纹状体区，说明多巴胺 D_4

受体的拮抗剂将不会有锥体外副作用。这由抗精神病药氯氮平得到说明，它对 D₄ 受体的亲合性比 D₂ 受体高，不存在锥体外副作用（Van Tol 等, *Nature*, 1991, 350, 610; Hadley, *Medicinal Research Reviews* 1996, 16, 507-526 和 Sanner, *Exp. Opin. Ther. Patents* 5 1998, 8, 383-393）。

一些被设想是选择性的 D₄ 受体拮抗剂的 D₄ 配体（L-745,879 和 U-101,958）显示出具有抗精神病的潜力（Mansbach 等, *Psychopharmacology*, 1998, 135, 194-200）。然而，近来有报道说，这些化合物在各种体外效力试验中是部分的 D₄ 受体激动剂（Gazi 等, *Br. J. Pharmacol.* 1998, 124, 889-896 和 Gazi 等, *Br. J. Pharmacol.* 10 1999, 128, 613-620）。另外，作为一种有效的抗精神病药物的氯氮平显示出是一种沉默拮抗剂（Gazi 等, *Br. J. Pharmacol.* 1999, 128, 613-620）。

因此，作为部分 D₄ 受体激动剂或拮抗剂的 D₄ 配体可能对精神病产生有利作用。 15

多巴胺 D₄ 拮抗剂还可能用于治疗认知缺陷（Jentsch 等, *Psychopharmacology* 1999, 142, 78-84）。

还曾指出，多巴胺 D₄ 拮抗剂可用于减少由于用 L-多巴治疗帕金森病而产生的运动障碍（Tahar 等, *Eur. J. Pharmacol.* 2000, 399, 20 183-186）。

多巴胺 D₃ 受体也属于多巴胺 D₂ 受体亚族，它们优选位于脑的边缘区（Sokoloff 等, *Nature* 1990, 347, 146-151），如听神经核，该处多巴胺受体阻断与抗精神病活性有关（Willner, *Int. Clinical Psychopharmacology* 1997, 12, 297-308）。另外，还曾报道，精神分裂症者脑的边缘区中 D₃ 受体含量升高（Gurevich 等, 25 *Arch. Gen. Psychiatry* 1997, 54, 225-32）。因此，D₃ 受体拮抗剂可能提供有效的精神病疗法，它主要通过阻断 D₂ 受体发挥作用，没有常用的精神病药物的锥体外副作用（Shafet 等, *Psychopharmacology* 1998, 135, 1-16; Schwartz 等, *Brain Research Reviews* 2000, 31, 277-287）。 30

另外，D₃ 受体阻断造成前额皮质的轻微激发（Merchant 等, *Cerebral Cortex* 1996, 6, 561-570），这可能对于和精神分裂症

有关的阴性症状和认知缺陷有利。此外，多巴胺 D₃拮抗剂可以逆转 D₂拮抗剂诱发的 EPS (Millan 等, Eur. J. Pharmacol. 1997, 321, R7-R9), 不会造成催乳激素的变化 (Reavill 等, J. Pharmacol. Exp. Ther. 2000, 294, 1154-1165)。因此, 抗精神病药物的 D₃拮抗剂性质会
5 减少阴性症状和认知缺陷, 而且就 EPS 和激素变化而言, 其副作用情况改善。

多巴胺 D₃激动剂还被认为适合于治疗精神分裂症 (Wustow 等, Current Pharmaceutical Design 1997, 3, 391-404)。

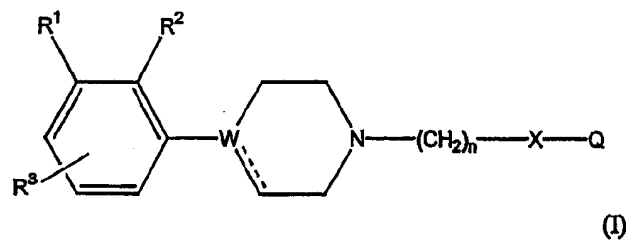
根据本发明, 提供了一类新颖的多巴胺 D₄受体配体。本发明的大多数化合物还对多巴胺 D₃受体有高亲合性, 而且如上所述, 抗精神病药物的多巴胺 D₃拮抗剂性质可以减少精神分裂症的阴性症状和认知缺陷, 并且副作用的情况改善。

再者, 一些本发明化合物的另一优点是对于肾上腺素能 α-1-受体只有很弱的作用, 这意味着引起体位性低血压的倾向很低。

15

发明概要

因此, 本发明涉及式 I 的新颖化合物及其任何对映异构体和酸加成盐:



20

其中, W 是 C、CH 或 N, 由 W 出发的虚线在 W 是 C 时代表一个键, 在 W 为 CH 或 N 时表示无键;

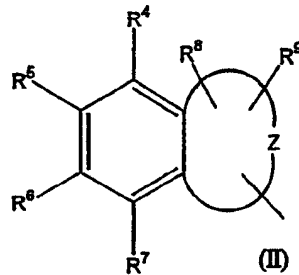
R¹ 和 R² 各自独立地选自氢和卤素, 条件是, R¹ 和 R² 中至少一个是卤原子;

25 R³ 是选自氢、卤素、C₁₋₆烷基、C₂₋₆链烯基、C₂₋₆炔基、三氟甲基、C₁₋₆烷氧基、芳氧基、芳基烷氧基、羟基、氨基、C₁₋₆烷基氨基、二(C₁₋₆烷基)氨基、硝基和氰基;

n 是 2、3、4 或 5;

X 是 CH_2 、 O 、 S 、 CO 、 CS 、 SO 或 SO_2 ;

Q 是下式基团



5

其中 Z 是有 3-4 个链成员的链，其中的链成员是选自 C 、 CH 、 CH_2 、 CO 、 N 和 NH ，条件是，只有一个链成员可以是 N 或 NH ，该链 Z 可任选地含一或二个双键；

R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 和 R^9 独立地选自氢、卤素、三氟甲基、硝基、
10 氰基、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 链烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷硫基、 C_{1-6} 烷基磺酰基、羟基、羟基- C_{1-6} 烷基、氨基、 C_{1-6} 烷基氨基、二(C_{1-6} 烷基)氨基、酰基、氨基羰基、 C_{1-6} 烷基氨基羰基和二(C_{1-6} 烷基)氨基羰基；

条件是，当基团 Q 是通过 N 原子连接时， X 不是 O 或 S 。

15 根据本发明的优选实施方案， R^1 和 R^2 都是卤素，特别是氯。

在本发明的另一实施方案中， R^1 和 R^2 中一个是卤素，另一个是氢。特别是，本发明涉及其中 R^2 是卤素、 R^1 是氢的化合物。

如果 R^2 是氢和 R^1 是氯，则 Q 优选是选自二氢吡啶基、1, 2, 3, 4-四氢异喹啉基、1, 2, 3, 4-四氢喹啉基或 1-二氢化茚基。

20 在本发明的一项具体实施方案中，当 R^2 是氢和 R^1 是卤素时， R^1 不是氯。

在本发明的另一实施方案中， R^1 和 R^2 独立地选自氢和氯。

在本发明的另一具体实施方案中， W 是 N 。

在本发明的一项优选实施方案中， X 是 CO 或 CH_2 。

25 在本发明的又一实施方案中， Z 是有 3-4 个链成员的链，其中链成员是选自 C 、 CH 、 CH_2 、 N 和 NH ，条件是，只有一个链成员可以是 N

或 NH。

Q 可以优选地选自任意取代的 1-二氢吲哚基、3-吲哚基、1-二氢化茛基、2-氧代-1, 2, 3, 4-四氢喹啉基和 1, 2, 3, 4-四氢异喹啉基。

特别是, Q 是未被取代的或者被卤素取代。

5 R^3 优选是氢或卤素, 如果 R^3 是卤素, 它优选连接在苯环的对位上。

已发现本发明化合物对于多巴胺 D_4 受体和多巴胺 D_3 受体有高亲合性, 在某些情形以很弱的作用在肾上腺素能 α -1-受体处结合。

因此, 本发明化合物被认为可用于治疗精神病, 包括精神分裂症的阳性和阴性症状。

10 另外, 一些化合物的另一优点是在肾上腺素能 α -1-受体处只有很弱的作用, 这意味着造成体位性低血压的倾向很低。

一些化合物与中心 5-羟色胺能受体 (例如 5-HT_{1A} 或 5-HT_{2A} 受体) 相互作用和/或作为 5-HT 重摄取抑制剂起作用。

15 因此, 本发明的这些化合物也可用于治疗由于 5-羟色胺能系统中的失衡造成的病症, 包括情感性精神疾患, 例如一般性焦虑、恐慌症和强迫行为与观念症, 抑郁及攻击行为。

特别是, 在多巴胺 D_4 和 5-HT 受体及/或 5-HT 转运蛋白处具有结合作用的化合物, 可能会对与精神分裂症有关的其它精神病症状, 例如抑郁和焦虑症状, 具有改善作用。

20 因此, 在另一方面, 本发明提供了一种药物组合物, 其中含有至少一种如上定义的式 I 化合物或其可药用的酸加成盐, 以及一或多种可药用的载体或稀释剂。

25 本发明还涉及本发明化合物制备用于治疗精神病的药物使用, 这些病症包括精神分裂症的阳性和阴性症状, 情感性精神疾患, 例如一般性焦虑, 恐慌症和强迫症, 抑郁, 攻击行为、认知障碍和由于用 L-多巴治疗引发的运动障碍。

