

(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 101155804 B

(45) 授权公告日 2013. 03. 27

(21) 申请号 200680011923. 0

(22) 申请日 2006. 04. 12

(30) 优先权数据

116698/2005 2005. 04. 14 JP

(85) PCT申请进入国家阶段日

2007. 10. 12

(86) PCT申请的申请数据

PCT/JP2006/308162 2006. 04. 12

(87) PCT申请的公布数据

W02006/112464 EN 2006. 10. 26

(73) 专利权人 大塚制药株式会社

地址 日本东京

(72) 发明人 山下博司 松原淳 大岛邦生

黑田英明 伊藤展明 宫村伸

清水聪 田中达义 高桥永

(74) 专利代理机构 北京金信立方知识产权代理

有限公司 11225

代理人 朱梅 徐志明

(51) Int. Cl.

C07D 409/12 (2006. 01)

A61K 31/435 (2006. 01)

A61P 25/00 (2006. 01)

(56) 对比文件

CN 1154105 A, 1997. 07. 09, 说明书 1-39 页.

CN 1139108 A, 说明书 1-30 页.

审查员 金英

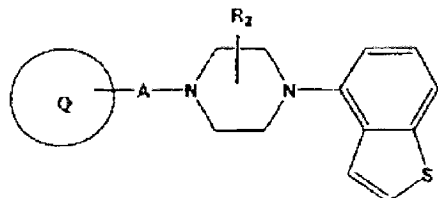
权利要求书 5 页 说明书 71 页

(54) 发明名称

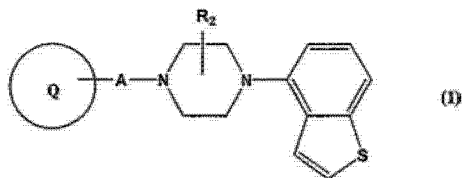
用于治疗精神疾病的哌嗪取代的苯并噻吩

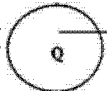
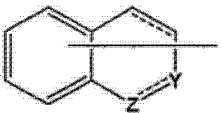
(57) 摘要

本发明提供一种由通式 (1) 表示的杂环化合物: 本发明的化合物对于包括中枢神经系统疾病在内的精神疾病具有广泛的治疗谱, 无副作用且具有很高的安全性。



1. 一种由式(1)表示的杂环化合物或其盐：



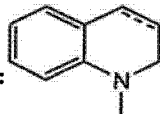
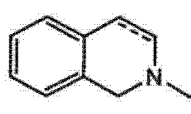
其中由  表示的 Q 环代表 ,

其中 ---Z---Y--- 代表 $\text{---NH---CH}_2\text{---}$ 、 ---N=CH--- 、 $\text{---CH}_2\text{---NH---}$ 或 ---CH=N--- ；并且在包含 Z 和 Y 的杂环骨架 3- 位和 4- 位间的碳 - 碳键 ----- 代表单键或者双键；

Q 环可以有至少一个取代基,所述取代基选自由 $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ 烷基、 $\text{C}_2 \sim \text{C}_6$ 链烯基、 $\text{C}_2 \sim \text{C}_6$ 炔基、羟基、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ 烷氧基、卤代 $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ 烷基、苯基、苯基 $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ 烷基、苯基 $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ 烷氧基、苯基羰基、 $\text{C}_2 \sim \text{C}_6$ 链烯氧基、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ 烷酰基、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ 烷酰氧基、 $\text{C}_3 \sim \text{C}_8$ 环烷基、 $\text{C}_3 \sim \text{C}_8$ 环烷基 $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ 烷基、卤素原子、可以包含 $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ 烷基的氨基甲酰基、羧基、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ 烷氧基羰基、可以包含 $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ 烷酰基的氨基、硝基、羟基 $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ 烷基、可以包含 $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ 烷基的氨基 $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ 烷基、噻吩基、吡咯烷基取代的 $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ 烷基和羰基组成的组；

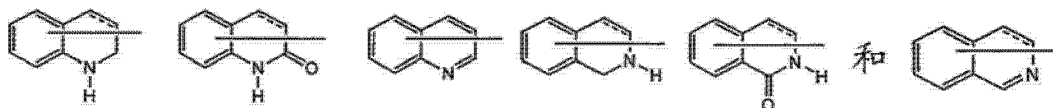
R_2 代表氢原子或 $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ 烷基；以及

A 代表 $\text{---O---A}_1\text{---}$ 或者 $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ 亚烷基,其中 A_1 代表可被羟基取代的可包含一个氧原子的亚烷基,或 A_1 代表被 $\text{C}_2 \sim \text{C}_6$ 亚链烯基取代的亚烷基；

当 A 代表 $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ 亚烷基时, Q 环代表选自由： 和  组成的组

的双环基,其中碳 - 碳键 ----- 代表单键或者双键。

2. 根据权利要求 1 所述的由式(1)表示的杂环化合物或其盐,其中 Q 环代表选自由：

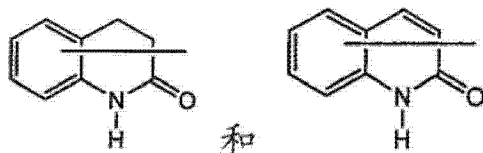


组成的组的双环基,其中双杂环骨架 3- 位和 4- 位之间的碳 - 碳键 ----- 为单键或者双键；

Q 环可以具有选自由 $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ 烷基、 $\text{C}_2 \sim \text{C}_6$ 链烯基、 $\text{C}_2 \sim \text{C}_6$ 炔基、羟基、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ 烷氧基、卤代 $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ 烷基、苯基、苯基 $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ 烷基、苯基 $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ 烷氧基、苯甲酰基、 $\text{C}_2 \sim \text{C}_6$ 链烯氧基、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ 烷酰基、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ 烷酰氧基、环 $\text{C}_3\text{--C}_8$ 烷基、环 $\text{C}_3\text{--C}_8$ 烷基 $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ 烷基、卤素原子、可以包含 $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ 烷基的氨基甲酰基、羧基、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ 烷氧基羰基、可以包含 $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ 烷酰基的氨基、硝基、羟基 $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ 烷基、可以包含 $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ 烷基的氨基 $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ 烷基、噻吩基和吡咯烷基取代的 $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ 烷基组成的组的 1 ~ 3 个取代基；以及

A 代表 $\text{---O---A}_1\text{---}$,其中 A_1 代表可被羟基取代的 $\text{C}_1\text{--C}_6$ 亚烷基,该亚烷基可以包含一个氧原子。

3. 根据权利要求 2 所述的由式(1)表示的杂环化合物或其盐,其中 Q 环代表选自由：

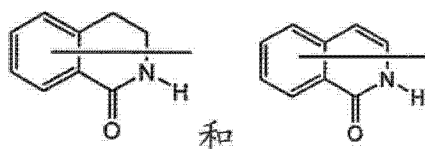


组成的组的双环基，

Q 环可以具有选自 $C_1 \sim C_6$ 烷基、 $C_2 \sim C_6$ 链烯基、 $C_2 \sim C_6$ 炔基、羟基、 $C_1 \sim C_6$ 烷氧基、卤代 $C_1 \sim C_6$ 烷基、苯基 $C_1 \sim C_6$ 烷基、苯基 $C_1 \sim C_6$ 烷氧基、苯甲酰基、 $C_2 \sim C_6$ 链烯氧基、 $C_1 \sim C_6$ 烷酰基、 $C_1 \sim C_6$ 烷酰氧基、环 C_3-C_8 烷基、环 C_3-C_8 烷基 $C_1 \sim C_6$ 烷基、卤素原子、可以包含 $C_1 \sim C_6$ 烷基的氨基甲酰基、羧基、 $C_1 \sim C_6$ 烷氧基羰基、可以包含 $C_1 \sim C_6$ 烷酰基的氨基、硝基、羟基 $C_1 \sim C_6$ 烷基、可以包含 $C_1 \sim C_6$ 烷基的氨基 $C_1 \sim C_6$ 烷基、苯基、噻吩基和吡咯烷基 $C_1 \sim C_6$ 烷基组成的组的 1 ~ 3 个取代基；以及

A 代表 $-O-A_1-$ ，其中 A_1 代表可被羟基取代的 C_1-C_6 亚烷基，该亚烷基可以包含一个氧原子。

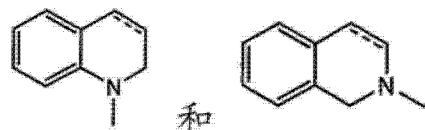
4. 根据权利要求 2 所述的由式(1)表示的杂环化合物或其盐，其中 Q 环代表选自自由：



组成的组的双环基，

其中，Q 环可以具有选自自由 $C_1 \sim C_6$ 烷基、 $C_2 \sim C_6$ 链烯基、 $C_2 \sim C_6$ 炔基、羟基、 $C_1 \sim C_6$ 烷氧基、卤代 $C_1 \sim C_6$ 烷基、苯基、苯基 $C_1 \sim C_6$ 烷基、苯基 $C_1 \sim C_6$ 烷氧基、苯甲酰基、 $C_2 \sim C_6$ 链烯氧基、 $C_1 \sim C_6$ 烷酰基、 $C_1 \sim C_6$ 烷酰氧基、环 C_3-C_8 烷基、环 C_3-C_8 烷基 $C_1 \sim C_6$ 烷基、卤素原子、可以包含 $C_1 \sim C_6$ 烷基的氨基甲酰基、羧基、 $C_1 \sim C_6$ 烷氧基羰基、可以包含 $C_1 \sim C_6$ 烷酰基的氨基、硝基、羟基 $C_1 \sim C_6$ 烷基、可以包含 $C_1 \sim C_6$ 烷基的氨基 $C_1 \sim C_6$ 烷基、噻吩基和吡咯烷基 $C_1 \sim C_6$ 烷基组成的组的 1 ~ 3 个取代基。

5. 根据权利要求 1 所述的由式(1)表示的杂环化合物或其盐，其中 Q 环代表选自自由：

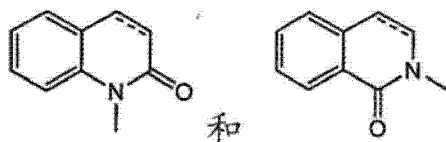


组成的组的双环基，其中上述的双环杂环骨架的 3- 位和 4- 位间的碳 - 碳键 ----- 代表的是单键或者双键；

Q 环可以具有选自自由 $C_1 \sim C_6$ 烷基、 $C_2 \sim C_6$ 链烯基、 $C_2 \sim C_6$ 炔基、羟基、 $C_1 \sim C_6$ 烷氧基、卤代 $C_1 \sim C_6$ 烷基、苯基、苯基 $C_1 \sim C_6$ 烷基、苯基 $C_1 \sim C_6$ 烷氧基、苯甲酰基、 $C_2 \sim C_6$ 链烯氧基、 $C_1 \sim C_6$ 烷酰基、 $C_1 \sim C_6$ 烷酰氧基、环 C_3-C_8 烷基、环 C_3-C_8 烷基 $C_1 \sim C_6$ 烷基、卤素原子、可以包含 $C_1 \sim C_6$ 烷基的氨基甲酰基、羧基、 $C_1 \sim C_6$ 烷氧基羰基、可以包含 $C_1 \sim C_6$ 烷酰基的氨基、硝基、羟基 $C_1 \sim C_6$ 烷基、可以包含 $C_1 \sim C_6$ 烷基的氨基 $C_1 \sim C_6$ 烷基、噻吩基、吡咯烷基 $C_1 \sim C_6$ 烷基和羰基组成的组的 1 ~ 3 个取代基；以及

A 代表 $C_1 \sim C_6$ 亚烷基。

6. 根据权利要求 5 所述的由式(1)表示的杂环化合物或其盐，其中 Q 环代表由



组成的组的双环基,其中上述的双环杂环骨架的 3-位和 4-位间的碳-碳键-----代表的是单键或者双键;

其中,Q 环可以具有选自 $C_1 \sim C_6$ 烷基、 $C_2 \sim C_6$ 链烯基、 $C_2 \sim C_6$ 炔基、羟基、 $C_1 \sim C_6$ 烷氧基、卤代 $C_1 \sim C_6$ 烷基、苯基、苯基 $C_1 \sim C_6$ 烷基、苯基 $C_1 \sim C_6$ 烷氧基、苯甲酰基、 $C_2 \sim C_6$ 链烯氧基、 $C_1 \sim C_6$ 烷酰基、 $C_1 \sim C_6$ 烷酰氧基、环 $C_3 \sim C_8$ 烷基、环 $C_3 \sim C_8$ 烷基 $C_1 \sim C_6$ 烷基、卤素原子、可以包含 $C_1 \sim C_6$ 烷基的氨基甲酰基、羧基、 $C_1 \sim C_6$ 烷氧基羰基、可以包含 $C_1 \sim C_6$ 烷酰基的氨基、硝基、羟基 $C_1 \sim C_6$ 烷基、可以包含 $C_1 \sim C_6$ 烷基的氨基 $C_1 \sim C_6$ 烷基、噻吩基和吡咯烷基 $C_1 \sim C_6$ 烷基组成的组的 1 ~ 3 个取代基。

7. 根据权利要求 3 所述的由式(1)表示的杂环化合物或其盐,其选自以下基团组成的组:

- (1) 7-[4-(4-苯并[b]噻吩-4-基-哌嗪-1-基)丁氧基]-1H-喹啉-2-酮,
- (2) 7-[3-(4-苯并[b]噻吩-4-基-哌嗪-1-基)丙氧基]-1H-喹啉-2-酮,
- (3) 7-[3-(4-苯并[b]噻吩-4-基-哌嗪-1-基)丙氧基]-3,4-二氢-1H-喹啉-2-酮,
- (4) 7-[4-(4-苯并[b]噻吩-4-基-哌嗪-1-基)丁氧基]-3,4-二氢-1H-喹啉-2-酮,
- (5) 7-[4-(4-苯并[b]噻吩-4-基-哌嗪-1-基)丁氧基]-1-甲基-3,4-二氢-1H-喹啉-2-酮,和

- (6) 6-[3-(4-苯并[b]噻吩-4-基-哌嗪-1-基)丙氧基]-3,4-二氢-1H-喹啉-2-酮。

8. 根据权利要求 4 所述的由式(1)表示的杂环化合物或其盐,其选自以下基团组成的组:

- (1) 7-[3-(4-苯并[b]噻吩-4-基-哌嗪-1-基)丙氧基]-3,4-二氢-2H-异喹啉-1-酮,

- (2) 7-[3-(4-苯并[b]噻吩-4-基-哌嗪-1-基)丙氧基]-2-甲基-3,4-二氢-2H-异喹啉-1-酮,

- (3) 7-[4-(4-苯并[b]噻吩-4-基-哌嗪-1-基)丁氧基]-2-甲基-3,4-二氢-2H-异喹啉-1-酮,

- (4) 7-[4-(4-苯并[b]噻吩-4-基-哌嗪-1-基)丁氧基]-3,4-二氢-2H-异喹啉-1-酮,

- (5) 7-[3-(4-苯并[b]噻吩-4-基-哌嗪-1-基)丙氧基]-2H-异喹啉-1-酮,和

- (6) 7-[3-(4-苯并[b]噻吩-4-基-哌嗪-1-基)丙氧基]-2-甲基-2H-异喹啉-1-酮。

9. 一种药物组合物,其包括根据权利要求 1 ~ 8 中的任一项所述的包含作为活性成分的由式(1)表示的杂环化合物或其盐和可药用载体。

10. 根据权利要求 9 所述的药物组合物,用于治疗或预防中枢神经系统疾病。

11. 根据权利要求 10 所述的药物组合物,用于治疗或预防由下述疾病组成的组的中枢神经系统疾病:精神分裂症;情感紊乱;精神紊乱;情绪紊乱;I 型双相性精神障碍;II 型双相性精神障碍;抑郁症;情绪恶劣性障碍;循环情感性障碍;惊恐发作;惊恐性障碍;广场恐惧症;社交恐惧症;强迫性障碍;创伤后精神紧张性障碍;泛化性焦虑症;急性应激障

碍 ; 癔病 ; 躯体化障碍 ; 转化障碍 ; 疼痛类疾病 ; 疑病症 ; 造作性障碍 ; 分离性障碍 ; 性功能障碍 ; 性欲障碍 ; 性唤起障碍 ; 勃起功能障碍 ; 神经性厌食症 ; 神经性饥饿症 ; 睡眠障碍 ; 适应性障碍 ; 酒精滥用 ; 酒精中毒 ; 药物成瘾 ; 兴奋剂中毒 ; 麻醉剂成瘾 ; 快感缺乏症 ; 精神错乱 ; 认知障碍 ; 呕吐 ; 晕动症 ; 肥胖症 ; 痛苦 ; 精神发育迟缓 ; 自闭症 , 孤独症 ; 图雷特氏病 ; 抽动症 ; 注意缺乏 / 亢进类疾病 ; 品行障碍 ; 和唐氏综合征。

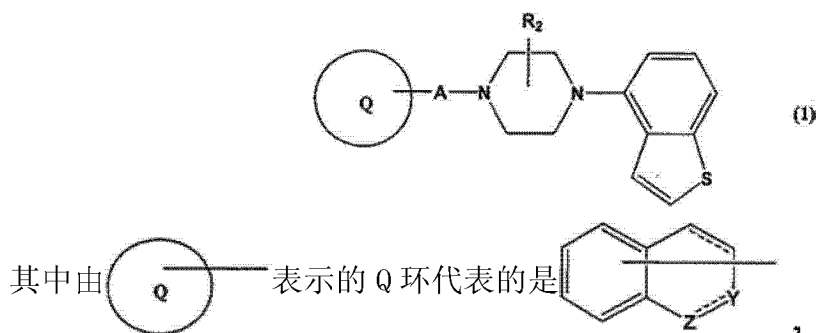
12. 根据权利要求 11 所述的药物组合物, 其中, 所述疼痛类疾病为偏头痛。

13. 根据权利要求 11 所述的药物组合物, 其中, 所述精神分裂症为难控制的、难处理的或慢性精神分裂症; 所述抑郁症为内因性抑郁症, 重性抑郁症, 忧郁症和难控制的抑郁症; 所述快感缺乏症为医源性快感缺乏症, 心理或智力因素导致的快感缺乏症, 与抑郁症有关的快感缺乏症, 与精神分裂症有关的快感缺乏症; 所述认知障碍为与阿尔茨海默病、帕金森病和其他神经变性类疾病有关的认知障碍, 由阿尔茨海默病、帕金森病和相关的神经变性类疾病引起的认知障碍, 精神分裂症的认知障碍, 由难控制的、难处理的或慢性精神分裂症引起的认知障碍。

14. 一种制备药物组合物的方法, 包括将根据权利要求 1 ~ 8 中任一项所述的由式 (1) 表示的杂环化合物或其盐与可药用载体混合。

15. 根据权利要求 1 ~ 8 中任一项所述的由式 (1) 表示的杂环化合物或其盐在制备多巴胺 D₂ 受体部分激动剂和 / 或五羟色胺 5-HT_{2A} 受体拮抗剂和 / 或肾上腺素 α₁ 受体拮抗剂和 / 或五羟色胺吸收抑制剂和 / 或五羟色胺重吸收抑制剂中的用途。

16. 一种制备由式 (1) 表示的杂环化合物或其盐的方法:



其中 ---Z---Y--- 代表 $\text{---NH---CH}_2\text{---}$ 、 ---N=CH--- 、 $\text{---CH}_2\text{---NH---}$ 或者 ---CH=N--- ; 并且

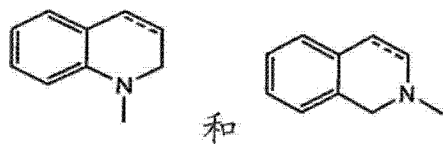
在包含 Z 和 Y 杂环骨架 3- 位和 4- 位之间的碳 - 碳键 --- 为单键或者双键;

Q 环可以至少有一个取代基, 该取代基选自由 C₁ ~ C₆ 烷基、C₂ ~ C₆ 链烯基、C₂ ~ C₆ 炔基、羟基、C₁ ~ C₆ 烷氧基、卤化 C₁ ~ C₆ 烷基、苯基、苯基 C₁ ~ C₆ 烷基、苯基 C₁ ~ C₆ 烷氧基、苯基羰基、C₂ ~ C₆ 链烯氧基、C₁ ~ C₆ 烷酰基、C₁ ~ C₆ 烷酰氧基、C₃ ~ C₈ 环烷基、C₃ ~ C₈ 环烷基 C₁ ~ C₆ 烷基、卤素原子、可以包含 C₁ ~ C₆ 烷基的氨基甲酰基、羧基、C₁ ~ C₆ 烷氧基羰基、可以包含 C₁ ~ C₆ 烷酰基的氨基、硝基、羟基 C₁ ~ C₆ 烷基、可以包含 C₁ ~ C₆ 烷基的氨基 C₁ ~ C₆ 烷基、噻吩基、吡咯烷基取代的 C₁ ~ C₆ 烷基和羰基组成的组;

R₂ 代表氢原子或 C₁ ~ C₆ 烷基; 以及

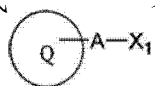
A 代表 $\text{---O---A}_1\text{---}$, 其中 A₁ 代表可被羟基取代的可包含一个氧原子的亚烷基, 或者代表被 C₁ ~ C₆ 亚烷基取代的亚烷基;

当 A 代表 C₁ ~ C₆ 亚烷基时, Q 环代表选自由:

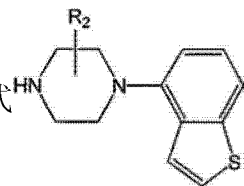


组成的组的双环基,其中碳-碳键 --- 代表单键或者双键,

其特征在于包含由式



表示的化合物或其盐与由式



表示的化

合物或其盐之间反应,其中 Q 环和 A 同上文中的定义一致,且 X_1 代表卤素原子或同卤素原子一样能够引起取代反应的基团, R_2 同上文中定义的一致。

用于治疗精神疾病的哌嗪取代的苯并噻吩

技术领域

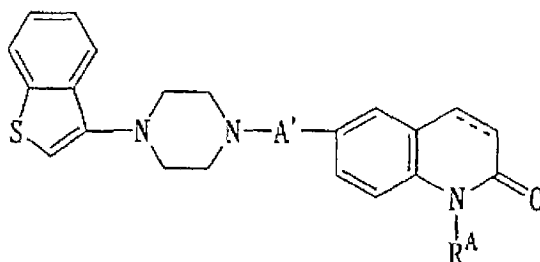
[0001] 本发明涉及一种新的杂环化合物。

背景技术

[0002] 由于精神分裂症以及双相性精神障碍、情绪紊乱和情感紊乱的成因不同,就需要一种具有多种药理效应的药物,以便于扩大治疗谱。

[0003] W02004/026864A1 公开的一种喹诺酮衍生物,其通式为:

[0004]

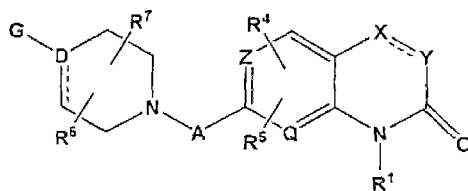


[0005] (其中, A' 代表 $-(CH_2)_mCH_2-$ 、 $-(CH_2)_mO-$ 等; m 代表 1 ~ 4 的整数; 以及 R^A 代表氢原子、可以被 1 ~ 3 个氟原子取代的 C_{1-4} 烷基等)。该衍生物具有 D_2 受体拮抗剂活性和五羟色胺 2A ($5-HT_{2A}$) 受体拮抗剂活性, 用于治疗精神分裂症和其他中枢神经系统疾病)。

[0006] 但是, 在 W02004/026864A1 中并没有说明: 文件中描述的喹诺酮衍生物同时具有 D_2 受体部分激动活性、 $5-HT_{2A}$ 受体拮抗活性、 α_1 受体拮抗活性和 5-羟色胺吸收抑制活性, 以及该衍生物具有广泛的治疗谱。

[0007] W02005/019215 A1 公开了以如下式表示的化合物:

[0008]



[0009] (其中, A 为 $-(CH_2)_mCH_2-$ 、 $-(CH_2)_mO-$ 等; m 代表 2 ~ 5 的整数; D 为 N、C 等; 当 Z 和 Q 中至少一个为 N 时, Z 和 Q 独立地为 N、C 或者 CH; X 和 Y 独立地为 C、N 等, X 和 Y 之间的键是单键或者双键; R_1 为氢、 (C_1-C_3) 烷基等; 各 R^4 、 R^5 、 R^6 和 R^7 代表氢、烷基等; 以及 G 代表一组单环或者双环化合物), 该化合物与多巴胺 D_2 受体连接。W02005/019215 A1 提出: 其中公开的一些化合物具有 D_2 受体部分激动活性或者 D_2 受体拮抗剂活性, 并且可能对于治疗精神分裂症和其他中枢神经系统疾病有效。

[0010] 但是, W02005/019215 A1 没有明确地公开本发明的化合物。

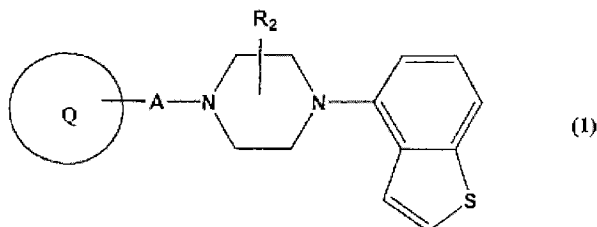
发明内容

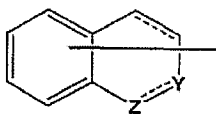
[0011] 本发明的目的为提供一种抗精神病药物, 其与熟知的代表性和非代表性抗精神病药物相比具有更广泛的治疗谱、更少的副作用和良好的耐受性和安全性。

[0012] 本发明人对上述问题进行了深入的研究,因此成功合成了一种新化合物,该化合物同时具有多巴胺 D_2 受体部分激动活性 (D_2 受体部分激动活性),5-羟色胺 $5-HT_{2A}$ 受体拮抗活性 ($5-HT_{2A}$ 受体拮抗活性)和肾上腺素 α_1 受体拮抗活性 (α_1 受体拮抗活性),并且除以上作用外还具有 5-羟色胺吸收抑制作用 (或者 5-羟色胺重吸收抑制作用)。本发明正是在以上发现的基础上完成的。

[0013] 本发明提供一种由通式 (1) 表示的杂环化合物:

[0014]



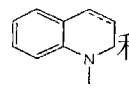
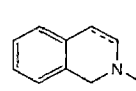
[0015] [其中由  代表的 Q 环代表的是 

[0016] (其中 $—Z—Y—$ 代表 $-NH-CH_2-$ 、 $-N=CH-$ 、 $-CH_2-NH-$ 或者 $-CH=N-$;以及在包含 Z 和 Y 的杂环骨架的 3-位和 4-位之间的碳-碳键 $-----$ 为单键或者双键);

[0017] Q 环可以是选自由低级烷基、低级链烯基、低级炔基、羟基、低级烷氧基、卤代低级烷基、芳香基、芳基低级烷基、芳基低级烷氧基、芳基羰基、低级链烯氧基、低级烷酰基、低级烷酰氧基、环烷基、环烷基低级烷基、卤素原子、可以包含低级烷基的氨基甲酰基、羧基、低级烷氧基羰基、可以包含低级烷酰基的氨基、硝基、羟基低级烷基、可以包含低级烷基的氨基低级烷基、噻吩基、包含 1~2 个氮原子的饱和 3~8 元杂单环基取代的低级烷基和羰基组成的组的至少一个取代基。

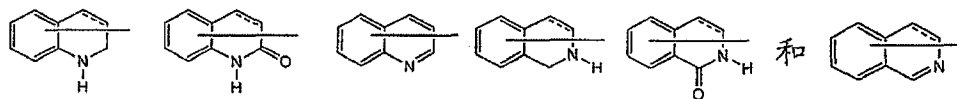
[0018] R_2 代表氢原子或低级烷基,以及

[0019] A 代表 $-O-A_1-$ (其中 A_1 代表亚烷基,其可被羟基取代 (其中亚烷基可以包含一个氧原子) 或者被低级亚链烯基取代) 或者低级亚烷基;

[0020] 当 A 代表的是低级亚烷基时, Q 环代表选自由  和  组成的组的双环基 (其中碳-碳键 $-----$ 代表单键或者双键)) 或者是该化合物的盐。

[0021] 本发明提供一种由通式 (1) 表示的杂环化合物,其中 Q 环代表选自由:

[0022]



[0023] 组成的组的双环基 (其中双杂环骨架 3-位和 4-位之间的碳-碳键 $-----$ 为单键或者双键);

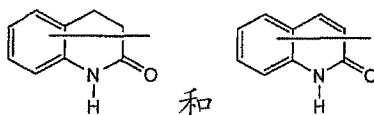
[0024] Q 环可以具有选自由低级烷基、低级链烯基、低级炔基、羟基、低级烷氧基、卤代低级烷基、苯基、苯基低级烷基、萘基低级烷基、苯基低级烷氧基、萘基低级烷氧基、苯甲酰基、低级链烯氧基、低级烷酰基、低级烷酰氧基、环 C_3-C_8 烷基、环 C_3-C_8 烷基低级烷基、卤素原子、可以包含低级烷基的氨基甲酰基、羧基、低级烷氧基羰基、可以包含低级烷酰基的氨基、硝

基、羟基低级烷基、可以包含低级烷基的氨基低级烷基、噻吩基和包含 1 ~ 2 个氮原子的饱和 5- ~ 6- 元杂单环基取代的低级烷基组成的组的 1 ~ 3 个取代基 ; 以及

[0025] A 代表 $-O-A_1-$ (其中 A_1 代表 C_1-C_2 亚烷基, 其可被羟基取代 (其中亚烷基可以包含一个氧原子)), 或者其盐。

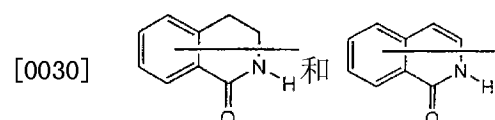
[0026] 本发明提供一种由通式 (1) 表示的杂环化合物, 其中 Q 环代表选自由 :

[0027]



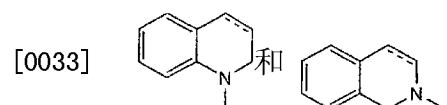
[0028] 组成的组的双环基, Q 环可以具有选自由低级烷基、低级链烯基、低级炔基、羟基、低级烷氧基、卤代低级烷基、苯基低级烷基、萘基低级烷基、苯基低级烷氧基、萘基低级烷氧基、苯甲酰基、低级链烯氧基、低级烷酰基、低级烷酰氧基、环 C_3-C_8 烷基、环 C_3-C_8 烷基低级烷基、卤素原子、可以包含低级烷基的氨基甲酰基、羧基、低级烷氧基羰基、可以包含低级烷酰基的氨基、硝基、羟基低级烷基、可以包含低级烷基的氨基低级烷基, 苯基、噻吩基和吡咯烷基低级烷基组成的组的 1 ~ 3 个取代基 ; 以及

[0029] A 代表 $-O-A_1-$ (其中 A_1 代表 C_1-C_6 亚烷基, 其可被羟基取代 (其中亚烷基可以包含一个氧原子)), 或者其盐。本发明提供一种由通式 (1) 表示的杂环化合物, 其中 Q 环代表选自由 :



[0031] 组成的组的双环基 (Q 环可以具有选自由低级烷基、低级链烯基、低级炔基、羟基、低级烷氧基、卤代低级烷基、苯基、苯基低级烷基、萘基低级烷基、苯基低级烷氧基、萘基低级烷氧基、苯甲酰基、低级链烯氧基、低级烷酰基、低级烷酰氧基、环 C_3-C_8 烷基、环 C_3-C_8 烷基低级烷基、卤素原子、可以包含低级烷基的氨基甲酰基、羧基、低级烷氧基羰基、可以包含低级烷酰基的氨基、硝基、羟基低级烷基、可以包含低级烷基的氨基低级烷基、噻吩基和吡咯烷基低级烷基组成的组的 1 ~ 3 个取代基), 或者其盐。

[0032] 本发明提供一种由通式 (1) 表示的杂环化合物, 其中 Q 环代表选自由 :



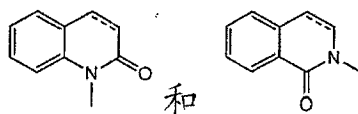
[0034] 组成的组的双环基 (其中上述的双环杂环化合物骨架的 3- 位和 4- 位间的碳 - 碳键 $\equiv$ 代表的是单键或者双键) ;

[0035] Q 环可以具有选自由低级烷基、低级链烯基、低级炔基、羟基、低级烷氧基、卤代低级烷基、苯基、苯基低级烷基、萘基低级烷基、苯基低级烷氧基、萘基低级烷氧基、苯甲酰基、低级链烯氧基、低级烷酰基、低级烷酰氧基、环 C_3-C_8 烷基、环 C_3-C_8 烷基低级烷基、卤素原子、可以包含低级烷基的氨基甲酰基、羧基、低级烷氧基羰基、可以包含低级烷酰基的氨基、硝基、羟基低级烷基、可以包含低级烷基的氨基低级烷基、噻吩基、吡咯烷基和羰基组成的组的 1 ~ 3 个取代基 ; 以及

[0036] A 代表低级亚烷基, 或者其盐。

[0037] 本发明提供一种由通式 (1) 表示的杂环化合物, 其中 Q 环代表双环基, 可以为以下分子式的其中一个:

[0038]



[0039] (其中上述的双环杂环骨架的 3-位和 4-位间的碳-碳键 -----代表的是单键或者双键);

[0040] Q 环可以具有选自包括低级烷基、低级链烯基、低级炔基、羟基、低级烷氧基、卤代低级烷基、苯基、苯基低级烷基、萘基低级烷基、苯基低级烷氧基、萘基低级烷氧基、苯甲酰基、低级链烯氧基、低级烷酰基、低级烷酰氧基、环 C₃-C₈ 烷基、环 C₃-C₈ 烷基低级烷基、卤素原子、可以包含低级烷基的氨基甲酰基、羧基、低级烷氧基羰基、可以包含低级烷酰基的氨基、硝基、羟基低级烷基、可以包含低级烷基的氨基低级烷基、噻吩基和吡咯烷基低级烷基的组的 1~3 个取代基, 或者其盐。

[0041] 在这些由式 (1) 表示的杂环化合物或其盐中, 优选的化合物选自如下几种化合物或其盐:

[0042] (1) 7-[4-(4-苯并 [b] 噻吩 -4-基 - 哌嗪 -1-基) 丁氧基]-1H- 喹啉 -2- 酮,

[0043] (2) 7-[3-(4-苯并 [b] 噻吩 -4-基 - 哌嗪 -1-基) 丙氧基]-1H- 喹啉 -2- 酮,

[0044] (3) 7-[3-(4-苯并 [b] 噻吩 -4-基 - 哌嗪 -1-基) 丙氧基]-3,4- 二氢 -1H- 喹啉 -2- 酮,

[0045] (4) 7-[4-(4-苯并 [b] 噻吩 -4-基 - 哌嗪 -1-基) 丁氧基]-3,4- 二氢 -1H- 喹啉 -2- 酮,

[0046] (5) 7-[4-(4-苯并 [b] 噻吩 -4-基 - 哌嗪 -1-基) 丁氧基]-1- 甲基 -3,4- 二氢 -1H- 喹啉 -2- 酮, 和

[0047] (6) 6-[3-(4-苯并 [b] 噻吩 -4-基 - 哌嗪 -1-基) 丙氧基]-3,4- 二氢 -1H- 喹啉 -2- 酮; 或其盐。

[0048] 此外, 在由式 (1) 表示的杂环化合物或其盐中, 优选的化合物包括选自如下几种化合物或其盐:

[0049] (1) 7-[3-(4-苯并 [b] 噻吩 -4-基 - 哌嗪 -1-基) 丙氧基]-3,4- 二氢 -2H- 异喹啉 -1- 酮,

[0050] (2) 7-[3-(4-苯并 [b] 噻吩 -4-基 - 哌嗪 -1-基) 丙氧基]-2- 甲基 -3,4- 二氢 -2H- 异喹啉 -1- 酮,

[0051] (3) 7-[4-(4-苯并 [b] 噻吩 -4-基 - 哌嗪 -1-基) 丁氧基]-2- 甲基 -3,4- 二氢 -2H- 异喹啉 -1- 酮,

[0052] (4) 7-[4-(4-苯并 [b] 噻吩 -4-基 - 哌嗪 -1-基) 丁氧基]-3,4- 二氢 -2H- 异喹啉 -1- 酮,

[0053] (5) 7-[3-(4-苯并 [b] 噻吩 -4-基 - 哌嗪 -1-基) 丙氧基]-2H- 异喹啉 -1- 酮, 和

[0054] (6) 7-[3-(4-苯并 [b] 噻吩 -4-基 - 哌嗪 -1-基) 丙氧基]-2- 甲基 -2H- 异喹啉 -1- 酮; 或其盐。

[0055] 本发明提供一种药物组合物, 其包含作为活性成分的由式 (1) 表示的杂环化合物

或其盐与可药用载体混合。根据本发明的药物组合物可有效地用于治疗或者预防中枢神经系统疾病。

[0056] 根据本发明的药物组合物可以用做治疗或者预防中枢神经系统疾病的药物组合物,这些中枢神经系统疾病选自:精神分裂症;难控制的、难处理的或慢性精神分裂症;情感紊乱;精神紊乱;情绪紊乱; I 型双相性精神障碍;II 型双相性精神障碍;抑郁症;内因性抑郁症;重性抑郁症;忧郁症和难控制的抑郁症;情绪恶劣性障碍;循环情感性障碍;惊恐发作;惊恐性障碍;广场恐惧症;社交恐惧症;强迫性障碍;创伤后精神紧张性障碍;泛化性焦虑症;急性应激障碍;癔病;躯体化障碍;转化障碍;疼痛类疾病;疑病症;造作性障碍;分离性障碍;性功能障碍;性欲障碍;性唤起障碍;勃起功能障碍;神经性厌食症;神经性饥饿症;睡眠障碍;适应性障碍;酒精滥用;酒精中毒;药物成瘾;兴奋剂中毒;麻醉剂成瘾;快感缺乏症;医源性快感缺乏症;心理或智力因素导致的快感缺乏症;与抑郁症有关的快感缺乏症;与精神分裂症有关的快感缺乏症;精神错乱;认知障碍;与阿尔茨海默病、帕金森病和其他神经变性类疾病有关的认知障碍;由阿尔茨海默病、帕金森病和相关的神经变性类疾病引起的认知障碍;精神分裂症的认知障碍;由难控制的、难处理的或慢性精神分裂症引起的认知障碍;呕吐;晕动症;肥胖症;偏头痛;痛苦(疼痛);精神发育迟缓;自闭症(孤独症);图雷特氏病;抽动症;注意缺乏/亢进类疾病;品行障碍;和唐氏综合征。

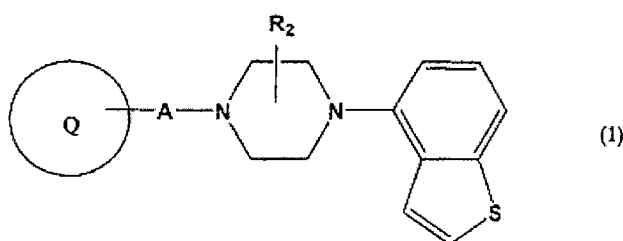
[0057] 本发明提供一种制备药物组合物的方法,包括将由上述式(1)表示的杂环化合物或其盐与可药用载体混合。

[0058] 本发明提供由上述式(1)表示的杂环化合物或其盐作为药物的用途。特别提供由上述式(1)表示的杂环化合物或其盐作为多巴胺 D_2 受体部分激动和/或 5-羟色胺 $5-HT_{2A}$ 受体拮抗剂和/或肾上腺素 α_1 受体抑制剂和/或 5-羟色胺吸收抑制剂(或 5-羟色胺重吸收抑制剂)的用途。

[0059] 本发明提供一种用于治疗或者预防中枢神经系统疾病的方法,这种方法包括向人或动物施用由上述式(1)表示的化合物或其盐。

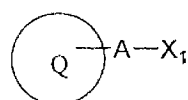
[0060] 本发明提供一种制备由上述式(1)表示的杂环化合物或其盐的方法:

[0061]



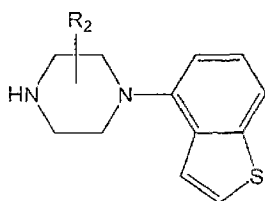
[0062] 特征在于:包括一个由如下式表示的化合物:

[0063]



[0064] (其中,Q 环和 A 同上文中定义的一致,X1 代表卤素原子或者引起与卤素原子相同的取代反应的基团)或其盐与由如下式表示的化合物

[0065]



[0066] (其中 R₂ 同上文定义的一致) 或其盐之间的反应。。

[0067] 具体说, 出现在上面通式 (1) 的各基团的定义如下。

[0068] 作为低级烷基, 可以为具有 1~6 个碳原子的直链或者支链烷基。更具体地包括: 甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、叔丁基、仲丁基、正戊基、1-乙基丙基、异戊基、新戊基、正己基、1,2,2-三甲基丙基、3,3-二甲基丁基、2-乙基丁基、异己基、3-甲基戊基。

[0069] 作为低级烷氧基, 可以为具有 1~6 个碳原子的直链或者支链烷氧基。更具体地包括: 甲氧基、乙氧基、正丙氧基、异丙氧基、正丁氧基、异丁氧基、叔丁氧基、仲丁氧基、正戊氧基、异戊氧基、新戊氧基、正己氧基、异己氧基、3-甲基戊氧基。

[0070] 作为低级链烯基, 可以为具有 1~3 个双键和 2~6 个碳原子, 既包括反式也包括顺式构型的直链或者支链链烯基。更具体地包括: 乙烯基、1-丙烯基、2-丙烯基、1-甲基-1-丙烯基、2-甲基-1-丙烯基、2-甲基-2-丙烯基、2-丁烯基、1-丁烯基、3-丁烯基、2-戊烯基、1-戊烯基、3-戊烯基、4-戊烯基、1,3-丁二烯基、1,3-戊二烯基、2-五亚乙基六胺-4-基、2-己烯基、1-己烯基、5-己烯基、3-己烯基、4-己烯基、3,3-二甲基-1-丙烯基、2-乙基-1-丙烯基、1,3,5-乙三烯基、1,3-乙二烯基、1,4-乙二烯基。

[0071] 作为低级炔基, 可以为具有 2~6 个碳原子的直链或者支链炔基。更具体地包括: 乙炔基、2-丙炔基、2-丁炔基、3-丁炔基、1-甲基-2-丙炔基、2-戊炔基、2-己炔基。

[0072] 作为卤素原子, 可以为氟原子、氯原子、溴原子和碘原子。

[0073] 作为卤代低级烷基, 可以为用 1~7 个卤素原子, 优选 1~3 个卤素原子取代的上文阐明的低级烷基。更具体地包括: 氟甲基、二氟甲基、三氟甲基、氯甲基、二氯甲基、三氯甲基、溴甲基、二溴甲基、二氯氟甲基、2,2-二氟乙基、2,2,2-三氟乙基、五氟乙基、2-氟乙基、2-氯乙基、3,3,3-三氟丙基、七氟丙基、2,2,3,3,3-五氟丙基、七氟异丙基、3-氯丙基、2-氯丙基、3-溴丙基、4,4,4-三氟丁基、4,4,4,3,3-五氟丁基、4-氯丁基、4-溴丁基、2-氯丁基、5,5,5-三氟戊基、5-氯戊基、6,6,6-三氟己基、6-氯己基、全氟己基。

[0074] 作为芳香基, 例如可以为苯基、联苯基和萘基, 以及作为苯环或萘环的取代基, 可以包括: 如上文阐明的低级烷基 (优选具有 1~6 个碳原子的直链或者支链烷基)、如上文阐明的低级烷氧基 (优选具有 1~6 个碳原子的直链或支链烷氧基)、可具有选自硝基和卤素原子的 1~3 个基团的苯基、联苯基或者萘基。

[0075] 芳香基的具体例子包括: 苯基、2-(或 3-或 4-) 甲基苯基、2-(或 3-或 4-) 硝基苯基、2-(或 3-或 4-) 甲氧基苯基、2-(或 3-或 4-) 氯苯基、联苯、 α -萘基、 β -萘基。

[0076] 作为芳基低级烷基可以为如上文阐明的具有 1~3 个、优选 1 个如上文阐明的芳香基的低级烷基 (优选具有 1~6 个碳原子的直链或者支链烷基)。

[0077] 芳基低级烷基的具体例子包括: 苯甲基、2-(或 3-或 4-) 甲基苯甲基、2-(或 3-或 4-) 硝基苯甲基、2-(或 3-或 4-) 甲氧基苯甲基、2-(或 3-或 4-) 氯苯甲基、1-(或 2-) 苯乙基、1-甲基-1-苯乙基、1,1-二甲基-2-苯乙基、1,1-二甲基-3-苯丙基、 α -萘基甲基、 β -萘基甲基。

[0078] 作为芳基低级烷氧基可以为如上文阐述的具有 1~3 个, 优选一个如上文阐明的芳香基的低级烷氧基 (优选具有 1~6 个碳原子的直链或者支链烷氧基)。芳基低级烷氧基的具体例子包括: 苄氧基、2-(或 3-或 4-) 甲基苄氧基、2-(或 3-或 4-) 硝基苄氧基、2-(或 3-或 4-) 甲氧基苄氧基、2-(或 3-或 4-) 氯苯甲基、1-(或 2-) 苯乙氧基、1-甲基-1-苯乙氧基、1,1-二甲基-2-苯乙氧基、1,1-二甲基-3-苯丙氧基、 α -萘基甲氧基、 β -萘基甲氧基。

[0079] 作为芳基羰基的芳基部分可以为上文阐明的芳香基。芳基羰基的具体例子包括: 苯甲酰基、2-(或 3-或 4-) 甲基苯甲酰基、2-(或 3-或 4-) 硝基苯甲酰基、2-(或 3-或 4-) 甲氧基苯甲酰基、2-(或 3-或 4-) 氯苯甲酰基; α -萘甲酰基; β -萘甲酰基。

[0080] 作为低级链烯氧基, 可以为含有如上文阐明的低级链烯基的低级链烯氧基 (优选含有 1~3 个双键和 2~6 个碳原子的直链或者支链的链烯氧基)。更具体地包括: 乙烯氧基、1-丙烯氧基、1-甲基-1-丙烯氧基、2-甲基-1-丙烯氧基、2-丙烯氧基、2-丁烯氧基、1-丁烯氧基、3-丁烯氧基、2-戊烯氧基、1-戊烯氧基、3-戊烯氧基、4-戊烯氧基、1,3-丁间二烯氧基、1,3-戊二烯氧基、2-五亚乙基六胺-4-氧基、2-己烯氧基、1-己烯氧基、5-己烯氧基、3-己烯氧基、4-己烯氧基、3,3-二甲基-1-丙烯氧基、2-乙基-1-丙烯氧基、1,3,5-六三烯氧基、1,3-六二烯氧基、1,4-六二烯氧基。

[0081] 作为低级烷酰基, 可以为含有 1~6 个碳原子的直链或者支链烷酰基。更具体地包括: 甲酰基、乙酰基、丙酰基、丁酰基、异丁酰基、戊酰基、叔丁羰基、己酰基。

[0082] 作为低级烷酰氧基, 可以为含有 1~6 个碳原子的直链或者支链烷酰氧基。更具体地包括: 甲酰氧基、乙酰氧基、丙酰氧基、丁酰氧基、异丁酰氧基、戊酰氧基、叔丁羰氧基、己酰氧基。

[0083] 作为环烷基, 可以为含有 3~8 个碳原子的 C3-C8 环烷基。其实例包括: 环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基、环辛基。

[0084] 作为环烷基低级烷基, 可以为如上文阐明的含有 1~3 个, 优选一个如上文阐明的环烷基的低级烷基 (优选含有 3~8 个碳原子的 C3-C8 环烷基)。更具体地包括: 环丙基甲基、环己基甲基、2-环丙基乙基、1-环丁基乙基、环戊基甲基、3-环戊基丙基、4-环己基丁基、5-环庚基戊基、6-环辛基己基、1,1-二甲基-2-环己基乙基、2-甲基-3-环丙基丙基。

[0085] 作为可以含有低级烷基的氨基甲酰基, 可以为可以含有 1~2 个如上文阐明的低级烷基 (优选含有 1~6 个碳原子的烷基) 的氨基甲酰基。更具体地包括: 氨基甲酰基、N-甲基氨基甲酰基、N,N-二甲基氨基甲酰基、N-甲基-N-乙基氨基甲酰基。

[0086] 作为低级烷氧基羰基, 可以为含有如上文阐明的低级烷氧基部分, 优选含有 1~6 个碳原子的直链或者支链低级烷氧基羰基的低级烷氧基羰基。更具体地包括: 甲氧基羰基、乙氧基羰基、正丙氧基羰基、异丙氧基羰基、正丁氧基羰基、异丁氧基羰基、叔丁氧基羰基、仲丁氧基羰基、正戊氧基羰基、新戊氧基羰基、正己氧基羰基、异己氧基羰基、3-甲基戊氧基羰基。

[0087] 作为可能含有低级烷酰基的氨基, 可以为含有一个如上文阐明的低级烷酰基 (优选含有 1~6 个碳原子的直链或者支链的烷酰基) 的氨基。更具体的举例, 包括: 氨基、正甲酰氨基、正乙酰氨基。

[0088] 作为羟基低级烷基, 可以为如上文阐明的含有 1~5 个, 优选 1~3 个羟基的低级

烷基（优选含有 1～6 个碳原子的直链或者支链烷基）。更具体地包括：羟甲基、2-羟乙基、1-羟乙基、3-羟丙基、2,3-二羟丙基、4-羟丁基、3,4-二羟丁基、1,1-二甲基-2-羟乙基、5-羟戊基、6-羟己基、3,3-二甲基-3-羟丙基、2-甲基-3-羟丙基、2,3,4-三羟丁基、全羟己基。

[0089] 作为可以含有低级烷基的氨基低级烷基，可以为如上文阐明的具有 1～5 个，优选一个可以具有如上文阐明的 1～2 个低级烷基（优选具有 1～6 个碳原子的直链或者支链烷基）氨基的低级烷基（优选具有 1～6 个碳原子的直链或者支链烷基）。更具体的，这样的可以含有低级烷基的氨基低级烷基的实例包括：氨基甲基、2-氨基乙基、1-氨基乙基、3-氨基丙基、4-氨基丁基、5-氨基戊基、6-氨基己基、1,1-二甲基-2-甲基-3-氨基丙基、N,N-二甲基氨基甲基、N-甲基-N-乙基氨基甲基、N-甲基氨基甲基、2-(N-甲基氨基)乙基、1-甲基-2-(N,N-二甲基氨基)乙基、2-(N,N-二甲基氨基)乙基、2-(N,N-二乙基氨基)乙基、2-(N,N-二异丙基氨基)乙基、3-(N,N-二甲基氨基)丙基、3-(N,N-二乙基氨基)丙基。

[0090] 作为含有 1～2 个氮原子基团的饱和 3～8 元杂单环基，可以为以下基团，如：氮杂环丁烷基、吡咯烷基、咪唑烷基、吡唑烷基、哌啶基、哌嗪基、吗啉基、硫吗啉基（优选含有 1～2 个氮原子基团的饱和 5～6 元杂单环基，如吡咯烷基、咪唑烷基、哌啶基、哌啶子基、吡唑烷基和哌嗪基）。