发明详述

30 通式 I 化合物有一些以其旋光异构体的形式存在, 这些旋光异构体也包括在本发明之内。

术语 C₁₋₆ 烷基是指有 1-6 个碳原子的支链或直链烷基, 例如甲基、乙基、1-丙基、2-丙基、1-丁基、2-丁基、2-甲基-2-丙基和 2-甲基

-1-丙基。

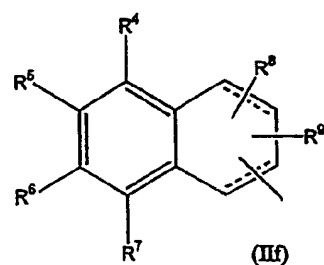
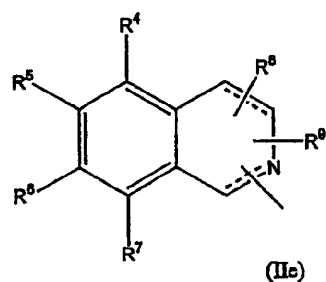
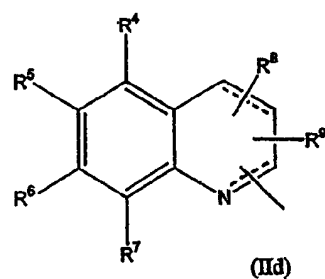
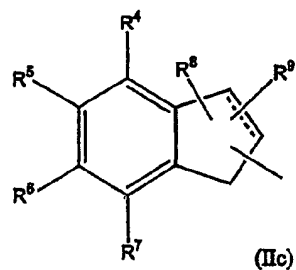
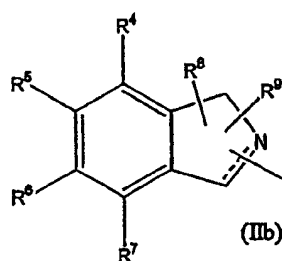
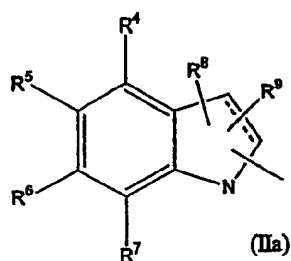
术语 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷硫基、 C_{1-6} 烷基、二(C_{1-6} 烷基)氨基等代表其中的烷基是以上定义的 C_{1-6} 烷基的此类基团。

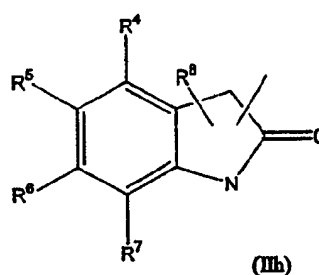
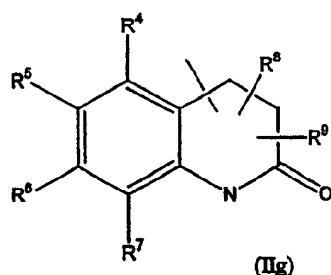
芳基一词指碳环芳香基团，例如苯基、萘基，特别是苯基，包括
5 甲基取代的萘基或苯基。

芳烷基指芳基- C_{1-6} 烷基，其中芳基和 C_{1-6} 烷基的定义如上。

术语芳基烷氧基和芳氧基指芳基- C_{1-6} 烷基-O-和芳基-O-，其中芳基和 C_{1-6} 烷基定义如上。

卤素指氟、氯、溴或碘。其中 Z 的定义如上的基团 Q 包括例如以
10 下基团：





其中 R¹-R⁹ 的定义如上，虚线代表任选存在的键。

优选的本发明化合物是选自以下的化合物：

- 5 3-[4-(2,3-二氯苯基)哌嗪-1-基]-1-(2,3-二氢-1H-吡啶-1-基)丙-1-酮，
 4-[4-(2,3-二氯苯基)哌嗪-1-基]-1-(2,3-二氢-1H-吡啶-1-基)丁-1-酮，
 5-[4-(2,3-二氯苯基)哌嗪-1-基]-1-(2,3-二氢-1H-吡啶-1-基)戊-1-酮，
- 10 4-[4-(2-氯苯基)哌嗪-1-基]-1-(2,3-二氢-1H-吡啶-1-基)丁-1-酮，
 4-[4-(3-氯苯基)哌嗪-1-基]-1-(2,3-二氢-1H-吡啶-1-基)丁-1-酮，
- 15 1-{3-[4-(2,3-二氯苯基)哌嗪-1-基]丙基}-2,3-二氢-1H-吡啶，
 1-{4-[4-(2,3-二氯苯基)哌嗪-1-基]丁基}-2,3-二氢-1H-吡啶，
 1-{5-[4-(2,3-二氯苯基)哌嗪-1-基]戊基}-2,3-二氢-1H-吡啶，
- 20 1-{4-[4-(2-氯苯基)哌嗪-1-基]丁基}-2,3-二氢-1H-吡啶，
 1-{4-[4-(3-氯苯基)哌嗪-1-基]丁基}-2,3-二氢-1H-吡啶，
 1-(2,3-二氯苯基)-4-[4-(二氢化茛-1-基)丁基]哌嗪，
 6-氯-3-{2-[4-(2,3-二氯苯基)哌嗪-1-基]乙硫基}-1H-吡啶，
- 25 3-{3-[4-(2,3-二氯苯基)哌嗪-1-基]丙基}-1H-吡啶，
 3-{4-[4-(2,3-二氯苯基)哌嗪-1-基]丁基}-1H-吡啶，

- 3-[3-[4-(2,3-二氯苯基)哌嗪-1-基]丙基]-5-氟-1H-吡啶,
 3-[4-[4-(2,3-二氯苯基)哌嗪-1-基]丁基]-5-氟-1H-吡啶,
 6-氟-3-[3-[4-(2,3-二氯苯基)哌嗪-1-基]丙基]-1H-吡啶,
 1-[4-[4-(2,3-二氯苯基)哌嗪-1-基]丁基]-3,4-二氢喹啉-2
 5 (1H)-酮,
 3-[4-(2,3-二氯苯基)哌嗪-1-基]-1-(5-氟-2,3-二氢-1H-吡
 啶-1-基)丙-1-酮,
 4-[4-(2,3-二氯苯基)哌嗪-1-基]-1-(5-氟-2,3-二氢-1H-吡
 啶-1-基)丁-1-酮,
 1) 5-[4-(2,3-二氯苯基)哌嗪-1-基]-1-(5-氟-2,3-二氢-1H-吡
 啶-1-基)戊-1-酮,
 3-[4-(2,3-二氯苯基)哌嗪-1-基]-1-(3,4-二氢-1H-异喹啉-
 2-基)丙-1-酮,
 4-[4-(2,3-二氯苯基)哌嗪-1-基]-1-(3,4-二氢-1H-异喹啉-
 15 2-基)丁-1-酮,
 5-[4-(2,3-二氯苯基)哌嗪-1-基]-1-(3,4-二氢-1H-异喹啉-
 2-基)戊-1-酮,
 3-[4-(2-氯苯基)哌嗪-1-基]-1-(2,3-二氢-1H-吡啶-1-基)
 丙-1-酮,
 20 5-[4-(2-氯苯基)哌嗪-1-基]-1-(2,3-二氢-1H-吡啶-1-基)
 戊-1-酮,
 3-[4-(3-氯苯基)哌嗪-1-基]-1-(2,3-二氢-1H-吡啶-1-基)
 丙-1-酮,
 5-[4-(3-氯苯基)哌嗪-1-基]-1-(2,3-二氢-1H-吡啶-1-基)
 25 戊-1-酮,
 3-[4-(3-氯苯基)哌嗪-1-基]-1-(5-氟-2,3-二氢-1H-吡啶-1-
 基)丙-1-酮,
 5-[4-(3-氯苯基)哌嗪-1-基]-1-(5-氟-2,3-二氢-1H-吡啶-1-
 基)戊-1-酮,
 30 3-[4-(2-氯苯基)哌嗪-1-基]-1-(5-氟-2,3-二氢-1H-吡啶-1-
 基)丙-1-酮,
 4-[4-(2-氯苯基)哌嗪-1-基]-1-(5-氟-2,3-二氢-1H-吡啶-1-

基) 丁-1-酮,

3-[4-(3-氟苯基)哌嗪-1-基]-1-(3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基)

丙-1-酮,

5- [4-(3-氟苯基)哌嗪-1-基]-1-(3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基)

5 戊-1-酮,

3-[4-(2-氟苯基)哌嗪-1-基]-1-(3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基)

丙-1-酮,

4-[4-(2-氟苯基)哌嗪-1-基]-1-(3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基)

丁-1-酮,

10 1-(2,3-二氢-1H-吡啶-1-基)-3-[4-(2-氟苯基)哌嗪-1-基]

丙-1-酮,

1-(2,3-二氢-1H-吡啶-1-基)-4-[4-(2-氟苯基)哌嗪-1-基]

丁-1-酮,

1-(2,3-二氢-1H-吡啶-1-基)-5-[4-(2-氟苯基)哌嗪-1-基]

15 戊-1-酮,

1-(5-氟-2,3-二氢-1H-吡啶-1-基)-3-[4-(2-氟苯基)哌嗪-1-基]丙-1-酮,

1-(5-氟-2,3-二氢-1H-吡啶-1-基)-4-[4-(2-氟苯基)哌嗪-1-基]丁-1-酮,

20 1-(5-氟-2,3-二氢-1H-吡啶-1-基)-5-[4-(2-氟苯基)哌嗪-1-基]戊-1-酮,

3-[4-(2,4-二氟苯基)哌嗪-1-基]-1-(2,3-二氢-1H-吡啶-1-基)丙-1-酮,

4-[4-(2,4-二氟苯基)哌嗪-1-基]-1-(2,3-二氢-1H-吡啶-1-基)丁-1-酮, 和

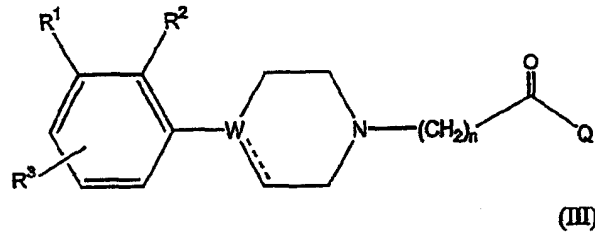
25 5-[4-(2,4-二氟苯基)哌嗪-1-基]-1-(2,3-二氢-1H-吡啶-1-基)戊-1-酮, 以及它们的可药用的酸加成盐。

30 本发明化合物的酸加成盐可以是由无毒的酸形成的可药用盐。这些有机盐的实例是与马来酸、富马酸、苯甲酸、抗坏血酸、琥珀酸、草酸、双亚甲基水杨酸、甲磺酸、乙二磺酸、乙酸、丙酸、酒石酸、水杨酸、柠檬酸、葡糖酸、乳酸、苹果酸、扁桃酸、肉桂酸、柠康酸、天冬氨酸、硬脂酸、棕榈酸、衣康酸、乙醇酸、对氨基苯甲酸、谷氨

酸、苯磺酸和茶碱乙酸形成的盐，以及 8-卤茶碱，例如 8-溴茶碱。无机盐的实例是与盐酸、氢溴酸、硫酸、氨基磺酸、磷酸和硝酸形成的盐。

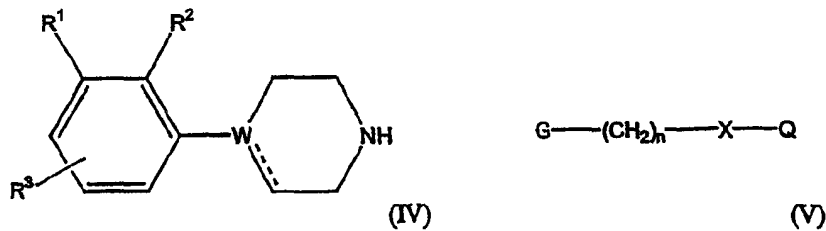
本发明化合物可以制备如下：

- 5 a) 将式 III 化合物的羰基还原



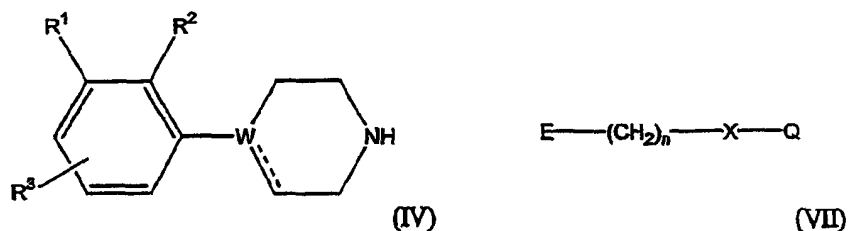
其中 R^1 、 R^2 、 R^3 、 W 、 n 、 Q 和虚线如前面的定义；

- 10 b) 用式 V 的试剂将式 IV 的胺烷基化



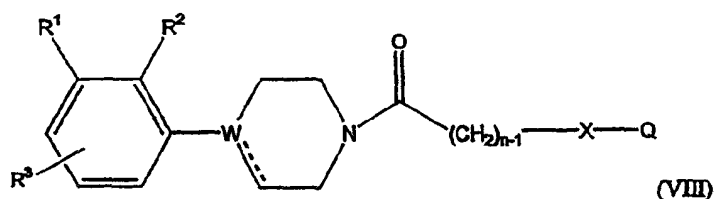
其中 R^1 、 R^2 、 R^3 、 X 、 W 、 n 、 Q 和虚线的定义同前， G 是合适的离去基团；如卤素、甲磺酸基和甲苯磺酸基；

- 15 c) 用式 VII 试剂将式 IV 的胺还原性烷基化



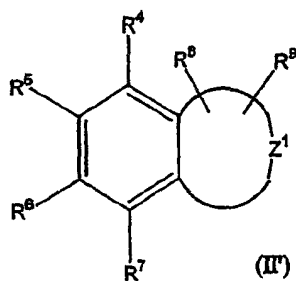
其中 R^1 、 R^2 、 R^3 、 X 、 n 、 W 、 Q 和虚线的定义同前， E 是醛或是活化的羧酸基团；

d) 将式 VIII 化合物的酰胺基还原



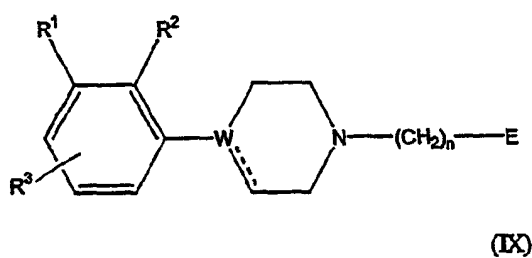
其中 R^1 、 R^2 、 R^3 、 X 、 n 、 W 、 Q 和虚线的定义同前；

5 e) 式 II' 的胺用式 IX 试剂酰化或还原性烷基化



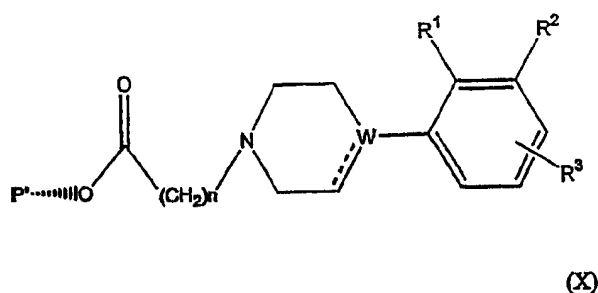
其中 Z' 是一个 3-4 链成员的链，其中的链成员是选自 C、CH、 CH_2 、CO 和 NH，条件是，链成员之一是 NH，且该链可任意地含一或二个双键

10 键



其中， R^1 、 R^2 、 R^3 、 n 、 W 和双键的定义同前， E 是醛或活化的羧基团

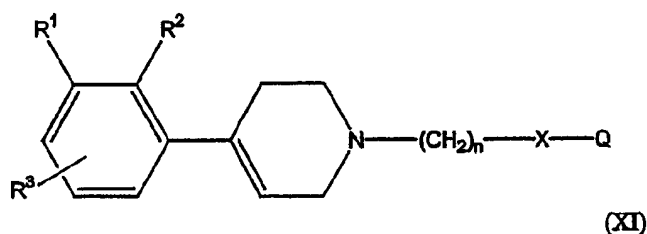
15 f) 式 X 的树脂型酯用式 Q' 的胺进行 Lewis 酸催化的裂解



其中 R^1 、 R^2 、 R^3 、 Q 、 W 、 n 和虚线的定义同前，或者

g) 式 XI 化合物中的双键被还原

5



其中 R^1 、 R^2 、 R^3 、 n 、 X 和 Q 的定义同前，于是以游离碱或其酸加成盐的形式分离出式 I 化合物。

10 根据方法 a) 的还原反应优选在惰性有机溶剂，例如在乙醚或四氢呋喃中，于铝烷或氢化铝锂存在下，在从 0°C 至回流温度下进行。方法 b) 可以用来制备式 III 起始物。

15 方法 b) 的烷基化反应以常规方式在惰性有机溶剂，例如合适的沸腾的醇或酮中，优选在有机或无机碱（碳酸钾、二异丙基乙胺或三乙胺）存在下在回流温度下进行。或者是，该烷基化反应可以在与沸点不同的固定温度下，于上述溶剂之一中，或在二甲基甲酰胺（DMF）、二甲基亚砷（DMSO）或 *N*-甲基吡咯烷-2-酮（NMP）中进行，优选有碱存在。

20 式 IV 的胺或是市售品，或是文献中的已知物（例如 Oshiro 等，*J. Med. Chem.* 1991, 34, 2014-2023, Oshiro 等，*J. Med. Chem.* 1998, 41, 658-667, 和 Oshiro 等，*J. Med. Chem.* 2000, 43, 177-189）。式 V 的烷基化试剂是文献中已知的，或者可以用对于本领域的熟练化学家显而易见的方法通过类似的合成程序制备。例如，诸如卤代-(2,3-

二氢-1H-吡啶-1-基)链烷-1-酮等关键中间体通过在碱存在下向2,3-二氢-1H-吡啶中加入卤代烷酰氯来制备。类似地, 卤代-(3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基)链烷-1-酮可以由卤代烷酰氯和3,4-二氢-1H-异喹啉制备。2,3-二氢-1H-吡啶或者是市售品, 或者由相应的1H-吡啶通过在乙酸或在三氟乙酸中用例如氟基硼氢化钠还原1H-吡啶来制备, 而3,4-二氢-1H-异喹啉是市售商品, 或在文献中有说明。烷基化卤代烷基-1H-吡啶是用文献方法(Benghiat等, J. Med. Chem. 1983, 26, 1470-1477)或与文献方法(Brodfechter等, J. Org. Chem. 1997, 62, 9192和WO 00/35872)相似的方法制备。烷基化3-卤烷基二氢化茛或其它类型的烷基化烷基二氢化茛可以由已知的二氢化茛基烷基羧酸(Mukhopadhyay等, J. Indian Chem. Soc., 1985, 62, 690-692和Tanaka等, J. Med. Chem., 1994, 37, 2071-2078)按照众所周知的步骤制备。烷基化1-(卤烷基)-3,4-二氢喹啉-2(1H)-酮可以按照EP-B1-512525中所述制备。