[0091] 作为含有 1～2 个氮原子的饱和 3～8 元杂单环基取代的低级烷基可以为如上文阐明的具有 1～2 个（优选 1 个）如上文阐明的含有 1～2 个氮原子的饱和 3～8 元（优选 5～6 元）杂单环基的低级烷基（优选具有 1～6 个碳原子的直链或者支链烷基）。更具体地包括：[(1-,2- 或 3-) 氮杂环丁烷基] 甲基、[(1-,2- 或 3-) 吡咯烷基] 甲基、[(1-,2- 或 4-) 咪唑烷基] 甲基、[(1-,3- 或 4-) 吡唑烷基] 甲基、[(1-,2-,3- 或 4-) 哌啶基] 甲基、[(2-,3- 或 4-) 吗啉基] 甲基、2-[(1-,2- 或 3-) 吡咯烷基] 乙基、1-[(1-,2- 或 3-)-吡咯烷基] 乙基、3-[(1-,2- 或 3-) 哌啶基] 丙基、4-[(1-,2- 或 3-) 吡咯烷基] 丁基、5-[(1-,2- 或 3-) 哌啶基] 戊基。

[0092] 可以被羟基取代的亚烷基（其中亚烷基可以包含一个氧原子）的实例包括具有 1～12 个（优选 1～6 个）碳原子的直链或者支链亚烷基（其中亚烷基可以包含一个氧原子）如亚甲基、1,2-亚乙基、1,3-亚丙基、2-甲基亚丙基、2-羟基亚丙基、3-羟基四亚甲基、3-甲基四亚甲基、2,2-二甲基亚丙基、1-甲基亚丙基、甲基亚甲基、乙基亚甲基、四亚甲基、1,5-亚戊基、1,6-亚己基、2-乙氧基亚乙基 ($-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2-$)、甲氧基亚甲基 ($-\text{CH}_2\text{OCH}_2-$)、1-乙氧基亚乙基 ($-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}(\text{CH}_3)-$)、2-甲氧基亚乙基 ($-\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2-$)、2-丙氧基亚乙基 ($-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2-$)、3-异丙氧基亚丙基 ($-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$)、4-丁氧基四亚甲基 ($-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$)、5-戊氧基亚戊基 ($-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$)、6-己氧基亚己基 ($-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$)、1,1-二甲基-2-甲氧基亚乙基 ($-\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2-$)、2-甲基-3-乙氧基亚丙基 ($-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2-$)、3-甲氧基亚丙基 ($-\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$)。

[0093] 低级亚链烯基的实例包括具有 1～3 个双键和 2～6 个碳原子的亚链烯基，其为直链或者支链型如：次亚乙烯基、1-亚丙烯基、1-甲基-1-亚丙烯基、2-甲基-1-亚丙烯基、2-亚丙烯基、2-亚丁烯基、1-亚丁烯基、3-亚丁烯基、2-亚戊烯基、1-亚戊烯基、3-亚

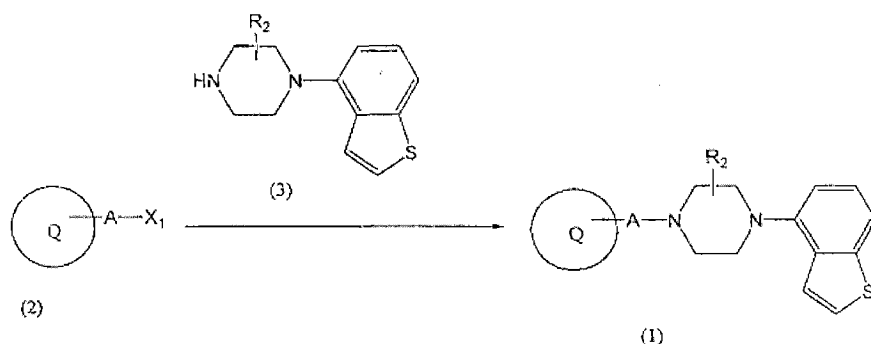
戊烯基、4-亚戊烯基、1,3-亚丁间二烯基、1,3-亚戊间二烯基、2-戊烯-4-烯基、2-亚己烯基、1-亚己烯基、5-亚己烯基、3-亚己烯基、4-亚己烯基、3,3-二甲基-亚丙烯基、2-乙基-1-亚丙烯基、1,3,5-亚己三烯、1,3-亚己二烯、1,4-亚己二烯。

[0094] 低级亚烷基的实例包括具有1~6个碳原子的直链或者支链亚链烯基如：亚甲基、1,2-亚乙基、1,3-亚丙基、2-甲基亚丙基、3-甲基四亚甲基、2,2-二甲基亚丙基、1-甲基亚丙基、甲基亚甲基、乙基亚甲基、四亚甲基、1,5-亚戊基、1,6-亚己基。

[0095] 可以通过几种方法制备由上述通式(1)表示的杂环化合物,但是,例如,该化合物可以通过下面的反应式制备。

[0096] [反应式 1]

[0097]



[0098] (其中Q环、A和R₂同上文定义的一致,X₁代表卤素原子或者同卤素原子一样可以引起取代反应的基团)。

[0099] 此处同卤素原子一样可以引起取代反应的基团包括：低级链烷磺酰氧基、芳香基磺酰氧基和芳烷基烷磺酰氧基。

[0100] 通式(2)中表示为X₁的卤素原子定义同上文。

[0101] 作为表示为X₁的低级链烷磺酰氧基的例子包括：具有1~6个碳原子的直链或者支链链烷磺酰氧基如：甲烷磺酰氧基、乙烷磺酰氧基、正丙烷磺酰氧基、异丙烷磺酰氧基、正丁烷磺酰氧基、叔丁烷磺酰氧基、正戊烷磺酰氧基和正己烷磺酰氧基。

[0102] 作为表示为X₁的芳香基磺酰氧基的例子包括：可以具有1~3个取代基的苯基磺酰氧基和萘基磺酰氧基,例如,所述取代基可以选自由具有1~6个碳原子的直链或者支链的烷基、具有1~6个碳原子的直链或者支链的烷氧基、位于苯环上的硝基和卤素原子组成的组。可以含有取代基的苯基磺酰氧基的具体例子包括：苯基磺酰氧基、4-甲基苯基磺酰氧基、2-甲基苯基磺酰氧基、4-硝基苯基磺酰氧基、4-甲氧基苯基磺酰氧基、2-硝基苯基磺酰氧基、3-氯苯基磺酰氧基。萘基磺酰氧基的具体例子包括：α-萘基磺酰氧基、β-萘基磺酰氧基。

[0103] 作为表示为X₁的芳烷基磺酰氧基的例子包括：具有1~6个碳原子并由苯基取代的直链或者支链链烷磺酰氧基、具有1~6个碳原子并由萘基取代的直链或者支链链烷磺酰氧基,例如,以上两类基团可以具有1~3个取代基选自由具有1~6个碳原子的直链或者支链烷基、具有1~6个碳原子的直链或者支链烷氧基,苯环上的硝基和卤素原子组成的组。上述由萘基取代的苯基磺酰氧基的具体例子包括：苯甲基磺酰氧基、2-苯乙基磺酰氧基、4-苯丁基磺酰氧基、4-甲基苯甲基磺酰氧基、2-甲基苯甲基磺酰氧基、4-硝基苯甲基磺酰氧基、4-甲氧基苯甲基磺酰氧基、3-氯苯甲基磺酰氧基。上述由萘基取代的链烷磺酰氧

基的具体例子包括： α -萘基甲基磺酰氧基和 β -萘基甲基磺酰氧基。

[0104] 由通式(2)表示的化合物与由通式(3)表示的化合物之间的反应是在没有溶剂的条件下进行的,或者是在有碱性化合物或没有碱性化合物的惰性溶剂中进行的。

[0105] 惰性溶剂的例子包括:水;醚类,如:二噁烷、四氢呋喃、乙醚、二甘醇二甲醚、乙二醇二甲醚;芳香烃,如:苯、甲苯、二甲苯;低级醇类,如:甲醇、乙醇、异丙醇;酮类,如:丙酮、甲乙酮;极性溶剂,如:N,N-二甲基甲酰胺(DMF)、二甲基亚砜(DMSO)、六甲基磷酰三胺和乙腈。

[0106] 作为碱性化合物,可以广泛使用众所周知的化合物并且例子包括:碱金属氢氧化物,如:氢氧化钠、氢氧化钾、氢氧化铯、氢氧化锂;碱金属碳酸盐,如:碳酸钠、碳酸钾、碳酸铯、碳酸锂;碱金属碳酸氢化物,如:碳酸氢锂、碳酸氢钠、碳酸氢钾;碱金属,如:钠、钾;无机碱类,如:氨基钠、氢化钠、氢化钾以及碱金属醇化物,如:甲醇钠、乙醇钠、甲醇钾、乙醇钾;有机碱类,如:三乙胺、三丙胺、嘧啶、喹啉、哌啶、咪唑、N-乙基二异丙胺、二甲氨基吡啶、三甲胺、二甲基苯胺、N-甲基吗啉、1,5-二氮杂二环[4.3.0]壬烯-5(DBN),1,8-二氮杂二环[5.4.0]十一碳烯-7(DBU),1,4-二氮杂二环[2.2.2]辛烷(DABCO)。

[0107] 这些碱性化合物可以一种单独使用,或者两种或多种联合使用。

[0108] 碱性化合物的用量通常是通式(2)表示的化合物的摩尔数的0.5~10倍,优选0.5~6倍。

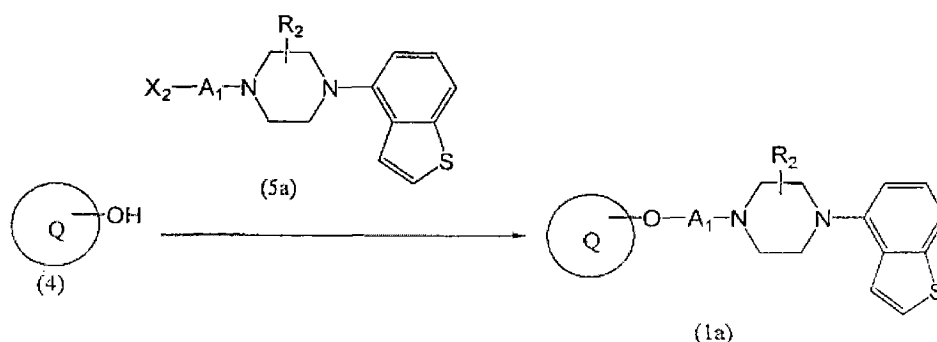
[0109] 如果必要,可以加入碱金属碘化物如碘化钾和碘化钠作为反应促进剂进行上述反应。

[0110] 在上述反应式1中使用的通式(2)的化合物和通式(3)的化合物之间的比率通常是:后者的摩尔数至少为前者的0.5倍,优选0.5~5倍。

[0111] 上述反应通常在室温至200℃下,优选室温至150℃下进行,反应通常在约1~30小时内完成。

[0112] [反应式2]

[0113]



[0114] (其中Q环、 R_2 和 A_1 同上文中定义的一致。 X_2 代表羟基、卤素原子或引起与卤素原子类似的取代反应的基团)。

[0115] 由通式(4)表示的化合物与由通式(5a)表示的化合物的反应,在与上述反应式1中由通式(2)表示的化合物与由通式(3)表示的化合物的反应相同的反应条件下进行。

[0116] 当化合物(5a)的 X_2 代表羟基时,在含有冷凝剂的适当的溶剂中,化合物(4)和化合物(5a)的反应才能够进行。

[0117] 作为此处使用的溶剂,具体的例子包括:卤代烃,如:氯仿、二氯甲烷、二氯乙烷、四氯化碳;芳香烃,如:苯、甲苯、二甲苯;醚类,如:乙醚、二异丙醚、四氢呋喃、二甲氧基乙烷;酯类,如:乙酸甲酯、乙酸乙酯、乙酸异丙酯;极性溶剂,如:乙腈、吡啶、丙酮、DMF、DMSO、六甲基磷酰三胺或者这些物质的混合溶剂。

[0118] 作为冷凝剂可以为羧化偶氮 (azocarboxylates), 如:二乙基羧化偶氮和如三苯基磷的磷化合物的混合物。

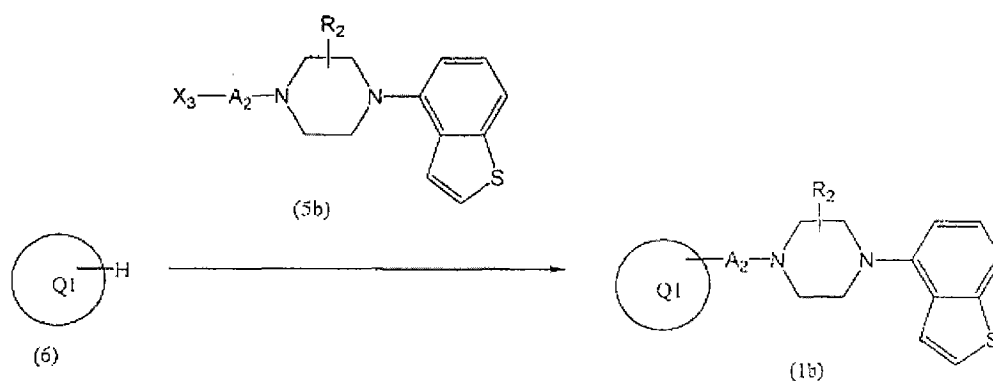
[0119] 通常冷凝剂的用量至少为化合物 (4) 的量的等摩尔数,优选化合物 (4) 的等摩尔至 2 倍摩尔数的量。

[0120] 通常化合物 (5a) 的用量至少为化合物 (4) 的等摩尔数的量,优选化合物 (4) 的等摩尔至 2 倍摩尔数的量。

[0121] 该反应通常在 $0 \sim 200^{\circ}\text{C}$, 优选 $0 \sim 150^{\circ}\text{C}$ 下进行,并且通常在 $1 \sim 10$ 小时内完成。

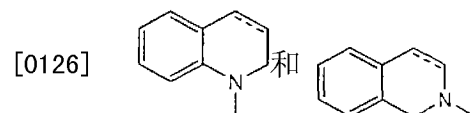
[0122] [反应式 3]

[0123]



[0124] [其中 R_2 同上文定义一致, X_3 代表卤素原子或者引起与卤素原子类似的取代反应的基团, A_2 代表低级亚烷基, 以及

[0125] Q1 环代表选自由



[0127] 组成的组的双环基, (其中碳-碳键 $\equiv$ 代表单键或者双键);

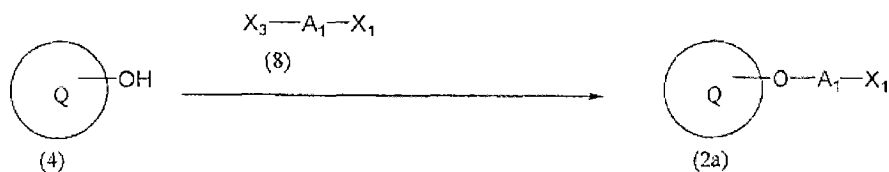
[0128] Q1 环可以具有选自由低级烷基、低级链烯基、低级炔基、羟基、低级烷氧基、低级芳香基、芳基低级烷基、芳基低级烷氧基、低级链烯氧基、低级烷酰基、低级烷酰氧基、环烷基、环烷(低级)烷基、卤素原子、可以含有低级烷基的氨基甲酰基、羧基、低级烷氧基羰基、可以含有低级烷酰基的氨基、硝基、羟基低级烷基、可以含有低级烷基的氨基低级烷基、噻吩基、含有 $1 \sim 2$ 个氮原子的饱和 $3 \sim 8$ -元杂单环基取代的低级烷基和羰基组成的组的至少一个取代基]。

[0129] 由通式 (6) 表示的化合物与由通式 (5b) 表示的化合物的反应在与上述反应式 1 的由通式 (2) 表示的化合物与由通式 (3) 表示的化合物的反应类似的反应条件下进行。

[0130] 例如,可以分别根据下述反应式 4 制备作为起始物质的由通式 (2) 表示的化合物和根据下述反应式 5 制备由通式 (5) 表示的化合物。

[0131] [反应式 4]

[0132]

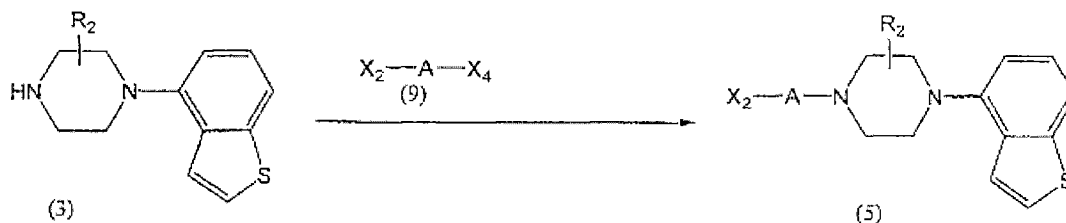


[0133] (其中 Q 环、A₁、X₁ 和 X₃ 和上文定义一致)。

[0134] 由通式 (4) 表示的化合物与由通式 (8) 表示的化合物的反应在与上述反应式 2 中由通式 (4) 表示的化合物和由通式 (5a) 表示的化合物的反应类似的反应条件下进行。

[0135] [反应式 5]

[0136]



[0137] (其中 R₂、A 和 X₂ 同上文定义一致, X₄ 代表卤素原子或者引起与卤素原子相同的取代反应的基团)。

[0138] 由通式 (3) 表示的化合物与由通式 (9) 表示的化合物的反应在与上述反应式 1 中的由通式 (2) 表示的化合物和由通式 (3) 表示的化合物的反应类似的反应条件下进行。通式 (3) 和通式 (9) 表示的化合物均为容易获得的众所周知的化合物。