方法c)和e)中的还原性烷基化可以分两步进行, 例如, 用标准方法通过羧酸酰氯、活化的酯或使用羧酸与偶联剂(例如二环己基碳化二亚胺)的组合, 使式VI/II'的胺与式VII/IX的试剂偶联, 随后用氢化锂铝或铝烷将形成的酰胺还原。此反应也可以用标准的单釜法完成, 例如, 用式VII/IX的醛将式VI/II'的胺还原性氨基化。式VII的羧酸或醛或是市售品, 或是文献中有介绍。例如, 关键的中间体已在文献中提到, 例如, 二氢化茛基烷基羧酸(Mukhopadhyay等, J. Indian Chem. Soc. 1985, 62, 690-692和Tanaka等; J. Med. Chem. 1994, 37, 2071-2078), 取代的3-(1H-吡啶-3-基)丙酸(Carbonnelle等, Tetrahedron 1998, 39, 4471-4472)和(2,3-二氢-1H-吡啶)烷基羧酸(WO 98/28293和Ly等, Tetrahedron Letts. 1999, 40, 2533-2536)。其它的取代的(1H-吡啶-3-基)烷基羧酸可以通过容易得到的3-吡啶乙醛酰氯的链加长制备(Speeter等, J. Am. Chem. Soc. 1954, 76, 6208-6210和Nichols等, Synthesis 1999, 6, 935-938)。3-吡啶乙醛酰氯可以由市售的1H-吡啶制备。各种取代的(1H-吡啶-3-基氢硫基)烷基羧酸可以按照与对于氨基烷基氢硫基-1H-吡啶所述的(Zelesko等, J. Med. Chem. 1983, 26, 230-237或WO 91/04973)类似方式, 通过用卤代链烷酸烷基酯将取

代的 3-吡啶基硫酸钠原位烷基化，并随后将酯基水解来制备。

方法 d) 中酰胺基的还原最宜用氢化锂铝或铝烷在惰性有机溶剂如四氢呋喃或乙醚中于 0℃ 至回流温度下进行。

方法 e) 的酰化反应可以按照标准的文献方法完成，例如，用标准方法，通过羧酸酐、活化的酯或使用羧酸与偶联剂（例如二环己基碳化二亚胺）相组合，使式 Q' 的胺与式 IX 的试剂偶联。

方法 f) 中酯经由 Lewis 酸催化转化成酰胺可按照标准的文献方法完成（Barn 等，Tet.Lett.1996, 37, 3213-3216）。树脂型酯 X 同样可以按照文献方法合成（见例如 Barn 等，Tet.Lett.1996, 37, 3213-3216）。

方法 g) 中双键的还原通常在 Parr 装置中通过低压 (<3 atm) 下催化加氢来完成，或者利用还原剂，例如乙硼烷或者由 NaBH₄ 和三氟乙酸在惰性溶剂（如四氢呋喃（THF）、二氧杂环己烷或乙醚）中原位制备的硼氢化物衍生物来进行。

实验部分

熔点用 Büchi B-535 装置测定，未作校正。质谱用 VG Biotech, Fisons Instruments 的 Quattro MS-MS 系统或 Perkin Elmer 的 Sciex API 150EX 测定。在两组操作条件下使用电喷雾离子化或 APCI 得到谱图：一组是得到分子量信息，另一组是得到碎裂过程图形。¹H NMR 谱是在 250.13 MHz 下于 Bruker AC 250 上或在 500.13 MHz 下于 Bruker DRX 500 上记录。使用氘化的氯仿（99.8% D）或二甲基亚砜（99.9% D）作为溶剂。用 TMS 作为内标。化学位移表示成 ppm 值。使用以下缩写符号表示 NMR 信号的多重性：s=单峰，d=双峰，t=三峰，q=四峰，qv=五重峰，h=六重峰，dd=双重双峰，dt=双重三峰，dq=两个四重峰，tt=三重三峰，m=多峰，b=宽峰。与酸性质子相应的 NMR 信号在某种程度上省略。晶态化合物中的水含量用 Karl Fischer 滴定法测定。柱色谱法使用 Kieselgel 60 型硅胶，40-60 ASTM 目。

30 中间体的制备

A. 烷基化试剂

3-氯-1-(2,3-二氢-1H-吡啶-1-基)丙-1-酮

将 2, 3-二氢-1H-吡啶(50g)、三乙胺(132g)和四氢呋喃(1000mL)的混合物冷却至 0℃, 随后在 60 分钟内加入 3-氯丙酰氯(55g)在四氢呋喃(400mL)中的溶液。将混合物过滤, 留下的溶液减压蒸发至干。残余物用快速色谱法纯化(洗脱剂: 乙酸乙酯/庚烷 1:3), 得到
5 白色晶态标题化合物(31g)。

以下化合物按类似方法制备

4-氯-1-(2, 3-二氢-1H-吡啶-1-基)丁-1-酮

由 2, 3-二氢-1H-吡啶和 4-氯丁酰氯制备。

10

5-溴-1-(2, 3-二氢-1H-吡啶-1-基)戊-1-酮

由 2, 3-二氢-1H-吡啶和 5-溴戊酰氯制备。

以下两种化合物按照 Benghiat 等在 J. Med. Chem. 1983, 26,
15 1470-1477 中所述制备:

3-(3-溴丙基)-1H-吡啶

3-(4-溴丁基)-1H-吡啶

3-(3-氯丙基)-5-氟-1H-吡啶

将化合物 5-氟戊-1-醇(16.2mL)溶于 2, 2, 6, 6-四甲基哌啶-1-
20 基氧自由基(tempo)在二氯甲烷(240mL)中的冷的 5mM 溶液中, 用
冰浴冷却到 0℃。加入溴化钾(0.5M 水溶液, 24mL), 随后在激烈搅
拌下在 5℃一次加入碳酸氢钠(24g)在 0.3M(500mL)次氯酸钠水溶
液中的溶液。将形成的混合物在 5℃搅拌 20 分, 分离两相。水相用二
氯甲烷(200mL)萃取, 合并的有机相减压蒸发, 得到透明的油状 5-
25 氯戊醛(16g)。随后, 将 5-氯戊醛悬浮于水(100mL)中, 接着加入
4-氟苯胂盐酸化物(19.5g)和甲苯(800mL), 将混合物在室温搅拌
15 分。加入磷酸(85%, 100mL), 将混合物回流沸腾 2 小时, 然后
冷却至室温, 分离两相。有机相用饱和碳酸氢钠水溶液洗, 干燥
(MgSO₄), 减压蒸发, 得到橙色油。此粗产物在硅胶上用快速色谱法
30 纯化(洗脱剂: 乙酸乙酯/庚烷 1:4), 得到橙色油状标题化合物(14g)。

以下化合物按照类似方式制备

3-(4-氯丁基)-5-氟-1H-吡啶

由 6-氯己-1-醇和 4-氟苯肼盐酸盐制备。

6-氯-3-(3-碘丙基)-1H-吡啶

- 5 将 2-(6-氯-1H-吡啶-3-基)乙醇 (25g, 类似于 Demerson 等在 J. Med. Chem. 1976, 19, 391-395 中所述的化合物, 由 6-氯-1H-吡啶和草酰氯制备) 溶在四氢呋喃 (300mL) 中, 随后加入三乙胺 (17.7mL)。将形成的混合物冷却到 5-6℃, 然后加入甲磺酰氯 (14.6g) 在四氢呋喃 (100mL) 中的溶液。将混合物在室温下搅拌 2 小时, 过滤并减压蒸发至干。将残余物溶在丙酮中, 随后加碘化钠 (96.2g), 形成的混合物回流沸腾 4 小时。将混合物倒在盐水上, 水相用乙酸乙酯萃取。合并的有机相用 $MgSO_4$ 干燥, 过滤和减压浓缩 (38.2g)。将残余物 (30g) 溶在二甲基亚砷 (DMSO, 200mL) 中, 在 80℃ 下逐滴加到 NaCN (15g) 和 DMSO (250mL) 的悬浮液中。将形成的混合物在 100℃ 搅拌 1 小时, 冷却至室温, 倒在盐水上。水相用乙醚萃取, 合并的有机相用 $MgSO_4$ 干燥, 过滤并减压浓缩, 得到粗制的中间体 (22.5g)。将残余物溶于甲醇 (750mL), 加入 HCl/甲醇混合物, 结果形成约 1M HCl/甲醇的组合溶液。将该混合物在室温下搅拌 24 小时, 然后在 40℃ 再搅拌 3 小时。减压除去溶剂, 残余物溶在乙醚和水的混合物中。形成的混合物在室温下搅拌 30 分, 分离两相。水相用乙醚再萃取 2 次, 合并的有机相用盐水洗, 干燥 ($MgSO_4$), 过滤并减压浓缩 (18.2g)。将残余物溶于四氢呋喃 (300mL), 逐滴加到 $LiAlH_4$ (11.6g) 在四氢呋喃 (1000mL) 中的悬浮液里。将形成的混合物回流沸腾 3 小时, 冷却至 10℃, 使用等当量的水进行后处理。将有机相干燥 ($MgSO_4$), 过滤和减压浓缩 (16.6g)。残余物 (8g) 溶于四氢呋喃 (100mL) 和三乙胺 (3.9g) 中, 冷却至 10℃, 随后加入甲磺酰氯 (4.4g) 的四氢呋喃 (50mL) 溶液。将该混合物在室温搅拌 2 小时, 然后减压蒸发至干。残余物溶在丙酮中, 随后加 NaI (28.6g), 形成的混合物回流沸腾 3 小时。将混合物倒在盐水上, 水相用四氢呋喃萃取。合并的有机相用 $MgSO_4$ 干燥, 过滤并减压浓缩 (17.4g)。