[0139] 对于化合物 (1), 在酸存在、有适合溶剂或者没有溶剂的条件下将在化合物 (1) 中 Q 环上含有甲氧基的化合物处理后, 可以制备出 Q 环上含有羟基的化合物。

[0140] 作为在此处使用的惰性溶剂, 实例包括: 水; 芳香烃类, 如: 苯、甲苯、二甲苯; 醚类, 如: 二乙醚、四氢呋喃、二噁烷、乙二醇二甲醚、二甘醇二甲醚; 卤代烃, 如: 二氯甲烷、二氯乙烷、氯仿、四氯化碳; 低级醇类, 如: 甲醇、乙醇、异丙醇、丁醇、叔丁醇、乙二醇; 脂肪酸, 如: 乙酸; 酯类如: 乙酸乙酯、乙酸甲酯; 酮类, 如: 丙酮、甲乙酮; 乙腈、吡啶、DMF、DMSO、六甲基磷酰三胺或者是这些物质的混合物。

[0141] 对于酸, 实例包括, 无机酸, 如: 氢溴酸、盐酸、浓硫酸; 脂肪酸如: 蚁酸、乙酸; 有机酸, 如: 对甲苯磺酸 (p-toluenesulfonic acid); 路易斯酸, 如: 氯化铝、氯化锌、氯化铁、氯化锡、三氟化硼、三溴化硼; 碘化物, 如: 碘化钠、碘化钾; 如上述的路易斯酸和碘化物的混合物。

[0142] 此类酸的适合摩尔量为化合物 (1) 的 0.1 ~ 15 倍, 优选 0.5 ~ 10 倍。当反应在没有溶剂的条件下进行时, 通常要使用大量过量的酸。

[0143] 通常该反应是在 0 ~ 150℃, 优选 0 ~ 100℃ 下进行, 并且反应通常在 0.5 ~ 75 小时内完成。

[0144] 上述各个反应式中使用的起始化合物可以是适合的盐, 通过各个反应获得的目标化合物可形成适合的盐。该适合的盐包括如下举例的优选的化合物 (1) 的盐。

[0145] 优选的化合物 (1) 的盐是可药用盐, 并且例子包括, 金属盐如: 碱金属盐 (例如: 钠盐钾盐等)、碱土金属盐 (例如: 钙盐、镁盐等)、无机碱盐如铵盐、碱金属碳酸盐 (例如:

碳酸锂、碳酸钾、碳酸钠、碳酸铯等)、碱金属碳酸氢化物(例如:碳酸氢锂、碳酸氢钠、碳酸氢钾等)、碱金属氢氧化物(例如:氢氧化锂、氢氧化钠、氢氧化钾、氢氧化铯等);例如有机碱,如:三(低级)烷基胺(例如:三甲胺、三乙胺、N-乙基二异丙胺)、吡啶、喹啉、哌啶、咪唑、甲基吡啶、二甲基氨基吡啶、二甲基苯胺、N-(低级)烷基-吗啉(例如:N-甲基吗啉)、1,5-二氮杂双环[4.3.0]壬烯-5(DBN)、1,8-二氮杂双环[5.4.0]十一碳烯-7(DBU)、1,4-二氮杂双环[2.2.2]辛烷(DABCO);无机酸盐,如:氯化物、溴化物、碘化物、硫酸盐、硝酸盐、磷酸盐;有机酸盐,如:甲酸盐、乙酸盐、丙酸盐、草酸盐、丙二酸盐、琥珀酸盐、延胡索酸盐、马来酸盐、乳酸盐、苹果酸盐、柠檬酸盐、酒石酸盐、碳酸盐、苦味酸盐、甲磺酸酯、乙磺酸酯、对甲苯磺酸酯、谷氨酸盐。

[0146] 此外,各通式中包括,以溶剂合物形式(例如,水合物、乙醇盐等)被加入到出现在各反应式的起始化合物和目标化合物中的化合物。水合物可为适合的溶剂合物。

[0147] 由各通式获得的各目标化合物可以通过以下方法将其从反应混合物中分离和纯化,例如:反应混合物在冷却后经过如过滤、浓缩和萃取的离析方法,以分离出粗制反应产物,接着通过常规的如柱层析法或重结晶法来进行纯化。

[0148] 由本发明的通式(1)表示的化合物必然包含异构体,例如:几何异构体、立体异构体和对映体。

[0149] 由通式(1)表示的化合物及其盐可以药物制剂的普通形式使用。通过使用通常使用的稀释液或者赋形剂如:填充剂、扩张剂、粘合剂、保湿剂、分解剂、表面活性剂和润滑剂来制备药物制剂。对于该药物制剂,根据治疗目的可以选择多种形式,一般实例包括:片剂、丸剂、粉剂、溶液、混悬液、乳剂、颗粒剂、胶囊、栓剂和注射剂(溶液、混悬液)。

[0150] 为形成片剂形式,本领域中可以广泛使用多种常规众所周知的物质作为载体。例如可以使用赋形剂如:乳糖、蔗糖、氯化钠、葡萄糖、尿素、淀粉、碳酸钙、高岭土、结晶纤维素、硅酸盐;粘合剂如:水、乙醇、丙醛、单糖浆、葡萄糖溶液、淀粉液、明胶溶液、羧甲基纤维素、虫胶、甲基纤维素、磷酸钾、聚乙烯吡咯烷酮;分散剂如:干淀粉、藻酸钠、琼脂粉、昆布多糖粉、碳酸氢钠、碳酸钙、聚氧乙烯山梨聚糖脂肪酸酯、十二烷基硫酸钠、硬脂酸甘油单酯、淀粉、乳糖;分散防止剂如:蔗糖、硬脂酸甘油酯、可可脂、氢化油;促吸收剂如:季铵碱、十二烷基硫酸钠;潮化剂如:甘油、淀粉;吸收剂如:淀粉、乳糖、高岭土、斑脱土、硅胶;润滑剂如:精制云母、硬脂酸盐、硼酸盐粉、聚乙二醇。此外,根据需要片剂可以为常规涂敷的片剂,例如:糖衣片剂、明胶密封片剂(gelatin encapsulated tablet)、肠溶衣片剂、薄膜衣片剂或双层片剂、多层片剂。

[0151] 为形成丸剂形式,在本领域中可以广泛使用多种常规众所周知的物质作为载体。例如可以使用赋形剂如:葡萄糖、乳糖、淀粉、可可脂、氢化植物油、高岭土、云母;粘合剂如:阿拉伯胶粉、黄蓍胶粉、明胶、乙醇;分散剂如:昆布多糖、琼脂。

[0152] 为形成栓剂形式,在本领域中可以广泛使用多种常规众所周知的物质作为载体。其实例包括:例如,聚乙二醇、可可脂、高级醇、高级醇酯、明胶、半合成甘油酯。

[0153] 通常根据常规方法将活性成份化合物与多种上述的载体混合,将二者装入明胶胶囊、软胶囊等来制备胶囊剂型。

[0154] 当制备注射液时,优选将溶液、乳剂和混悬液灭菌并与血液等渗用于形成制备剂型,可以使用任何本领域中常规使用的稀释剂,可以使用例如:水、乙醇、聚乙二醇、丙二

醇、乙氧基化异硬脂醇、聚氧化异硬脂醇乳化剂 (polyoxylated isostearyl alcohol), 聚氧乙烯山梨聚糖脂肪酸酯等。

[0155] 为制备等渗溶液, 在这种情况下药用制剂可以含有足量的普通盐、葡萄糖或甘油, 还可以加入常规的增溶剂、缓冲液和安抚剂。根据需要可以进一步包含色素、防腐剂、芳香剂、香料、甜味剂和其它药物。

[0156] 对本发明的药物制剂中包含的由通式 (1) 表示的化合物或其盐的含量没有特别限制, 但在制剂组合物中通常约 1 ~ 70 重量% 是适合的, 并且优选约 1 ~ 30 重量%。

[0157] 对本发明的药物制剂的施用方式没有特别限制, 可以根据制剂的具体剂型、患者的年龄、性别和其它状况、疾病严重程度等来选择施用方法。例如, 在片剂、丸剂、溶液、混悬液、乳剂、颗粒剂和胶囊的情况下, 经口施用。在注射液的情况下, 应单独静脉内施用或与常规替代液体如: 葡萄糖、氨基酸混合后静脉内施用, 以及如果需要, 该制剂可以单独用于肌内、皮内、皮下或腹膜内施用。在栓剂的情况下, 应直肠内施用。

[0158] 本发明的药物制剂的使用剂量应根据给药方案、患者的年龄、性别和其它状况、疾病严重程度等做适当地选择, 但活性成份化合物的量通常为每天每公斤体重约 0.1 ~ 10mg 是适合的。此外, 一个剂量单位剂型的制剂中含有的活性成份化合物在约 1 ~ 200mg 的范围是令人希望的。

[0159] 本发明的化合物具有 D_2 受体部分激动作用, $5-HT_{2A}$ 受体拮抗作用和 5-羟色胺吸收抑制作用 (或 5-羟色胺吸收抑制作用)。

[0160] 当多巴胺能 (DA) 神经传递增强时, D_2 受体部分激动作用可以将其抑制, 当 DA 神经传递减弱时则能加速其传递, 因此本发明的化合物具有将 DA 神经传递稳定在正常状态 (多巴胺系统稳定剂) 的作用。根据此功能, 在临床上获得了很好的改善基于 DA 异常的 (增强和减弱) 神经传递状况的作用, 例如, 对于积极和消极症状的改善作用, 对认知障碍的改善作用, 对抑郁症状的改善作用等, 并没有产生副作用 (见 Michio Toru: Seishin-Igaku (精神病学) (Psychiatry), Vol. 46, 第 855-864 页 (2004), Tetsuro Kikuchi 和 Tsuyoshi Hirose: Nou-no-Kagaku (脑科学) (Brain Science), Vol. 24, 第 579-583 页 (2003) 和 Harrison, T. S. 和 Perry, C. M.: 药物 (Drugs) 64: 1715-1736, 2004)。

[0161] $5-HT_{2A}$ 受体拮抗作用减少了锥体外副作用, 获得了优秀的临床效果, 具有有效改善消极症状、改善认知障碍、改善抑郁状态、改善失眠的作用, 例如 (见 Jun Ishigooka 和 Ken Inada: Rinsho-Seishin-Yakuri (日本临床精神药理学杂志) (Japanese Journal of Clinical Psychopharmacology), Vol. 4, 1653-1664 (2001), Mitsukuni Murasaki: Rinsho-Seishin-Yakuri, Vol. 1, 第 5-22 页 (1998), Puller, I. A. 等人, Eur. J. 药理学 (Pharmacol.), 407: 39-46, 2000, 和 Meltzer, H. Y. 等人, (神经-精神药理学生物精神病学进展) (Prog. Neuro-Psychopharmacol. Biol. Psychiatry) 27: 1159-1172, 2003)。

[0162] 5-羟色胺吸收抑制作用 (或者 5-羟色胺重吸收抑制作用) 对于改善抑郁症状有效, 例如 (见 Mitsukuni Murasaki: Rinsho-Seishin-Yakuri (日本临床精神药理学杂志) (Japanese Journal of Clinical Psychopharmacology), Vol. 1, 第 5-22 页 (1998))。

[0163] 本发明中的化合物极好地表现出所有这三种作用, 或者显著极好地表现其中一种或两种作用。

[0164] 此外, 本发明中一些化合物除具有上述作用外还具有 α_1 受体拮抗作用。 α_1 受

体拮抗作用对于有效改善精神分裂症的积极症状有效（见 Svensson, T. H. :神经-精神药理学生物精神病学进展 Prog. Neuro-Psychopharmacol. Biol. Psychiatry 27 :1145-1158, 2003）。

[0165] 因此本发明的化合物对于精神分裂症和其它中枢神经系统疾病具有广泛的治疗谱和极好的临床效果。

[0166] 因此,本发明的化合物对于治疗和预防中枢神经系统疾病特别有效,此类疾病包括:精神分裂症;难控制的、难处理的或慢性精神分裂症;情感紊乱;精神紊乱;情绪紊乱;双相性精神障碍(例如:I型双相性精神障碍和II型双相性精神障碍;抑郁症;内因性抑郁症;重性抑郁症;忧郁症和难控制的抑郁症;情绪恶劣性障碍;循环情感性障碍;焦虑症(例如:惊恐发作、惊恐性障碍、广场恐惧症、社交恐惧症、强迫性障碍、创伤后精神紧张性障碍、泛化性焦虑症、急性应激障碍等);躯体形式障碍(例如:癔病、躯体化障碍、转化障碍、疼痛类疾病、疑病症等);造作性障碍;分离性障碍;性疾病(例如:性功能障碍、性欲障碍、性唤起障碍、勃起功能障碍等);进食障碍(例如:神经性厌食症、神经性贪食症等);睡眠障碍;适应性障碍;物质关联疾病(例如:酒精滥用、酒精中毒、药物成瘾、兴奋剂中毒、麻醉剂成瘾等);快感缺乏症(例如:医源性快感缺乏症、心理或智力因素导致的快感缺乏症、与抑郁症有关的快感缺乏症、与精神分裂症有关的快感缺乏症等);精神错乱;认知障碍;与阿尔茨海默病、帕金森病和其他神经变性类疾病有关的认知障碍;由阿尔茨海默病、帕金森病和相关的神经变性类疾病引起的认知障碍;精神分裂症的认知障碍;由难控制的、难处理的或慢性精神分裂症引起的认知障碍;呕吐;晕动症;肥胖症;偏头痛;痛苦(疼痛);精神发育迟缓;自闭症(孤独症);图雷特氏病;抽动症;注意-缺乏/亢进类疾病;品行障碍;和唐氏综合征。

[0167] 此外,本发明的化合物几乎没有或没有副作用,且它们具有极好的安全性和耐受性。

[0168] 实施例

[0169] 以下,参照参考实施例、实施例、药理测试实施例和制备实施例,我们将更清晰的阐明本发明。

[0170] 参考实施例 1

[0171] 7-(4-氯丁氧基)-1H-喹啉-2-酮的制备

[0172] 将 14.7g 氢氧化钾加入含有 30g 7-羟基-1H-喹啉-2-酮的甲醇(250ml)混悬液中,在 50℃时将其搅拌形成溶液,于其中加入 65ml 1-溴-4-氯丁烷,回流 8 小时。冷却至室温后,通过过滤分离沉淀结晶。通过硅胶柱层析(二氯甲烷:甲醇=100:3)提纯,制备 29.6g 白色粉末形式的 7-(4-氯丁氧基)-1H-喹啉-2-酮。

[0173] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ ppm:

[0174] 1.95-2.15(4H, m), 3.60-3.70(2H, m), 4.10(2H, t, $J = 5.6\text{Hz}$), 6.56(1H, dd, $J = 9.0\text{Hz}, 3.8\text{Hz}$), 6.81(1H, dd, $J = 8.7\text{Hz}, 2.4\text{Hz}$), 6.85(1H, d, $J = 2.3\text{Hz}$), 7.45(1H, d, $J = 8.7\text{Hz}$), 7.75(1H, d, $J = 9.4\text{Hz}$), 12.54(1H, brs).

[0175] 参考实施例 2

[0176] 7-(4-氯丁氧基)-4-甲基-1H-喹啉-2-酮的制备

[0177] 采用同参考实施例 1 中类似的方法,由 7-羟基-4-甲基-1H-喹啉-2-酮制备

7-(4-氯丁氧基)-4-甲基-1H-喹啉-2-酮的白色粉末。

[0178] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ ppm :

[0179] 1.80-2.00 (4H, m), 2.37 (3H, s), 3.72 (2H, t, $J = 6.0\text{Hz}$), 4.05 (2H, t, $J = 6.0\text{Hz}$), 6.20 (1H, s), 6.75-6.90 (2H, m), 7.60 (1H, d, $J = 8.5\text{Hz}$), 11.42 (1H, brs).

[0180] 参考实施例 3

[0181] 7-甲氧基-3-甲基-1H-喹啉-2-酮的制备

[0182] 将 30.7ml 的三乙基硅烷加入含有 13g 7-甲氧基-2-氧-1,2-二氢喹啉-3-甲醛的三氟乙酸 (300ml) 溶液中, 同时在冰-冷却下搅拌, 在室温下搅拌过夜。将反应溶液注入冰水中, 使用二氯甲烷萃取, 经水洗后, 由硫酸镁干燥, 将此溶剂在减压下蒸发。剩余物通过硅胶柱层析 (二氯甲烷: 甲醇 = 30 : 1) 提纯, 制备 11.1g 白色粉末形式的 7-甲氧基-3-甲基-1H-喹啉-2-酮。

[0183] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ ppm :

[0184] 2.02 (3H, s), 3.77 (3H, s), 6.70-6.80 (2H, m), 7.45 (1H, d, $J = 8.4\text{Hz}$), 7.64 (1H, s), 11.56 (1H, brs).

[0185] 参考实施例 4

[0186] 7-羟基-3-甲基-1H-喹啉-2-酮的制备

[0187] 将含有 2.12g 7-甲氧基-3-甲基-1H-喹啉-2-酮的 47% 的溴氢酸混悬液 (60ml) 回流 6 小时。冷却后, 在反应溶液中加入水, 通过过滤分离沉淀结晶。结晶在二氯甲烷和甲醇混合溶液中溶解, 经硫酸镁干燥, 使溶剂在减压下蒸发, 制备 1.7g 棕色粉末形式的 7-羟基-3-甲基-1H-喹啉-2-酮。

[0188] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ ppm :

[0189] 1.99 (3H, s), 6.57 (1H, dd, $J = 8.5\text{Hz}, 2.5\text{Hz}$), 6.65 (1H, d, $J = 2.5\text{Hz}$), 7.34 (1H, d, $J = 8.5\text{Hz}$), 7.58 (1H, s), 9.90 (1H, s), 11.48 (1H, brs).

[0190] 参考实施例 5

[0191] 7-(3-氯丙氧基)-3-甲基-1H-2-酮的制备

[0192] 采用同参考实施例 1 中类似的方法, 使用 1-溴-3-氯丙烷, 由 7-羟基-3-甲基-1H-喹啉-2-酮制备白色粉末形式的 7-(3-氯丙氧基)-3-甲基-1H-2-酮。

[0193] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ ppm :

[0194] 2.05 (3H, s), 2.15-2.25 (2H, m), 3.81 (2H, t, $J = 6.5\text{Hz}$), 4.11 (2H, t, $J = 6.0\text{Hz}$), 6.75-6.85 (2H, m), 7.48 (1H, d, $J = 8.5\text{Hz}$), 7.67 (1H, s), 11.59 (1H, brs).

[0195] 参考实施例 6

[0196] 7-(4-氯丁氧基)-3-甲基-1H-2-酮的制备

[0197] 采用同参考实施例 1 中类似的方法, 使用 1-溴-4-氯丁烷, 由 7-羟基-3-甲基-1H-喹啉-2-酮制备白色粉末形式的 7-(4-氯丁氧基)-3-甲基-1H-2-酮。

[0198] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ ppm :

[0199] 1.80-1.95 (4H, m), 2.04 (3H, s), 3.72 (2H, t, $J = 6.0\text{Hz}$), 4.03 (2H, t, $J = 6.0\text{Hz}$), 6.75-6.80 (2H, m), 7.47 (1H, d, $J = 8.5\text{Hz}$), 7.66 (1H, s), 11.58 (1H, brs).

[0200] 参考实施例 7

[0201] 1-(4-氯丁基)-1H-喹啉-2-酮的制备

[0202] 将 0.30g 氢化钠 (60% 油性) 加入含有 1.0g 1H- 喹啉 -2- 酮的二甲基甲酰胺 (20ml) 溶液中, 同时在冰 - 冷却下搅拌, 室温下搅拌 0.5 小时, 之后加入 1.6ml 1- 溴 -4- 氯丁烷, 在室温下搅拌 14 小时。在反应溶液中加入水, 由乙酸乙酯萃取, 经水洗后, 硫酸镁干燥, 使溶剂在减压下蒸发。剩余物通过硅胶柱层析 (正乙烷 : 乙酸乙酯 = 3 : 1) 提纯, 制备 1.02g 无色油形式的 1-(4- 氯丁基) -1H- 喹啉 -2- 酮。

[0203] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ ppm :

[0204] 1.85-2.00 (4H, m), 3.60-3.65 (2H, m), 4.35 (2H, t, $J = 7.0\text{Hz}$), 6.70 (1H, d, $J = 9.5\text{Hz}$), 7.23 (1H, dd, $J = 8.6\text{Hz}, 7.5\text{Hz}$), 7.38 (1H, d, $J = 8.9\text{Hz}$), 7.54-7.62 (2H, m), 7.68 (1H, d, $J = 9.5\text{Hz}$).

[0205] 参考实施例 8

[0206] 1-(5- 氯戊基) -1H- 喹啉 -2- 酮的制备

[0207] 采用同参考实施例 7 中类似的方法, 使用 1- 溴 -5- 氯戊烷由 1H- 喹啉 -2- 酮制备无色油形式的 1-(5- 氯戊基) -1H- 喹啉 -2- 酮。

[0208] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ ppm :

[0209] 1.55-1.70 (2H, m), 1.75-1.95 (4H, m), 3.56 (2H, t, $J = 6.6\text{Hz}$), 4.31 (2H, t, $J = 7.8\text{Hz}$), 6.70 (1H, d, $J = 9.5\text{Hz}$), 7.23 (1H, dd, $J = 7.3\text{Hz}, 7.3\text{Hz}$), 7.35 (1H, d, $J = 8.9\text{Hz}$), 7.54-7.60 (2H, m), 7.67 (1H, d, $J = 9.4\text{Hz}$).

[0210] 参考实施例 9

[0211] 7-(4- 氯 -(Z)-2- 丁烯氧基) -3,4- 二氢 -1H- 喹啉 -2- 酮的制备

[0212] 1.0g 7- 羟基 -3,4- 二氢 -1H- 喹啉 -2- 酮、1.7g 碳酸钾、3.2ml 顺式 -1,4- 二氯 -2- 丁烯和 50ml 二甲基甲酰胺的混合物在室温下搅拌过夜。将水加入反应溶液中, 然后通过乙酸乙酯萃取, 水洗后, 硫酸镁干燥, 使溶剂在减压下蒸发。剩余物通过硅胶柱层析 (正乙烷 : 乙酸乙酯 = 3 : 1) 提纯, 制备白色粉末形式的 7-(4- 氯 -(Z)-2- 丁烯氧基) -3,4- 二氢 -1H- 喹啉 -2- 酮 (1.3g)。

[0213] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ ppm :

[0214] 2.62 (2H, t, $J = 6.3\text{Hz}$), 2.90 (2H, t, $J = 6.3\text{Hz}$), 4.16 (2H, d, $J = 6.3\text{Hz}$), 4.62 (2H, d, $J = 4.6\text{Hz}$), 5.86-5.90 (2H, m), 6.31 (1H, d, $J = 2.5\text{Hz}$), 6.54 (1H, dd, $J = 8.3\text{Hz}, 2.5\text{Hz}$), 7.06 (1H, d, $J = 8.3\text{Hz}$), 7.56 (1H, brs).

[0215] 参考实施例 10

[0216] 2- 甲基 -4-(2- 氧 -1,2,3,4- 四氢喹啉 -7- 氧基) 丁酸甲酯 (2-methyl-4-(2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-7-yloxy)) 的制备

[0217] 将 4.98g 碘化钠加入含有 5g 4- 氯 -2- 甲基丁酸甲酯的乙腈 (70ml) 溶液中并将其回流 3 小时。在反应溶液中加入水, 然后由二氯甲烷萃取, 水洗后, 硫酸镁干燥, 使溶剂在减压下蒸发。将剩余物加入 4.33g 7- 羟基 -3,4- 二氢 -1H- 喹啉 -2- 酮、6.0g 碳酸钾和二甲基甲酰胺 (90ml) 的混合物中, 在 80℃ 下搅拌 6 小时。在反应溶液中加入水, 然后由乙酸乙酯萃取, 经水洗后, 硫酸镁干燥, 使溶剂在减压下蒸发。剩余物通过硅胶柱层析 (二氯甲烷 : 甲醇 = 100 : 3) 提纯, 制备 6.0g 黄色油形式的 2- 甲基 -4-(2- 氧 -1,2,3,4- 四氢喹啉 -7- 氧基) 丁酸甲酯。

[0218] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ ppm :

[0219] 1. 23 (3H, d, $J = 7.1\text{Hz}$), 1.75-1.90 (1H, m), 2.10-2.25 (1H, m), 2.55-2.65 (2H, m), 2.72 (1H, q, $J = 7.0\text{Hz}$), 2.80-2.90 (2H, m), 3.68 (3H, s), 3.95 (2H, t, $J = 6.2\text{Hz}$), 6.33 (1H, d, $J = 2.3\text{Hz}$), 6.49 (1H, dd, $J = 8.3\text{Hz}, 2.21\text{Hz}$), 7.02 (1H, d, $J = 8.3\text{Hz}$), 8.41 (1H, brs).

[0220] 参考实施例 11

[0221] 7-(4-羟基-3-甲基丁氧基)-3,4-二氢-1H-喹啉-2-酮的制备

[0222] 将 6g 2-甲基-4-(2-氧-1,2,3,4-四氢喹啉-7-氧基)丁酸甲酯逐滴加入含有 1.6g 氢化锂铝的四氢呋喃 (200ml) 混悬液中,同时在冰-冷却下搅拌,并在相同温度下搅拌 2 小时。当在冰-冷却下进行搅拌的同时,加入饱和的罗谢尔 (Roche) 盐水溶液,由二乙醚萃取,经水洗后,硫酸镁干燥,使在减压下蒸发。剩余物通过硅胶柱层析 (二氯甲烷:甲醇 = 40 : 1) 提纯,制备 2.8g 黄色油形式的 7-(4-羟基-3-甲基丁氧基)-3,4-二氢-1H-喹啉-2-酮。

[0223] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ ppm :

[0224] 0.99 (3H, d, $J = 6.5\text{Hz}$), 1.60-2.05 (3H, m), 2.60-2.65 (2H, m), 2.85-2.95 (2H, m), 3.55 (2H, t, $J = 5.3\text{Hz}$), 3.95-4.10 (2H, m), 6.38 (1H, d, $J = 2.5\text{Hz}$), 6.53 (1H, dd, $J = 8.3\text{Hz}, 2.4\text{Hz}$), 7.04 (1H, d, $J = 8.3\text{Hz}$), 8.59 (1H, brs).

[0225] 参考实施例 12

[0226] 甲基磺酸 2-甲基-4-(2-氧-1,2,3,4-四氢喹啉-7-氧基)丁基醚的制备

[0227] 将甲基磺酰氯 (1.0ml) 加入含有 2.8g 7-(4-羟基-3-甲基丁氧基)-3,4-二氢-1H-喹啉-2-酮和 2.4ml 三乙胺的二氯甲烷 (80ml) 溶液中,同时在冰-冷却下搅拌,室温下搅拌过夜。在反应溶液中加入水,然后由二氯甲烷萃取,经水洗后,硫酸镁干燥,使溶剂在减压下蒸发。剩余物通过硅胶柱层析 (二氯甲烷:甲醇 = 30 : 1) 提纯,制备绿色粉末形式的甲基磺酸 2-甲基-4-(2-氧-1,2,3,4-四氢喹啉-7-氧基)丁基醚 (2.8g)。

[0228] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ ppm :

[0229] 1.07 (3H, d, $J = 6.8\text{Hz}$), 1.60-1.80 (1H, m), 1.90-2.00 (1H, m), 2.15-2.25 (1H, m), 2.50-2.65 (2H, m), 2.90 (2H, t, $J = 7.3\text{Hz}$), 3.95-4.10 (2H, m), 4.10-4.20 (2H, m), 6.33 (1H, d, $J = 2.5\text{Hz}$), 6.51 (1H, dd, $J = 8.3\text{Hz}, 2.5\text{Hz}$), 7.05 (1H, d, $J = 8.3\text{Hz}$), 8.16 (1H, brs).

[0230] 参考实施例 13

[0231] 7-(4-溴-(E)-2-丁烯氧基)-3,4-二氢-1H-喹啉-2-酮的制备

[0232] 采用同参考实施例 9 中类似的方法,使用反式-1,4-二溴-2-丁烯,由 7-羟基-3,4-二氢-1H-喹啉-2-酮制备白色粉末形式的 7-(4-溴-(E)-2-丁烯氧基)-3,4-二氢-1H-喹啉-2-酮。

[0233] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ ppm :

[0234] 2.61 (2H, t, $J = 7.5\text{Hz}$), 2.89 (2H, t, $J = 7.5\text{Hz}$), 3.98 (2H, d, $J = 7.0\text{Hz}$), 4.51 (2H, d, $J = 4.8\text{Hz}$), 5.90-6.10 (2H, m), 6.43 (1H, d, $J = 2.1\text{Hz}$), 6.51 (1H, dd, $J = 8.2\text{Hz}, 2.1\text{Hz}$), 7.03 (1H, d, $J = 8.2\text{Hz}$), 9.35 (1H, brs).

[0235] 参考实施例 14

[0236] 7-(4-氯丁氧基)-4-甲基-3,4-二氢-1H-喹啉-2-酮的制备

[0237] 将三溴化硼 (1M 二氯甲烷溶液, 6.2ml) 加入含有 0.54g 7-甲氧基-4-甲基-3,4-二氢-1H-喹啉-2-酮的二氯甲烷溶液 (5ml) 中,同时在冰-冷却下搅拌,通过过滤分离

出 0.23g 沉淀的粗晶体。将 0.2g 碳酸钾和 0.45ml 1-溴-4-氯丁烷加入乙腈 (2.5ml)-水 (2.5ml) 的粗晶体溶液中, 并回流 6 小时。在反应溶液中加入水, 后由乙酸乙酯萃取, 经水洗后, 硫酸镁干燥, 使溶剂在减压下蒸发。剩余物通过硅胶柱层析 (二氯甲烷: 甲醇 = 50 : 1) 提纯, 制备白色粉末形式的 7-(4-氯丁氧基)-4-甲基-3,4-二氢-1H-喹啉-2-酮 (0.29g)。

[0238] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ ppm :

[0239] 1.28 (3H, d, $J = 7.0\text{Hz}$), 1.85-2.05 (4H, m), 2.35-2.45 (1H, m), 2.65-2.75 (1H, m), 3.00-3.15 (1H, m), 3.62 (2H, t, $J = 6.0\text{Hz}$), 3.97 (2H, t, $J = 6.0\text{Hz}$), 6.32 (1H, d, $J = 2.5\text{Hz}$), 6.55 (1H, dd, $J = 8.5\text{Hz}, 2.5\text{Hz}$), 7.08 (1H, d, $J = 8.5\text{Hz}$), 7.96 (1H, brs).

[0240] 参考实施例 15

[0241] 7-[2-(2-氯乙氧基)乙氧基]-3,4-二氢-1H-喹啉-2-酮的制备

[0242] 将 7.0g 7-羟基-3,4-二氢-1H-喹啉-2-酮、7.1g 碳酸钾、30ml 双-2-氯乙醚和 400ml 乙腈的混合物回流 2 天。在反应溶液中加入水, 然后由二氯甲烷萃取, 经水洗后, 硫酸镁干燥, 使溶剂在减压下蒸发。剩余物通过硅胶柱层析 (二氯甲烷: 甲醇 = 40 : 1) 提纯, 制备 8.3g 白色粉末形式的 7-[2-(2-氯乙氧基)乙氧基]-3,4-二氢-1H-喹啉-2-酮。

[0243] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm :

[0244] 2.61 (2H, t, $J = 7.4\text{Hz}$), 2.90 (2H, t, $J = 7.4\text{Hz}$), 3.66 (2H, t, $J = 5.8\text{Hz}$), 3.74-3.88 (4H, m), 4.11 (2H, t, $J = 4.7\text{Hz}$), 6.36 (1H, d, $J = 2.2\text{Hz}$), 6.54 (1H, dd, $J = 8.3\text{Hz}, 2.2\text{Hz}$), 7.05 (1H, d, $J = 8.3\text{Hz}$), 8.01 (1H, m).

[0245] 参考实施例 16

[0246] 6-(3-氯丙氧基)-3,4-二氢-1H-喹啉-2-酮的制备

[0247] 采用同参考实施例 9 中类似的方法, 使用 1-溴-3-氯丙烷, 由 6-羟基-3,4-二氢-1H-喹啉-2-酮制备白色粉末形式的 6-(3-氯丙氧基)-3,4-二氢-1H-喹啉-2-酮。

[0248] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm :

[0249] 2.15-2.35 (2H, m), 2.55-2.65 (2H, m), 2.90-3.00 (2H, m), 3.50-3.80 (2H, m), 4.00-4.10 (2H, m), 6.73 (3H, brs), 8.68 (1H, brs).

[0250] 参考实施例 17

[0251] 6-(4-溴丁氧基)-3,4-二氢-1H-喹啉-2-酮的制备

[0252] 采用同参考实施例 9 中类似的方法, 使用 1,4-二溴丁烷, 由 6-羟基-3,4-二氢-1H-喹啉-2-酮制备白色粉末形式的 6-(4-溴丁氧基)-3,4-二氢-1H-喹啉-2-酮。

[0253] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ ppm :

[0254] 1.75-1.85 (2H, m), 1.90-2.00 (2H, m), 2.30-2.45 (2H, m), 2.75-2.85 (2H, m), 3.58 (2H, t, $J = 6.5\text{Hz}$), 3.91 (2H, t, $J = 6.5\text{Hz}$), 6.70-6.80 (3H, m), 9.88 (1H, brs).

[0255] 参考实施例 18

[0256] 1-(5-氯戊基)-3,4-二氢-1H-喹啉-2-酮的制备

[0257] 采用同参考实施例 7 中类似的方法, 使用 1-溴-5-氯戊烷, 由 3,4-二氢-1H-喹啉-2-酮制备无色油形式的 1-(5-氯戊基)-3,4-二氢-1H-喹啉-2-酮。

[0258] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm :

[0259] 1.45-1.60 (2H, m), 1.60-1.75 (2H, m), 1.75-1.90 (2H, m), 2.60-2.70 (2H, m),

2.85-2.95 (2H, m), 3.54 (2H, d, $J = 6.6\text{Hz}$), 3.59 (2H, d, $J = 7.7\text{Hz}$), 6.76-7.04 (2H, m), 7.15-7.29 (2H, m).