以下化合物按类似方式制备

4- (二氢化茛-1-基) 丁基甲磺酸酯

由按照 Mukhopadhyay 等在 J. Indian Chem. Soc. 1985, 62, 690-692 中所述制备的 4- (二氢化茛-1-基) 丁酸制备。

5 1- (4-溴丁基) -3, 4-二氢喹啉-2 (1H) -酮

将氯化钠 (6.8g, 60%矿物油分散体) 和二甲基甲酰胺 (200mL) 的悬浮液保持在 20-30℃, 加入 3, 4-二氢喹啉-2 (1H) -酮 (25g) 在二甲基甲酰胺 (100mL) 中的溶液。形成的混合物在室温下搅拌 30 分, 随后在 20-40℃ 下加入 1, 4-二溴丁烷 (184g) 的二甲基甲酰胺 (200mL) 溶液。将反应混合物在室温下搅拌 30 分, 减压蒸发。剩余的油倒入冰水中, 用乙酸乙酯萃取。合并时有机相用水和盐水洗, 用活性炭处理, 干燥 (MgSO₄), 减压蒸发。剩余的油用快速色谱法纯化 (洗脱剂: 乙酸乙酯/庚烷 1:1), 得到红色油状标题化合物 (36g)。

15 B. 酰化剂

(6-氯-1H-吡啶-3-基氨基) 乙酸

将化合物 6-氯-1H-吡啶 (15.1g) 和硫脲 (7.6g) 溶于甲醇 (150mL), 随后在搅拌下加入碘/碘化钾溶液 (1M, 100mL)。将溶液在室温下搅拌 2 小时后减压蒸发, 得到油状物。加入氢氧化钠 (1.5M, 200mL), 将溶液在 90℃ 加热 90 分。将该溶液冷却至室温, 用乙醚萃取 (倾倒)。水相中加入乙醚 (100mL) 和氯乙酸乙酯 (10mL), 将形成的混合物在室温下搅拌 16 小时。分离两相, 水相用乙醚萃取。合并的有机相用 MgSO₄ 干燥, 将悬浮液过滤, 将有机相蒸发至干, 得到棕色油状物 (18.1g)。将该油溶于乙醇 (50mL), 随后加入氢氧化钾 (4.0g) 的水 (50mL) 溶液。将形成的混合物回流沸腾 2 小时, 冷却至室温。将混合物的 pH 用盐酸 (1M) 调节至 3-4。加 100mL 水, 水相用乙酸乙酯萃取。合并的有机相用 MgSO₄ 干燥, 过滤, 减压蒸发, 得到油状的标题化合物 (12.3g)。

30 本发明化合物的制备

实施例 1

1a, 3-[4- (2, 3-二氯苯基) 哌嗪-1-基]-1- (2, 3-二氢-1H-吡啶-

1-基)丙-1-酮

- 将 1-(2,3-二氯苯基)哌嗪盐酸盐 (8.0g) 和碳酸钾 (15g) 的混合物在丁酮 (50mL) 与二甲基甲酰胺 (5mL) 的混合物中于 50℃ 加热, 随后加入 3-氯-1-(2,3-二氢-1H-吡啶-1-基)丙-1-酮 (6.0g)。
- 5 形成的混合物回流沸腾 40 小时, 热过滤。将留下的有机相放置结晶, 过滤收集白色的结晶物, 用丙酮洗 (8.5g), 熔点 157-158℃。

$^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6): 2.60 (s, 4H); 2.60-2.80 (m, 4H); 3.00 (s, 4H); 3.15 (t, 2H); 4.10 (t, 2H); 6.95 (t, 1H); 7.10-7.15 (m, 2H); 7.20 (d, 1H); 7.25-7.35 (m, 2H); 8.10 (d, 1H). MS m/z: 404 $^+$ (MH $^+$), 243.

10 1b, 4-[4-(2,3-二氯苯基)哌嗪-1-基]-1-(2,3-二氢-1H-吡啶-1-基)丁-1-酮

- 将 1-(2,3-二氯苯基)哌嗪盐酸盐 (8.0g) 和二异丙基乙胺 (10mL) 在二甲基甲酰胺 50 (mL) 中的混合物加热至 45℃, 随后加入 4-氯-1-(2,3-二氢-1H-吡啶-1-基)丁-1-酮 (6.7g)。将形成的混合物在 100℃ 加热 6 小时, 冷却至室温, 倒入水中。水相用乙醚萃取, 合并的有机相用 MgSO_4 干燥, 减压过滤, 得到黑色油 (14.2g)。将该油自丙酮中结晶, 形成的晶体自乙醇中重结晶, 得到白色晶状物 (3.8g)。
- 15 熔点 134-136℃。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): 1.90-2.05 (m, 2H); 2.45-2.60 (m, 4H); 2.65 (s, 4H); 3.00 (s, 4H); 3.20 (t, 2H); 4.10 (t, 2H); 6.90 (d, 1H); 7.00 (t, 1H); 7.05-7.25 (m, 4H); 8.25 (d, 1H). MS m/z: 418 (MH $^+$), 299, 228, 188.

20 1c, 5-[4-(2,3-二氯苯基)哌嗪-1-基]-1-(2,3-二氢-1H-吡啶-1-基)戊-1-酮

- 将 1-(2,3-二氯苯基)哌嗪盐酸盐 (8.0g) 和二异丙基乙胺 (15mL) 在丁酮 (50mL) 中的混合物加热至 45℃, 随后加入 5-溴-1-(2,3-二氢-1H-吡啶-1-基)戊-1-酮 (5.4g)。将形成的混合物回流沸腾 40
- 25 小时, 热过滤。留下的有机相放置结晶, 过滤收集白色的晶状物, 用丙酮洗 (3.8g)。熔点 121-123℃。

^1H NMR (DMSO- d_6): 1.50-1.70 (m, 4H); 2.30-2.65 (m, 8H); 3.00 (s, 4H); 3.15 (t, 2H); 4.10 (t, 2H); 6.95 (t, 1H); 7.10-7.15 (m, 2H); 7.20 (d, 1H); 7.25-7.35 (m, 2H); 8.10 (d, 1H). MS m/z: 432 (MH⁺), 315, 202.

以下化合物按照类似的方式制备

1d, 4-[4-(2-氯苯基)哌嗪-1-基]-1-(2,3-二氢-1H-吡啶-1-基)

5 丁-1-酮

由 1-(2-氯苯基)哌嗪盐酸盐和 4-氯-1-(2,3-二氢-1H-吡啶-1-基)丁-1-酮得到。熔点 119-121°C。

^1H NMR (DMSO- d_6): 1.75-1.85 (m, 2H); 2.35-2.50 (m, 4H); 2.55 (s, 4H); 3.95 (s, 4H); 3.15 (t, 2H); 4.10 (t, 2H); 6.95 (t, 1H); 7.05 (t, 1H); 7.10 (d, 1H); 7.15 (t, 1H); 7.20 (d, 1H); 7.25 (t, 1H); 7.40 (d, 1H); 8.10 (d, 1H). MS m/z: 384 (MH⁺), 265, 188.

10 1e, 4-[4-(3-氯苯基)哌嗪-1-基]-1-(2,3-二氢-1H-吡啶-1-基)
丁-1-酮

由 1-(3-氯苯基)哌嗪二盐酸盐和 4-氯-1-(2,3-二氢-1H-吡啶-1-基)丁-1-酮得到。熔点 102-107°C。

15 ^1H NMR (DMSO- d_6): 1.75-1.85 (m, 2H); 2.35 (t, 2H); 2.45-2.55 (m, 6H); 3.10-3.20 (m, 6H); 4.10 (t, 2H); 6.75 (d, 1H); 6.85 (d, 1H); 6.90 (s, 1H); 6.95 (t, 1H); 7.10 (t, 1H); 7.15-7.25 (m, 2H); 8.10 (d, 1H). MS m/z: 384 (MH⁺), 265, 188.

实施例 2

2a, 1-{3-[4-(2,3-二氯苯基)哌嗪-1-基]丙基}-2,3-二氢-1H-吡啶
盐酸盐

20 将氯化锂铝 (1.8g) 在 0°C 悬浮于四氢呋喃 (30mL) 中, 在 0°C 和 15 分钟内向该悬浮液加入三氯化铝 (1.8g) 的四氢呋喃 (30mL) 溶液。在 0-10°C 下, 向此混合物中加入 1a, 3-[4-(2,3-二氯苯基)哌嗪-1-基]-1-(2,3-二氢-1H-吡啶-1-基)丙-1-酮 (5g) 的四氢呋

喃 (50mL) 溶液。形成的混合物在 5℃ 搅拌 30 分, 然后在室温下搅拌 2 小时。加入和氢氧化钠 (28%) 使反应停止, 过滤。将有机相减压蒸发至干, 标题化合物以盐酸盐形式沉淀并自乙醇中重结晶 (3.8g)。熔点 214-226℃。

5

$^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6): 2.05-2.20 (m, 2H); 2.95 (t, 2H); 3.10-3.35 (m, 8H); 3.35-3.50 (m, 4H); 3.60 (d, 2H); 6.70 (b s, 2H); 7.05 (t, 1H); 7.10 (d, 1H); 7.20 (d, 1H); 7.30-7.40 (m, 2H); 11.45 (b s). MS m/z: 390 (MH⁺), 271, 132.

以下化合物按类似方式制备

2b, 1-[4-[4-(2,3-二氯苯基)哌嗪-1-基]丁基]-2,3-二氢-1H-吡啶草酸盐

10 由 1b, 4-[4-(2,3-二氯苯基)哌嗪-1-基]-1-(2,3-二氢-1H-吡啶-1-基)丁-1-酮得到。熔点 157-160℃。

$^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6): 1.55-1.65 (m, 2H); 1.65-1.75 (m, 2H); 2.90 (t, 2H); 2.95 (t, 2H); 3.05 (t, 2H); 3.05-3.25 (m, 8H); 3.30 (t, 2H); 6.50 (d, 1H); 6.55 (t, 1H); 6.95 (t, 1H); 7.00 (d, 1H); 7.20 (d, 1H); 7.30-7.40 (m, 2H). MS m/z: 404 (MH⁺), 285, 174, 132.

2c, 1-[5-[4-(2,3-二氯苯基)哌嗪-1-基]戊基]-2,3-二氢-1H-吡啶, 盐酸盐

15

由 1c, 5-[4-(2,3-二氯苯基)哌嗪-1-基]-1-(2,3-二氢-1H-吡啶-1-基)戊-1-酮得到。熔点 219-228℃。

$^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6): 1.35-1.45 (m, 2H); 1.60-1.70 (m, 2H); 1.80-1.90 (m, 2H); 2.95-3.05 (m, 2H); 3.10-3.30 (m, 8H); 3.40-3.65 (m, 6H); 6.85 (b s, 2H); 7.05-7.25 (m, 3H); 7.30-7.40 (m, 2H); 11.20 (b s). MS m/z: 418 (MH⁺), 299, 188.

2d, 1-[4-[4-(2-氯苯基)哌嗪-1-基]丁基]-2,3-二氢-1H-吡啶, 草酸盐

20

由 1d, 4-[4-(2-氯苯基)哌嗪-1-基]-1-(2,3-二氢-1H-吡啶

-1-基) 丁-1-酮得到。熔点 146-148℃。

$^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6): 1.55-1.60 (m, 2H); 1.65-1.75 (m, 2H); 2.90 (t, 2H); 3.00 (t, 2H); 3.05 (t, 2H); 3.15 (b s, 8H); 3.30 (t, 2H); 6.50 (d, 1H); 6.55 (t, 1H); 7.00 (t, 1H); 7.05 (d, 1H); 7.10 (t, 1H); 7.20 (d, 1H); 7.35 (t, 1H); 7.45 (d, 1H). MS m/z: 370 (MH⁺), 251, 174.

5 2e, 1-[4-[4-(3-氯苯基)哌嗪-1-基]丁基]-2,3-二氢-1H-吡啶, 草酸盐

由 1e, 4-[4-(3-氯苯基)哌嗪-1-基]-1-(2,3-二氢-1H-吡啶-1-基) 丁-1-酮得到。熔点 172-176℃。

$^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6): 1.55-1.60 (m, 2H); 1.65-1.75 (m, 2H); 2.85 (t, 2H); 2.95 (t, 2H); 3.00-3.20 (m, 6H); 3.30 (t, 2H); 3.40 (b s, 4H); 6.50 (d, 1H); 6.55 (t, 1H); 6.85 (d, 1H); 6.90-7.05 (m, 4H); 7.25 (t, 1H). MS m/z: 370 (MH⁺), 251, 174.

10 实施例 3

3, 1-(2,3-二氯苯基)-4-[4-(二氢化茛-1-基)丁基]哌嗪, 草酸盐

15 将 1-(2,3-二氯苯基)哌嗪盐酸盐 (3.5g) 和二异丙基乙胺的混合物在甲基异丁基酮 (50mL) 和二甲基甲酰胺 (5mL) 的混合物中加热至 60℃, 随后加入 4-(二氢化茛-1-基)丁基甲磺酸酯 (3.5g) 在甲基异丁基酮 (10mL) 中的溶液。将形成的混合物回流沸腾 5 小时, 减压蒸发。产物用快速色谱法在硅胶上纯化 (洗脱剂乙酸乙酯), 得到粗产物, 随后将其以草酸盐形成沉淀 (0.7g)。熔点 171-176℃。

20 $^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6): 1.35-1.45 (m, 3H); 1.55-1.75 (m, 3H); 1.80-1.90 (m, 1H); 2.20-2.30 (m, 2H); 2.75-2.90 (m, 2H); 2.95 (t, 1H); 3.10 (t, 1H); 3.20 (b s, 8H); 7.10-7.15 (m, 2H); 7.15-7.25 (m, 3H); 7.30-7.40 (m, 2H). MS m/z: 403 (MH⁺).

实施例 4

4, 6-氯-3-{2-[4-(2,3-二氯苯基)哌嗪-1-基]乙硫基}-1H-吡啶,
草酸盐

向(6-氯-1H-吡啶-3-基氢硫基)乙酸(1.75g)在四氢呋喃(30mL)中的溶液加入羰基二咪唑(1.2g),室温下搅拌30分,冷却到5℃。
5 向此混合物中加入溶于20mL四氢呋喃的1-(2,3-二氯苯基)哌嗪(1.8g),形成的混合物在室温下搅拌2小时。将混合物倒入水中,水相用乙酸乙酯萃取。合并的有机相用MgSO₄干燥,过滤并减压蒸发,得到油状物(3.6g)。将该油在实施例2中所述的相同反应条件下用铝烷还原,产物在硅胶上用快速色谱法纯化(洗脱剂:乙酸乙酯/庚烷
10 5:1),得到油状物。将标题化合物以草酸盐形式分离(0.8g)。熔点137-141℃。

¹H NMR (DMSO-d₆): 2.75-2.95 (m, 8H); 2.95-3.15 (m, 4H); 7.10-7.20 (m, 2H); 7.25-7.35 (m, 2H); 7.50 (s, 1H); 7.60-7.70 (m, 2H). 11.60 (b s, 1H). MS m/z: 442 (MH⁺), 291, 182.

实施例 5

15 5a, 3-{3-[4-(2,3-二氯苯基)哌嗪-1-基]丙基}-1H-吡啶, 盐酸盐

将3-(3-溴丙基)-1H-吡啶(1.19g)、碳酸钾(1.4g)和1-(2,3-二氯苯基)哌嗪(1.27g)在无水乙腈(10mL)中的混合物回流沸腾5小时后冷却至室温。向混合物中加硅胶(7g),将溶剂减压蒸发。化合物用快速色谱法在硅胶上纯化(洗脱剂:乙酸乙酯/庚烷/
20 三乙胺 49:49:2)。将含化合物的级分合并,减压蒸发。自乙腈中重结晶,得到白色晶状物的标题化合物。将该化合物以盐酸盐形式沉淀(1g)。熔点241-242℃。

¹H NMR (DMSO-d₆): 2.10-2.25 (m, 2H); 2.75 (t, 2H); 3.10-3.30 (m, 6H); 3.40 (t, 2H); 3.60 (d, 2H); 7.00 (t, 1H); 7.05 (t, 1H); 7.15 (d, 1H); 7.25 (s, 1H); 7.30-7.40 (m, 3H); 7.55 (d, 1H); 10.90 (b s, 1H); 11.40 (b s, 1H). Ms m/z: 388 (MH⁺).

25 以下化合物按类似的方式制备

5b, 3-{4-[4-(2,3-二氯苯基)哌嗪-1-基]丁基}-1H-吡啶, 盐酸盐
 由 1-(2,3-二氯苯基)哌嗪和 3-(4-溴丁基)-1H-吡啶制备。
 熔点 121-122℃。

¹H

NMR (DMSO-d₆): 1.45-1.55 (m, 2H); 1.65-1.75 (m, 2H); 2.35 (t, 2H); 2.50 (b s, 4H); 2.70
 (t, 2H); 2.95 (b s, 4H); 6.95 (t, 1H); 7.05 (t, 1H); 7.10-7.15 (m, 2H); 7.25-7.30 (m, 2H); 7.35
 (d, 1H); 7.50 (d, 1H); 10.75 (b s, 1H). Ms m/z: 402 (MH⁺).

5

5c, 3-{3-[4-(2,3-二氯苯基)哌嗪-1-基]丙基}-5-氟-1H-吡啶
 由 1-(2,3-二氯苯基)哌嗪和 3-(3-氟丙基)-5-氟-1H-吡啶制
 备。熔点 147-148℃。

¹H NMR (DMSO-d₆): 1.75-1.85 (m, 2H); 2.30-2.45 (t, 2H); 2.45-2.60 (m, 2H); 2.70
 (t, 2H); 3.00 (b s, 4H); 3.35 (b s, 2H); 6.85-6.95 (m, 1H); 7.05-7.15 (m, 1H); 7.20 (s, 1H);
 7.20-7.35 (m, 4H); 10.85 (b s, 1H). Ms m/z: 406 (MH⁺).

10

5d, 3-{4-[4-(2,3-二氯苯基)哌嗪-1-基]丁基}-5-氟-1H-吡啶
 由 1-(2,3-二氯苯基)哌嗪和 3-(4-氟丁基)-5-氟-1H-吡啶制
 备。熔点 147-148℃。

¹H NMR (DMSO-d₆): 1.45-1.55 (m, 2H); 1.60-1.70 (m, 2H); 2.35 (t, 2H); 2.50 (b s,
 4H); 2.65 (t, 2H); 2.95 (b s, 4H); 6.85-6.95 (m, 1H); 7.10-7.15 (m, 1H); 7.20 (s, 1H); 7.25-
 7.35 (m, 4H); 10.85 (b s, 1H). Ms m/z: 420 (MH⁺).