[0260] 参考实施例 19

[0261] 2-(5-氯戊基)-3,4-二氢-2H-异喹啉-1-酮的制备

[0262] 采用同参考实施例 7 中类似的方法, 使用 1-溴-5-氯戊烷, 由 3,4-二氢-2H-异喹啉-1-酮制备棕色油形式的 2-(5-氯戊基)-3,4-二氢-2H-异喹啉-1-酮。

[0263] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ ppm:

[0264] 1.50-2.00 (6H, m), 2.99 (2H, t, $J = 6.6\text{Hz}$), 3.52-3.60 (6H, m), 7.17 (1H, d, $J = 7.3\text{Hz}$), 7.31-7.44 (2H, m), 8.07 (1H, dd, $J = 1.3\text{Hz}, 7.5\text{Hz}$).

[0265] 参考实施例 20

[0266] 7-(3-氯丙氧基)-3,4-二氢-2H-异喹啉-1-酮的制备

[0267] 采用同参考实施例 9 中类似的方法, 使用 1-溴-3-氯丙烷, 由 7-羟基-3,4-二氢-2H-异喹啉-1-酮制备棕色油形式的 7-(3-氯丙氧基)-3,4-二氢-2H-异喹啉-1-酮。

[0268] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ ppm:

[0269] 2.20-2.40 (2H, m), 2.90-3.00 (2H, m), 3.50-3.80 (4H, m), 4.15-4.20 (4H, m), 6.48 (1H, brs), 7.01 (1H, dd, $J = 4.0\text{Hz}, 1.5\text{Hz}$), 7.13 (1H, d, $J = 4.0\text{Hz}$), 7.59 (1H, d, $J = 1.4\text{Hz}$).

[0270] 参考实施例 21

[0271] 7-羟基-2-甲基-3,4-二氢-2H-异喹啉-1-酮的制备

[0272] 采用同参考实施例 4 中类似的方法, 由 7-甲氧基-2-甲基-3,4-二氢-2H-异喹啉-1-酮制备棕色粉末形式的 7-羟基-2-甲基-3,4-二氢-2H-异喹啉-1-酮。

[0273] $^1\text{H-NMR}(\text{DMSO}-d_6)$ δ ppm:

[0274] 2.84 (2H, t, $J = 6.5\text{Hz}$), 3.01 (3H, s), 3.47 (2H, t, $J = 6.6\text{Hz}$), 6.85 (1H, dd, $J = 8.1\text{Hz}, 2.5\text{Hz}$), 7.08 (1H, d, $J = 8.1\text{Hz}$), 7.29 (1H, d, $J = 2.5\text{Hz}$), 9.49 (1H, s).

[0275] 参考实施例 22

[0276] 7-(4-氯丁氧基)-2-甲基-3,4-二氢-2H-异喹啉-1-酮的制备

[0277] 采用同参考实施例 9 中类似的方法, 使用 1-溴-4-氯丁烷, 由 7-羟基-2-甲基-3,4-二氢-2H-异喹啉-1-酮制备棕色油形式的 7-(4-氯丁氧基)-2-甲基-3,4-二氢-2H-异喹啉-1-酮。

[0278] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ ppm:

[0279] 1.90-2.00 (4H, m), 2.93 (2H, t, $J = 6.8\text{Hz}$), 3.15 (3H, s), 3.45-3.65 (4H, m), 4.04 (2H, t, $J = 5.8\text{Hz}$), 6.95 (1H, dd, $J = 8.3\text{Hz}, 2.5\text{Hz}$), 7.07 (1H, d, $J = 8.3\text{Hz}$), 7.59 (1H, d, $J = 2.5\text{Hz}$).

[0280] 参考实施例 23

[0281] 7-(4-氯丁氧基)-3,4-二氢-2H-异喹啉-1-酮的制备

[0282] 采用同参考实施例 9 中类似的方法, 使用 1-溴-4-氯丁烷, 由 7-羟基-3,4-二氢-2H-异喹啉-1-酮制备白色粉末形式的 7-(4-氯丁氧基)-3,4-二氢-2H-异喹啉-1-酮。

[0283] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ ppm:

[0284] 1.93-2.00 (4H, m), 2.88-2.96 (2H, m), 3.51-3.58 (2H, m), 3.62 (2H, t, $J = 6.2\text{Hz}$),

4.05 (2H, t, $J = 5.7\text{Hz}$), 6.25 (1H, s), 7.00 (1H, dd, $J = 8.3\text{Hz}, 2.7\text{Hz}$), 7.13 (1H, d, $J = 8.3\text{Hz}$), 7.57 (1H, d, $J = 2.7\text{Hz}$).

[0285] 参考实施例 24

[0286] 2-(4-氯丁基)-2H-异喹啉-1-酮的制备

[0287] 采用同参考实施例 7 中类似的方法, 使用 1-溴-4-氯丁烷, 由 2H-异喹啉-1-酮制备黄色油形式的 2-(4-氯丁基)-2H-异喹啉-1-酮。

[0288] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ ppm :

[0289] 1.80-2.00 (4H, m), 3.59 (2H, t, $J = 6.3\text{Hz}$), 4.05 (2H, t, $J = 7.0\text{Hz}$), 6.51 (1H, d, $J = 7.4\text{Hz}$), 7.05 (1H, d, $J = 7.4\text{Hz}$), 7.46-7.52 (2H, m), 7.63 (1H, m), 8.42 (1H, d, $J = 8.1\text{Hz}$).

[0290] 参考实施例 25

[0291] 7-(3-氯丙氧基)-2H-异喹啉-1-酮的制备

[0292] 采用同参考实施例 9 中类似的方法, 使用 1-溴-3-氯丙烷, 由 7-羟-2H-异喹啉-1-酮制备白色粉末形式的 7-(3-氯丙氧基)-2H-异喹啉-1-酮。

[0293] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ ppm :

[0294] 2.30 (2H, quint, $J = 6.1\text{Hz}$), 3.78 (2H, t, $J = 6.4\text{Hz}$), 4.28 (2H, t, $J = 5.9\text{Hz}$), 6.54 (1H, d, $J = 7.1\text{Hz}$), 7.06 (1H, d, $J = 6.6\text{Hz}$), 7.29 (1H, dd, $J = 8.7\text{Hz}, 2.7\text{Hz}$), 7.51 (1H, d, $J = 8.7\text{Hz}$), 7.82 (1H, d, $J = 2.7\text{Hz}$), 10.64 (1H, s).

[0295] 参考实施例 26

[0296] 7-(3-氯丙氧基)-2-乙基-2H-异喹啉-1-酮的制备

[0297] 采用同参考实施例 7 中类似的方法, 使用乙基碘, 由 7-(3-氯丙氧基)-2H-异喹啉-1-酮制备无色油形式的 7-(3-氯丙氧基)-2-乙基-2H-异喹啉-1-酮。

[0298] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ ppm :

[0299] 1.38 (3H, t, $J = 7.2\text{Hz}$), 2.29 (2H, quint, $J = 6.1\text{Hz}$), 3.76 (2H, t, $J = 6.4\text{Hz}$), 4.07 (2H, q, $J = 7.2\text{Hz}$), 4.25 (2H, d, $J = 5.8\text{Hz}$), 6.48 (1H, d, $J = 7.3\text{Hz}$), 6.98 (1H, d, $J = 7.3\text{Hz}$), 7.23 (1H, dd, $J = 8.7\text{Hz}, 2.7\text{Hz}$), 7.44 (1H, d, $J = 8.7\text{Hz}$), 7.85 (1H, d, $J = 2.6\text{Hz}$).

[0300] 参考实施例 27

[0301] 2-(4-氯丁基)-7-甲氧基-2H-异喹啉-1-酮的制备

[0302] 采用同参考实施例 7 中类似的方法, 使用 1-溴-4-氯丁烷, 由 7-甲氧基-2H-异喹啉-1-酮制备无色油形式的 2-(4-氯丁基)-7-甲氧基-2H-异喹啉-1-酮。

[0303] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ ppm :

[0304] 1.64-2.00 (4H, m), 3.59 (2H, t, $J = 6.3\text{Hz}$), 3.93 (3H, s), 4.06 (2H, t, $J = 6.9\text{Hz}$), 6.49 (1H, d, $J = 7.3\text{Hz}$), 6.96 (1H, d, $J = 7.3\text{Hz}$), 7.25 (1H, dd, $J = 8.6\text{Hz}, 2.7\text{Hz}$), 7.45 (1H, d, $J = 8.7\text{Hz}$), 7.83 (1H, d, $J = 2.7\text{Hz}$).

[0305] 参考实施例 28

[0306] 6-(3-氯丙氧基)-2H-异喹啉-1-酮的制备

[0307] 采用同参考实施例 9 中类似的方法, 使用 1-溴-3-氯丙烷, 由 6-羟基-2H-异喹啉-1-酮制备黄色粉末形式的 6-(3-氯丙氧基)-2H-异喹啉-1-酮。

[0308] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ ppm :

[0309] 2.30 (2H, quint, $J = 6.0\text{Hz}$), 3.78 (2H, t, $J = 6.2\text{Hz}$), 4.24 (2H, t, $J = 5.9\text{Hz}$),

6.46(1H, d, $J = 7.2\text{Hz}$), 6.93(1H, d, $J = 2.4\text{Hz}$), 7.05-7.12(2H, m), 8.33(1H, d, $J = 8.9\text{Hz}$), 10.33(1H, s).

[0310] 参考实施例 29

[0311] 7-(3-氯丙氧基)-2-甲基-3,4-二氢-2H-异喹啉-1-酮的制备

[0312] 采用同参考实施例 9 中类似的方法, 使用 1-溴-3-氯丙烷, 由 7-羟基--2-甲基-3,4-二氢-2H-异喹啉-1-酮制备棕色粉末形式的 7-(3-氯丙氧基)-2-甲基-3,4-二氢-2H-异喹啉-1-酮。

[0313] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ ppm:

[0314] 2.15-2.35(2H, m), 2.85-3.00(2H, m), 3.15(3H, s), 3.50-3.80(4H, m), 4.10-4.20(2H, m), 6.96(1H, dd, $J = 8.3\text{Hz}, 2.7\text{Hz}$), 7.08(1H, d, $J = 8.3\text{Hz}$), 7.62(1H, d, $J = 2.7\text{Hz}$).

[0315] 参考实施例 30

[0316] 1-苯并[b]噻吩-4-基-哌嗪盐酸化物的制备

[0317] 将 14.4g 4-溴苯并[b]噻吩、29.8g 哌嗪酮、9.3g 叔丁氧基钠、0.65g(R)-(+)-2,2'-双(二苯膦基)-1,1'-二萘(BINAP)、0.63g 二钯三(二亚苄基丙酮)和 250ml 甲苯的混合物在氮气中回流 1 小时。在反应溶液中倒入水, 然后由乙酸乙酯萃取, 经水洗后, 硫酸镁干燥, 使溶剂在减压下蒸发。剩余物通过硅胶柱层析(二氯甲烷: 甲醇: 25%氨水 = 100 : 10 : 1) 提纯, 获得 9.5g 黄色油形式的 1-苯并[b]噻吩-4-基-哌嗪。

[0318] 将 3.7ml 浓盐酸加入含有 9.5g 1-苯并[b]噻吩-4-基-哌嗪的甲醇溶液中, 并将溶剂在减压下蒸发。在剩余物中加入乙酸乙酯, 沉淀的结晶经过滤, 在甲醇中重结晶, 获得无色针状结晶的 1-苯并[b]噻吩-4-基-哌嗪盐酸化物。熔点为 276-280°C。

[0319] $^1\text{H-NMR}(\text{DMSO}-d_6)$ δ ppm:

[0320] 3.25-3.35(8H, m), 6.94(1H, d, $J = 7.6\text{Hz}$), 7.30(1H, dd, $J = 7.8\text{Hz}, 7.8\text{Hz}$), 7.51(1H, d, $J = 5.5\text{Hz}$), 7.68(1H, d, $J = 8.1\text{Hz}$), 7.73(1H, d, $J = 5.5\text{Hz}$), 9.35(2H, brs).

[0321] 参考实施例 31

[0322] 叔丁基 4-苯并[b]噻吩-4-基-3-甲基哌嗪-1-羧酸酯的制备

[0323] 采用同参考实施例 30 中相同的方法, 由叔丁基 3-甲基哌嗪-1-羧酸酯和 4-溴苯并[b]噻吩制备叔丁基 4-苯并[b]噻吩-4-基-3-甲基哌嗪-1-羧酸酯。

[0324] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ ppm:

[0325] 1.85-1.95(3H, m), 1.50(9H, s), 2.8-2.9(1H, m), 3.15-3.35(2H, m), 3.4-3.5(1H, m), 3.5-3.65(1H, m), 3.65-3.7(1H, m), 3.7-3.9(1H, m), 6.98(1H, d, $J = 7.5\text{Hz}$), 7.29(1H, dd, $J = 8.8\text{Hz}$), 7.38(1H, d, $J = 5.5\text{Hz}$), 7.61(1H, d, $J = 8\text{Hz}$).

[0326] 参考实施例 32

[0327] 1-苯并[b]噻吩-4-基-2-甲基哌嗪二盐酸化物的制备

[0328] 将含有 1.22g(3.7mmol) 叔丁基 4-苯比[b]噻吩-4-基-3-甲基哌嗪-1-羧酸酯的二氯甲烷(12ml) 溶液加入三氟乙酸(6ml) 中, 该混合物在室温下搅拌 1 小时。反应混合物在减压下浓缩后, 然后在剩余物中加入 5%碳酸钾水溶液, 得到的混合物经过二氯甲烷萃取。有机相经硫酸镁干燥, 在减压下浓缩。在剩余物中加入浓盐酸(6ml) 和甲醇(10ml), 得到的混合物在减压下浓缩。剩余物在乙腈中重结晶, 获得浅棕色粉末的 1-苯比[b]噻

吩-4-基-2-甲基哌嗪二盐酸化物 (0.98g)。

[0329] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ ppm :

[0330] 0.92 (3H, d, $J = 6.5\text{Hz}$), 2.8-3.6 (6H, m), 3.6-4.0 (1H, m), 5.3-6.8 (1H, m), 7.20 (1H, br), 7.38 (1H, dd, $J = 8.8\text{Hz}$), 7.5-8.0 (3H, m), 9.4-10.1 (2H, m).

[0331] 参考实施例 33

[0332] 1-苯并 [b] 噻吩-4-基-3-甲基哌嗪二盐酸化物的制备

[0333] 采用同参考实施例 30 中相同的方法, 由 2-甲基哌嗪和 4-溴苯并 [b] 噻吩制备 1-苯并 [b] 噻吩-4-基-3-甲基哌嗪二盐酸化物。

[0334] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ ppm :

[0335] 1.34 (3H, d, $J = 6.5\text{Hz}$), 2.85-2.95 (1H, m), 3.05-3.15 (1H, m), 3.2-3.6 (6H, m), 6.97 (1H, d, $J = 7.5\text{Hz}$), 7.31 (1H, dd, $J = 8.8\text{Hz}$), 7.54 (1H, d, $J = 5.5\text{Hz}$), 7.69 (1H, d, $J = 8\text{Hz}$), 7.75 (1H, d, $J = 5.5\text{Hz}$), 9.2-9.3 (1H, m), 9.64 (1H, br).

[0336] 参考实施例 34

[0337] 乙基 3-(4-苯并 [b] 噻吩-4-基-哌嗪-1-基) 丙酸酯的制备

[0338] 将 5.05g (19.8mmol) 1-苯并 [b] 噻吩-4-基-哌嗪盐酸化物加入氢氧化钠水溶液中, 并将该混合物经二氯甲烷萃取。有机相经硫酸镁干燥, 并在减压下浓缩。剩余物在 50ml 乙醇中溶解, 于其中加入丙烯酸乙酯 (2.44ml, 21.8mmol), 然后反应混合物回流 4 小时。反应混合物冷却至室温, 在减压下浓缩。向剩余物中加入异丙醚以过滤出不能溶解的物质。使用异丙醚洗涤不溶解的物质并干燥以获得白色粉末的乙基 3-(4-苯并 [b] 噻吩-4-基-哌嗪-1-基) 丙酸酯 (5.26g)。

[0339] 参考实施例 35

[0340] 3-(4-苯并 [b] 噻吩-4-基-哌嗪-1-基) 丙烷-1-醇的制备

[0341] 将氢化铝锂 (1.18g, 24.8mmol) 加入到含有 5.26g (16.5mmol) 的乙基 3-(4-苯并 [b] 噻吩-4-基-哌嗪-1-基) 丙酸酯的四氢呋喃 (55ml) 溶液中, 冰浴中冷却, 然后室温下搅拌 4 小时。向反应混合物中按顺序加入水 (1.2ml)、1% 氢氧化钠水溶液 (1.2ml) 和水 (3.6ml), 在室温下搅拌。通过过滤去除不溶解的物质, 将滤出液在减压下浓缩。剩余物通过硅胶柱层析 (正乙烷: 乙酸乙酯 = 3 : 2 $\rightarrow$ 乙酸乙酯) 提纯, 然后在减压下浓缩和干燥, 获得 3-(4-苯并 [b] 噻吩-4-基-哌嗪-1-基) 丙烷-1-醇 (0.23g) 白色粉末。

[0342] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm :

[0343] 1.75-1.85 (2H, m), 2.74 (2H, t, $J = 5.8\text{Hz}$), 2.75-2.85 (4H, m), 3.15-3.25 (4H, m), 3.85 (2H, t, $J = 5.3\text{Hz}$), 5.19 (1H, brs), 6.88 (1H, d, $J = 7.6\text{Hz}$), 7.27 (1H, dd, $J = 7.9, 7.8\text{Hz}$), 7.39 (2H, s), 7.56 (1H, d, $J = 8.0\text{Hz}$).