15

5e, 6-氟-3-{3-[4-(2,3-二氯苯基)哌嗪-1-基]丙基}-1H-吡啶
 由 1-(2,3-二氯苯基)哌嗪和 6-氟-3-(3-碘丙基)-1H-吡啶制
 备。

¹H NMR

(CDCl₃): 1.95 (t, 2H); 2.55 (t, 2H); 2.65 (b s, 4H); 2.80 (t, 2H); 3.10 (b s, 4H); 6.95-7.05 (m,
 2H); 7.10 (d, 1H); 7.10-7.20 (m, 2H); 7.35 (s, 1H); 7.55 (d, 1H); 7.95 (b s, 1H). Ms m/z: 422
 (MH⁺), 424.

实施例 6

6, 1-{4-[4-(2,3-二氯苯基)哌嗪-1-基]丁基}-3,4-二氢喹啉-2(1H)-酮

利用乙酸乙酯和氨水,使 1-(2,3-二氯苯基)哌嗪盐酸盐(6.0g) 5 释放出游离碱。将形成的油状物溶于丁酮(500mL),随后加入碳酸钾(9.7g),将混合物加热至回流温度。向该混合物中加入 1-(4-溴丁基)-3,4-二氢喹啉-2(1H)-酮(7.9g)在丁酮(150mL)中的溶液,形成的混合物回流沸腾 10 小时。将混合物热过滤,用快速色谱法纯化(洗脱剂:乙酸乙酯/三乙胺 100:4),得到标题化合物, 10 将其以盐酸盐形式沉淀(2.5g)。熔点 234-235℃。

¹H NMR (DMSO-d₆):

1.55-1.65 (m, 2H); 1.75-1.85 (m, 2H); 2.55 (t, 2H); 2.85-2.90 (m, 2H); 3.05-3.20 (m, 4H); 3.25 (t, 2H); 3.40 (d, 2H); 3.55 (d, 2H); 3.95 (t, 2H); 7.00 (t, 1H); 7.15 (d, 1H); 7.20-7.30 (m, 3H); 7.30-7.40 (m, 2H); 11.35 (b s). MS m/z: 432 (MH⁺).

实施例 7

7a, 3-[4-(2,3-二氯苯基)哌嗪-1-基]-1-(5-氟-2,3-二氢-1H-吡啶-1-基)丙-1-酮

在 0℃和搅拌下将 3-溴丙酰氯(1g 在 10mL 无水二氯甲烷中)加 15 到 1g Wang 树脂(Rapp Polymere, 载量 0.95mmol/g)在 10mL 含 5 当量二异丙基乙胺的无水二氯甲烷中。将混合物在室温下搅拌过夜,过滤,用无水二氯甲烷(6×100ml)洗。向干燥的树脂中加入 1-(2,3-二氯苯基)哌嗪(2,5-当量)在含二异丙基乙胺(5 当量)的无水乙腈中的溶液,将该混合物在 70℃加热 3 小时。将混合物冷却至室温, 20 用无水乙腈和二氯甲烷洗树脂并干燥之。向树脂中加入 AlCl₃(1.1 当量)在无水乙腈(5ml)中的溶液,随后加入 5-氟-2,3-二氢-1H-吡啶(3 当量)在无水乙腈(5ml)中的溶液,将混合物搅拌 3 小时。 25 加入 2N NaOH(1.2 当量)使反应停止,过滤,产物用使用 Gilson ASPEC 232 XL 的固相离子交换色谱法(Varian SCX 柱)纯化。进一步的纯化在装有离子喷雾源和岛津 LC-8A/SLC-10A LC 系统的 PE Sciex API 150EX 仪器上完成。LC 条件(50×20mm YMC ODS-A, 5μm 粒径)是用

由水/乙腈/三氟乙酸 (80:20:0.05) 至水/乙腈/三氟乙酸 (10:90:0.03) 的线性梯度洗脱, 7分钟, 22.7mL/分。用分流MS检测器进行级分收集。用UV痕量(254nm)积分法测定纯度。保留时间RT用分表示。

5 LC/MC (m/z) 422 (MH⁺), RT=2.49, 纯度: 70.57%。

以下化合物按类似的方式制备

7b, 4-[4-(2,3-二氯苯基)哌嗪-1-基]-1-(5-氟-2,3-二氢-1H-吡啶-1-基)丁-1-酮: LC/MC (m/z) 436 (MH⁺), RT=2.58, 纯度: 96.23%。

7c, 5-[4-(2,3-二氯苯基)哌嗪-1-基]-1-(5-氟-2,3-二氢-1H-吡啶-1-基)戊-1-酮: LC/MC (m/z) 450 (MH⁺), RT=2.56, 纯度: 81.68%。

15

7d, 3-[4-(2,3-二氯苯基)哌嗪-1-基]-1-(3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基)丙-1-酮: LC/MC (m/z) 418 (MH⁺), RT=2.43, 纯度: 72.99%。

7e, 4-[4-(2,3-二氯苯基)哌嗪-1-基]-1-(3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基)丁-1-酮: LC/MC (m/z) 432 (MH⁺), RT=2.49, 纯度: 81.86%。

20

7f, 5-[4-(2,3-二氯苯基)哌嗪-1-基]-1-(3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基)戊-1-酮: LC/MC (m/z) 446 (MH⁺), RT=2.49, 纯度: 98.39%。

8a, 3-[4-(2-氯苯基)哌嗪-1-基]-1-(2,3-二氢-1H-吡啶-1-基)丙-1-酮: LC/MC (m/z) 370 (MH⁺), RT=2.29, 纯度: 92.49%。

25

8b, 5-[4-(2-氯苯基)哌嗪-1-基]-1-(2,3-二氢-1H-吡啶-1-基)戊-1-酮: LC/MC (m/z) 398 (MH⁺), RT=2.37, 纯度: 70.1%。

30

8c, 3-[4-(3-氯苯基)哌嗪-1-基]-1-(2,3-二氢-1H-吡啶-1-基)丙-1-酮: LC/MC (m/z) 370 (MH⁺), RT=2.33, 纯度: 81.15%。

- 8d, 5-[4-(3-氯苯基)哌嗪-1-基]-1-(2,3-二氢-1H-吡啶-1-基)戊-1-酮: LC/MC (m/z) 398 (MH⁺), RT=2.41, 纯度: 96.58%。
- 5 8e, 3-[4-(3-氯苯基)哌嗪-1-基]-1-(5-氟-2,3-二氢-1H-吡啶-1-基)丙-1-酮: LC/MC (m/z) 388 (MH⁺), RT=2.37, 纯度: 92.8%。
- 8f, 5-[4-(3-氯苯基)哌嗪-1-基]-1-(5-氟-2,3-二氢-1H-吡啶-1-基)戊-1-酮: LC/MC (m/z) 416 (MH⁺), RT=2.45, 纯度: 96.43%。
- 10 8g, 3-[4-(2-氯苯基)哌嗪-1-基]-1-(5-氟-2,3-二氢-1H-吡啶-1-基)丙-1-酮: LC/MC (m/z) 388 (MH⁺), RT=2.33, 纯度: 93.11%。
- 8h, 4-[4-(2-氯苯基)哌嗪-1-基]-1-(5-氟-2,3-二氢-1H-吡啶-1-基)丁-1-酮: LC/MC (m/z) 402 (MH⁺), RT=2.43, 纯度: 89.76%。
- 15 8i, 3-[4-(3-氯苯基)哌嗪-1-基]-1-(3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基)丙-1-酮: LC/MC (m/z) 384 (MH⁺), RT=2.31, 纯度: 92.21%。
- 8j, 5-[4-(3-氯苯基)哌嗪-1-基]-1-(3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基)戊-1-酮: LC/MC (m/z) 412 (MH⁺), RT=2.37, 纯度: 95.37%。
- 8k, 3-[4-(2-氯苯基)哌嗪-1-基]-1-(3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基)丙-1-酮: LC/MC (m/z) 384 (MH⁺), RT=2.27, 纯度: 91.51%。
- 25 8l, 4-[4-(2-氯苯基)哌嗪-1-基]-1-(3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基)丁-1-酮: LC/MC (m/z) 398 (MH⁺), RT=2.35, 纯度: 97.56%。
- 9a, 1-(2,3-二氢-1H-吡啶-1-基)-3-[4-(2-氯苯基)哌嗪-1-基]丙-1-酮: LC/MC (m/z) 354 (MH⁺), RT=2.14, 纯度: 91.64%。
- 30 9b, 1-(2,3-二氢-1H-吡啶-1-基)-4-[4-(2-氯苯基)哌嗪-1-基]

丁-1-酮: LC/MC (m/z) 368 (MH⁺), RT=2.24, 纯度: 76.25%。

9c, 1-(2,3-二氢-1H-吡啶-1-基)-5-[4-(2-氟苯基)哌嗪-1-基]

戊-1-酮: LC/MC (m/z) 382 (MH⁺), RT=2.22, 纯度: 87.9%。

5

9d, 1-(5-氟-2,3-二氢-1H-吡啶-1-基)-3-[4-(2-氟苯基)哌嗪-

1-基]丙-1-酮: LC/MC (m/z) 372 (MH⁺), RT=2.22, 纯度: 76.87%。

9e, 1-(5-氟-2,3-二氢-1H-吡啶-1-基)-4-[4-(2-氟苯基)哌嗪-

10] 1-基]丁-1-酮: LC/MC (m/z) 386 (MH⁺), RT=2.31, 纯度: 86.01%。

9f, 1-(5-氟-2,3-二氢-1H-吡啶-1-基)-5-[4-(2-氟苯基)哌嗪-

1-基]戊-1-酮: LC/MC (m/z) 400 (MH⁺), RT=2.31, 纯度: 97.52%。

15 9g, 3-[4-(2,4-二氟苯基)哌嗪-1-基]-1-(2,3-二氢-1H-吡啶-1-

基)丙-1-酮: LC/MC (m/z) 372 (MH⁺), RT=2.2, 纯度: 94.79%。

9h, 4-[4-(2,4-二氟苯基)哌嗪-1-基]-1-(2,3-二氢-1H-吡啶-1-

基)丁-1-酮: LC/MC (m/z) 386 (MH⁺), RT=2.29, 纯度: 79.75%。

20

9i, 5-[4-(2,4-二氟苯基)哌嗪-1-基]-1-(2,3-二氢-1H-吡啶-1-

基)戊-1-酮: LC/MC (m/z) 400 (MH⁺), RT=2.29, 纯度: 99.06%。

9j, 3-[4-(2,4-二氟苯基)哌嗪-1-基]-1-(5-氟-2,3-二氢-1H-吡

25 啶-1-基)丙-1-酮: LC/MC (m/z) 390 (MH⁺), RT=2.27, 纯度: 87.99%。

9k, 1-(3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基)-4-[4-(2-氟苯基)哌嗪-1-

基]-丁-1-酮: LC/MC (m/z) 382 (MH⁺), RT=2.22, 纯度: 87.75%。

30 9l, 1-(3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基)-5-[4-(2-氟苯基)哌嗪-1-

基]-戊-1-酮: LC/MC (m/z) 396 (MH⁺), RT=2.22, 纯度: 85.52%。

- 9m, 3-[4-(2,4-二氯苯基)哌嗪-1-基]-1-(3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基)丙-1-酮: LC/MC (m/z) 385 (MH⁺), RT=2.22, 纯度: 87.01%.
- 5 9n, 5-[4-(2,4-二氯苯基)哌嗪-1-基]-1-(3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基)戊-1-酮: LC/MC (m/z) 414 (MH⁺), RT=2.31, 纯度: 87.84%.
- 10a, 3-[4-(3,4-二氯苯基)哌嗪-1-基]-1-(2,3-二氢-1H-吡啶-1-基)丙-1-酮: LC/MC (m/z) 404 (MH⁺), RT=2.47, 纯度: 76.03%.
- 10 10b, 4-[4-(3,4-二氯苯基)哌嗪-1-基]-1-(2,3-二氢-1H-吡啶-1-基)丁-1-酮: LC/MC (m/z) 418 (MH⁺), RT=2.58, 纯度: 99.32%.
- 10c, 3-[4-(3,4-二氯苯基)哌嗪-1-基]-1-(5-氟-2,3-二氢-1H-吡啶-1-基)丙-1-酮: LC/MC (m/z) 422 (MH⁺), RT=2.52, 纯度: 80.99%.
- 15 10d, 3-[4-(3,4-二氯苯基)哌嗪-1-基]-1-(3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基)丙-1-酮: LC/MC (m/z) 418 (MH⁺), RT=2.45, 纯度: 83.31%.
- 20 10e, 5-[4-(3,4-二氯苯基)哌嗪-1-基]-1-(3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基)戊-1-酮: LC/MC (m/z) 446.1 (MH⁺), RT=2.52, 纯度: 98.79%.

药理试验

- 25 使用识别性和可靠性很好的方法对本发明化合物进行试验。这些试验如下:

抑制 [³H]YM-09151-2 与人多巴胺 D₄ 受体的结合

- 30 用这一方法在体外测定用药物抑制 [³H]YM-09151-2 (0.06nM) 与在 CHO 细胞内表达的人克隆的多巴胺 D_{4.2} 受体的膜的结合。该方法是 NEN Life Science Products, Inc., 技术资料证书 PC 2533-10/96 的改进。结果以 IC₅₀ 值的形式列在下面表 1 中。

抑制 [³H] 螺环哌啶苯与人 D₃ 受体的结合

- 5 用此方法在体外测定药物对 [³H] 螺环哌啶苯 (0.3nM) 与表达在 CHO 细胞内的人克隆的多巴胺 D₃ 受体膜的结合的抑制作用。该方法是 MacKenzie 等在 *Eur. J. Pharm. -Mol. Pharm. Sec.* 1994, 266, 79-85 的方法的改进。结果列在下面表 1 中。

抑制 [³H] 哌唑嗪与大鼠 α-受体的结合

- 1) 用此方法在体外测定药物对 [³H] 哌唑嗪 (0.25nM) 与大鼠脑细胞膜中 α-1 受体的结合的抑制作用。该方法是 Hyttel 等, *J. Neurochem.* 1985, 44, 1615-1622 的改进。结果列在下面的表 1 中。

化合物	D ₄ -结合	D ₃ -结合	α -1
1a	3.3	100	59
1b	2.8	3.0	1100
1c	39	10	160
1d	0.92	20	97
1e	2.1	50	17
2a	1.8	31	68
2b	12	3.1	10 %
2c	18	22	190
2d	1.2	4.0	31
2e	1.6	17	40
3	11	6.8	-3 %
4	500	40	4800
5a	2.2	2.8	410
5b	14	1.1	570
5c	3.9	6.8	960
5d	8.6	1.0	720
5e	27	93%	470
6	16	1.8	43
7a	25	73%	38%
7b	53	65%	6%
7c	61	92%	45%
7d	6.0	85%	44%
7e	10	94%	31%
7f	26	95%	34%
8k	8.0	73%	92%
8l	4.0	88%	74%
9k	9.0	92%	69%

表 1: 结合数据 (以 nM 表示的 IC₅₀ 值或作为在 100nM 时结合性的抑制%)

还对化合物进行了以下试验:

抑制 [³H] 螺环哌啶酮与 D₂ 受体的结合

- 5 利用 Hyttel 等在 J. Neuroche. 1985, 44, 1615 中的方法, 通过测定化合物抑制 [³H] 螺环哌啶酮与 D₂ 受体结合的能力, 试验了化合物与多巴胺 D₂ 受体的亲合性。

一般来说, 已发现本发明化合物对于多巴胺 D₄ 受体和多巴胺 D₃ 受体有高亲合性。化合物对于多巴胺 D₂ 受体没有或只有很弱的亲合性。

- 1) 肾上腺素能 α -1-受体阻断的一个重要作用是由于小容量血管的膨胀造成的中心静脉压力下降引起的体位性低血压。这一作用还可能伴随着心输出量减小。本发明的一些化合物的另一优点是对肾上腺素能 α -1-受体只有很弱的作用, 这意味着引起体位性低血压的倾向较小。

- 15 一些本发明化合物与中心 5-羟色胺受体, 例如 5-HT_{1A} 和/或 5-HT_{2A} 受体相互作用, 和/或作为 5-HT 重摄抑制剂起作用。

- 因此, 本发明化合物被认为可用于治疗精神病, 包括精神分裂症的阳性和阴性症状, 情感性神经疾患, 如一般性焦虑症、恐慌症和强迫行为与观念症, 压抑, 攻击性行为, 认知障碍和由于用 L-多巴治疗诱发的运动障碍。
- 2) 本发

- 本发明的药物组合物或根据本发明制备的药物组合物可以通过任何合适的途径给药, 例如以片剂、胶囊剂、粉剂、糖浆剂等形式口服, 或者以注射溶液的形式肠道外给药。为了制备这些组合物, 可以使用本领域熟知的方法, 并可使用本领域通常使用的任何可药用的载体、稀释剂、赋形剂或其它添加剂。
- 25

本发明化合物可以方便地以含该化合物约 0.01-100mg 的单位剂型施用。

总日剂量通常是约 0.05-500mg, 最优选为约 0.1-50mg 本发明活性化合物。

30

制剂实施例

本发明的药物制剂可以用本领域的常规方法制备。

例如，片剂可以通过将活性成分与通常的辅剂和/或稀释剂混合后在常规的压片机中压制得到。辅剂或稀释剂的实例包括：玉米淀粉、土豆淀粉、滑石粉、硬脂酸镁、明胶、乳糖、树胶等。通常用于此类用途的任何其它的辅剂，例如着色剂、矫味剂、防腐剂等，均可使用，只要它们与活性成分相容。

注射溶液的制备方法可以是，将活性成分与可能的添加剂溶于一部分注射用的溶剂中，优选是无菌的水，将溶液调节至所要求的体积，将溶液灭菌并装入合适的安瓿或小瓶中。可以加入本领域通常使用的任何合适的添加剂，例如渗透压调节剂、防腐剂、抗氧化剂等。

10

本发明制剂的典型制剂实例如下：

1) 含 5.0mg 本发明活性化合物（按游离碱计）的片剂：

式 I 化合物	5.0mg
乳糖	60mg
玉米淀粉	30mg
羟丙基纤维素	2.4mg
微晶纤维素	19.2mg
交联的羧甲基纤维素钠 A 型	2.4mg
硬脂酸镁	0.84mg

2) 含 0.5mg 本发明活性化合物（按游离碱计）的片剂：

式 I 化合物	0.5mg
乳糖	46.9mg
玉米淀粉	23.5mg
聚乙烯吡咯烷酮	1.8mg
微晶纤维素	14.4mg
交联的羧甲基纤维素钠 A 型	1.8mg
硬脂酸镁	0.63mg

3) 糖浆剂，每毫升含：

式 I 化合物	25mg
山梨糖醇	500mg
羟丙基纤维素	15mg
甘油	50mg

对羟基苯甲酸甲酯	1mg
对羟基苯甲酸丙酯	0.1mg
乙醇	0.005ml
香料	0.05mg
糖精钠	0.5mg
水	至 1ml
4) 注射溶液, 每毫升含:	
式 I 化合物	0.5mg
山梨糖醇	5.1mg
乙酸	0.05mg
糖精钠	0.5mg
水	至 1ml