[0344] 参考实施例 36

[0345] 4-(4-苯并 [b] 噻吩-4-基-哌嗪-1-基) 丁基乙酸酯的制备

[0346] 将 1.0g (3.9mmol) 的 1-苯并 [b] 噻吩-4-基-哌嗪盐酸化物在 20ml 二甲基甲酰胺 (DMF) 中悬浮, 并在其中加入碳酸钾 (1.3g, 9.4mmol) 和 (0.7ml, 4.8mmol) 乙酸-4-溴丁酯后, 接着 80°C 搅拌 6 小时。反应混合物冷却至室温, 然后于其中加入水, 并将得到的混合物经乙酸乙酯萃取。有机相经水洗, 硫酸镁干燥, 在减压下浓缩。剩余物通过硅胶柱层析 (二氯甲烷: 甲醇 = 30 : 1) 提纯, 然后在减压下浓缩, 获得 4-(4-苯并 [b] 噻吩-4-基-哌

嗪-1-基)丁基乙酸酯(0.72g)浅黄色油。

[0347] 参考实施例 37

[0348] 4-(4-苯并[b]噻吩-4-基-哌嗪-1-基)丁烷-1-醇的制备

[0349] 将碳酸钾(3.87g, 28mmol)加入含有7.76g(23.3mmol)丁基4-(4-苯并[b]噻吩-4-基-哌嗪-1-基)乙酸酯的90%甲醇(150ml)溶液中,接着室温下搅拌2小时。于其中加入水,反应混合物由二氯甲烷萃取。有机相经硫酸镁干燥,在减压下浓缩。剩余物通过硅胶柱层析(正己烷:乙酸乙酯=2:1→1:1)提纯,然后在减压下浓缩,获得4-(4-苯并[b]噻吩-4-基-哌嗪-1-基)丁烷-1-醇(6.65g)无色油。

[0350] 参考实施例 38

[0351] 1-苯并[b]噻吩-4-基-4-(3-氯丙基)哌嗪的制备

[0352] 将3.56g(12.9mmol)的3-(4-苯并[b]噻吩-4-基-哌嗪-1-基)丙烷-1-醇悬浮在30ml二氯甲烷中,于其内加入四氯化碳(30ml)和三苯膦(4.06g, 15.5mmol),然后回流下搅拌3小时。反应混合物冷却至室温,然后于其中加入甲醇和二氯甲烷以便使混合物均匀。将硅胶(30g)加入均匀的溶液中,使溶剂在减压下蒸发。剩余物通过硅胶柱层析(硅胶:300g,正己烷:乙酸乙酯=2:1)提纯,然后在减压下浓缩,获得1-苯并[b]噻吩-4-基-4-(3-氯丙基)哌嗪(2.36g)无色油。

[0353] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ ppm:

[0354] 1.95-2.10(2H, m), 2.60(2H, t, $J = 7.2\text{Hz}$), 2.65-2.75(4H, m), 3.15-3.25(4H, m), 3.65(2H, t, $J = 6.6\text{Hz}$), 6.89(1H, dd, $J = 1.6, 0.7\text{Hz}$), 7.27(1H, dd, $J = 7.9, 7.8\text{Hz}$), 7.38(1H, d, $J = 5.6\text{Hz}$), 7.41(1H, d, $J = 5.7\text{Hz}$), 7.55(1H, d, $J = 8.0\text{Hz}$)

[0355] 实施例 1

[0356] 7-[4-(4-苯并[b]噻吩-4-基-哌嗪-1-基)丁氧基]-1H-喹啉-2-酮的制备

[0357] 将9.0g 7-(4-氯丁氧基)-1H-喹啉-2-酮、10g 1-苯并[b]噻吩-4-基-哌嗪盐酸化物、14g 碳酸钾、6g 碘化钠和90ml二甲基甲酰胺的混合物在80℃搅拌2小时。在反应溶液中加入水,沉淀的结晶通过过滤分离。结晶在二氯甲烷和甲醇的混合溶剂中溶解,硫酸镁干燥,并使溶剂在减压下蒸发。剩余物通过硅胶柱层析(二氯甲烷:甲醇=100:3)提纯。在乙醇中重结晶,制备13.6g白色粉末形式的7-[4-(4-苯并[b]噻吩-4-基-哌嗪-1-基)丁氧基]-1H-喹啉-2-酮。

[0358] 熔点为183.5-184.5℃

[0359] $^1\text{H-NMR}(\text{DMSO}-d_6)$ δ ppm:

[0360] 1.6-1.75(2H, m), 1.75-1.9(2H, m), 2.44(2H, t, $J = 7\text{Hz}$), 2.5-2.8(4H, m), 2.9-3.2(4H, m), 4.06(2H, t, $J = 6.5\text{Hz}$), 6.30(1H, d, $J = 9.5\text{Hz}$), 6.75-6.85(2H, m), 6.88(1H, d, $J = 7.5\text{Hz}$), 7.27(1H, dd, $J = 8\text{Hz}, 8\text{Hz}$), 7.40(1H, d, $J = 5.5\text{Hz}$), 7.55(1H, d, $J = 9.5\text{Hz}$), 7.61(1H, d, $J = 8\text{Hz}$), 7.69(1H, d, $J = 5.5\text{Hz}$), 7.80(1H, d, $J = 9.5\text{Hz}$), 11.59(1H, bs).

[0361] 实施例 2

[0362] 3-[2-(4-苯并[b]噻吩-4-基-哌嗪-1-基)乙氧基]-1H-喹啉-2-酮的制备

[0363] 采用同实施例1中类似的方法,由3-(2-溴乙氧基)-1H-喹啉-2-酮制备3-[2-(4-苯并[b]噻吩-4-基-哌嗪-1-基)乙氧基]-1H-喹啉-2-酮。

[0364] 白色粉末 (氯仿)

[0365] 熔点为 201.9-204.5℃

[0366] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ ppm :

[0367] 2.90-2.95(4H, m), 3.10(2H, t, $J = 5.9\text{Hz}$), 3.23-3.27(4H, m), 4.30(2H, t, $J = 5.9\text{Hz}$), 6.90(1H, d, $J = 7.7\text{Hz}$), 7.08(1H, s), 7.15-7.32(2H, m), 7.37-7.41(4H, m), 7.47-7.49(1H, m), 7.55(1H, d, $J = 8.1\text{Hz}$), 11.33(1H, br).

[0368] 实施例 3

[0369] 7-[3-(4- 苯并 [b] 噻吩 -4- 基 - 哌嗪 -1- 基) 丙氧基]-4- 甲基 -1H- 喹啉 -2- 酮的制备

[0370] 采用同实施例 1 中类似的方法, 由 7-(3- 氯丙氧基)-4- 甲基 -1H- 喹啉 -2- 酮制备 7-[3-(4- 苯并 [b] 噻吩 -4- 基 - 哌嗪 -1- 基) 丙氧基]-4- 甲基 -1H- 喹啉 -2- 酮。

[0371] 浅棕色粉末 (乙酸乙酯)

[0372] 熔点为 202-208℃

[0373] $^1\text{H-NMR}(\text{DMSO}-d_6)$ δ ppm :

[0374] 1.95-2.0(2H, m), 2.37(3H, s), 2.55(2H, t, $J = 7\text{Hz}$), 2.6-2.7(4H, m), 3.05-3.2(4H, m), 4.09(2H, t, $J = 6.5\text{Hz}$), 6.21(1H, bs), 6.8-6.85(2H, m), 6.90(1H, d, $J = 7.5\text{Hz}$), 7.28(1H, dd, $J = 8\text{Hz}, 8\text{Hz}$), 7.41(1H, d, $J = 5.5\text{Hz}$), 7.6-7.7(2H, m), 7.69(1H, d, $J = 5.5\text{Hz}$), 11.41(1H, bs).

[0375] 实施例 4

[0376] 7-[4-(4- 苯并 [b] 噻吩 -4- 基 - 哌嗪 -1- 基) 丁氧基]-4- 甲基 -1H- 喹啉 -2- 酮的制备

[0377] 采用同实施例 1 类似的方法, 由 7-(4- 氯丁氧基)-4- 甲基 -1H- 喹啉 -2- 酮制备 7-[4-(4- 苯并 [b] 噻吩 -4- 基 - 哌嗪 -1- 基) 丁氧基]-4- 甲基 -1H- 喹啉 -2- 酮。

[0378] 白色粉末 (乙酸乙酯)

[0379] 熔点为 164-168℃

[0380] $^1\text{H-NMR}(\text{DMSO}-d_6)$ δ ppm :

[0381] 1.6-1.7(2H, m), 1.75-1.85(2H, m), 2.37(3H, s), 2.44(2H, t, $J = 7\text{Hz}$), 2.55-2.7(4H, m), 3.0-3.2(4H, m), 4.0-4.15(2H, m), 6.20(1H, bs), 6.8-6.85(2H, m), 6.88(1H, d, $J = 7.5\text{Hz}$), 7.27(1H, dd, $J = 8\text{Hz}, 8\text{Hz}$), 7.40(1H, d, $J = 5.5\text{Hz}$), 7.6-7.7(2H, m), 7.69(1H, d, $J = 5.5\text{Hz}$), 11.42(1H, bs).

[0382] 实施例 5

[0383] 7-[3-(4- 苯并 [b] 噻吩 -4- 基 - 哌嗪 -1- 基) 丙氧基]-3- 甲基 -1H- 喹啉 -2- 酮的制备

[0384] 采用同实施例 1 中类似的方法, 由 7-(3- 氯丙氧基)-3- 甲基 -1H- 喹啉 -2- 酮制备 7-[3-(4- 苯并 [b] 噻吩 -4- 基 - 哌嗪 -1- 基) 丙氧基]-3- 甲基 -1H- 喹啉 -2- 酮。

[0385] 白色粉末 (乙酸乙酯)

[0386] 熔点为 185-187℃

[0387] $^1\text{H-NMR}(\text{DMSO}-d_6)$ δ ppm :

[0388] 1.9-2.0(2H, m), 2.04(3H, s), 2.55(2H, t, $J = 7\text{Hz}$), 2.6-2.75(4H, m),

3.0-3.2(4H, m), 4.07(2H, t, $J = 6.5\text{Hz}$), 6.75-6.85(2H, m), 6.90(1H, d, $J = 7.5\text{Hz}$), 7.28(1H, dd, $J = 8\text{Hz}, 8\text{Hz}$), 7.40(1H, d, $J = 5.5\text{Hz}$), 7.48(1H, d, $J = 8.5\text{Hz}$), 7.61(1H, d, $J = 8\text{Hz}$), 7.65-7.7(2H, m), 11.57(1H, bs).

[0389] 实施例 6

[0390] 7-[4-(4-苯并[b]噻吩-4-基-哌嗪-1-基)丁氧基]-3-甲基-1H-喹啉-2-酮的制备

[0391] 采用同实施例 1 中类似的方法, 由 7-(4-氯丁氧基)-3-甲基-1H-喹啉-2-酮制备 7-[4-(4-苯并[b]噻吩-4-基-哌嗪-1-基)丁氧基]-3-甲基-1H-喹啉-2-酮。

[0392] 白色粉末(乙酸乙酯)

[0393] 熔点为 197-199°C

[0394] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ ppm :

[0395] 1.6-1.7(2H, m), 1.75-1.9(2H, m), 2.04(3H, s), 2.44(2H, t, $J = 7\text{Hz}$), 2.55-2.7(4H, m), 3.0-3.15(4H, m), 4.04(2H, t, $J = 6.5\text{Hz}$), 6.75-6.85(2H, m), 6.88(1H, d, $J = 7.5\text{Hz}$), 7.27(1H, dd, $J = 8\text{Hz}, 8\text{Hz}$), 7.40(1H, d, $J = 5.5\text{Hz}$), 7.47(1H, d, $J = 8.5\text{Hz}$), 7.61(1H, d, $J = 8\text{Hz}$), 7.65-7.75(2H, m), 11.59(1H, bs).

[0396] 实施例 7

[0397] 7-[3-(4-苯并[b]噻吩-4-基-哌嗪-1-基)丙氧基]-1H-喹啉-2-酮的制备

[0398] 采用同实施例 1 中类似的方法, 由 7-(3-氯丙氧基)-1H-喹啉-2-酮制备 7-[3-(4-苯并[b]噻吩-4-基-哌嗪-1-基)丙氧基]-1H-喹啉-2-酮。

[0399] 白色粉末(乙酸乙酯-二乙醚)

[0400] 熔点为 204-207°C

[0401] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ ppm :

[0402] 1.97(2H, t, $J = 6.8\text{Hz}$), 2.50-2.60(2H, m), 2.60-2.65(4H, m), 3.05-3.10(4H, m), 4.08(2H, t, $J = 6.4\text{Hz}$), 6.29(1H, d, $J = 9.5\text{Hz}$), 6.75-6.85(2H, m), 6.90(1H, d, $J = 7.7\text{Hz}$), 7.25-7.30(1H, m), 7.40(1H, d, $J = 5.6\text{Hz}$), 7.55(1H, d, $J = 8.4\text{Hz}$), 7.60-7.65(1H, m), 7.69(1H, d, $J = 5.5\text{Hz}$), 7.80(1H, d, $J = 9.5\text{Hz}$), 11.57(1H, s).

[0403] 实施例 8

[0404] 1-[4-(4-苯并[b]噻吩-4-基-哌嗪-1-基)丁基]-1H-喹啉-2-酮盐酸化物的制备

[0405] 采用同实施例 1 中类似的方法, 由 1-(4-氯丁基)-1H-喹啉-2-酮制备 1-[4-(4-苯并[b]噻吩-4-基-哌嗪-1-基)丁基]-1H-喹啉-2-酮, 然后将其加入乙醇溶液中, 于其内加入 1N 盐酸乙醇溶液, 通过过滤分离沉淀结晶, 从而获得白色粉末形式的 1-[4-(4-苯并[b]噻吩-4-基-哌嗪-1-基)丁基]-1H-喹啉-2-酮盐酸化物。

[0406] 熔点为 282.0°C (分解)

[0407] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ ppm :

[0408] 1.60-2.00(4H, m), 3.10-3.40(6H, m), 3.50-3.60(4H, m), 4.31(2H, t, $J = 7.4\text{Hz}$), 6.63(1H, d, $J = 9.4\text{Hz}$), 6.96(1H, d, $J = 7.6\text{Hz}$), 7.24-7.35(2H, m), 7.48(1H, d, $J = 5.4\text{Hz}$), 7.59-7.78(5H, m), 7.93(1H, d, $J = 9.5\text{Hz}$), 10.00-10.20(1H, m).

[0409] 实施例 9

[0410] 1-[5-(4-苯并[b]噻吩-4-基-哌嗪-1-基)戊基]-1H-喹啉-2-酮盐酸化物的制备

[0411] 采用同实施例1中类似的方法,由1-(5-氯戊基)-1H-喹啉-2-酮制备1-[5-(4-苯并[b]噻吩-4-基-哌嗪-1-基)戊基]-1H-喹啉-2-酮,将其加入乙醇溶液中后,于其内加入1N盐酸乙醇溶液,通过过滤分离沉淀结晶,从而获得白色粉末形式的1-[5-(4-苯并[b]噻吩-4-基-哌嗪-1-基)戊基]-1H-喹啉-2-酮盐酸化物。

[0412] 熔点为225.0-227.0°C

[0413] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ ppm :

[0414] 1.35-1.50 (2H, m), 1.60-1.80 (4H, m), 3.10-3.30 (6H, m), 3.50-3.60 (4H, m), 4.27 (2H, t, $J = 7.4\text{Hz}$), 6.61 (1H, d, $J = 9.5\text{Hz}$), 6.96 (1H, d, $J = 7.5\text{Hz}$), 7.20-7.34 (2H, m), 7.47 (1H, d, $J = 5.5\text{Hz}$), 7.61-7.77 (5H, m), 7.91 (1H, d, $J = 9.5\text{Hz}$), 10.30-10.50 (1H, m).

[0415] 实施例10

[0416] 7-[3-(4-苯并[b]噻吩-4-基-哌嗪-1-基)丙氧基]-3,4-二氢-1H-喹啉-2-酮的制备

[0417] 采用同实施例1中类似的方法,由7-(3-氯丙氧基)-3,4-二氢-1H-喹啉-2-酮制备7-[3-(4-苯并[b]噻吩-4-基-哌嗪-1-基)丙氧基]-3,4-二氢-1H-喹啉-2-酮。

[0418] 白色粉末(甲醇)

[0419] 熔点为163-165°C

[0420] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ ppm :

[0421] 1.8-2.0 (2H, m), 2.41 (2H, t, $J = 7.5\text{Hz}$), 2.45-2.6 (2H, m), 2.6-2.7 (4H, m), 2.78 (2H, t, $J = 7.5\text{Hz}$), 2.95-3.2 (4H, m), 3.97 (2H, t, $J = 6.3\text{Hz}$), 6.46 (1H, d, $J = 2.3\text{Hz}$), 6.50 (1H, dd, $J = 2.4\text{Hz}, 8.2\text{Hz}$), 6.90 (1H, d, $J = 7.6\text{Hz}$), 7.04 (1H, d, $J = 8.2\text{Hz}$), 7.21 (1H, dd, $J = 7.8\text{Hz}, 7.8\text{Hz}$), 7.40 (1H, d, $J = 5.6\text{Hz}$), 7.61 (1H, d, $J = 8.0\text{Hz}$), 7.69 (1H, d, $J = 5.5\text{Hz}$), 9.97 (1H, bs).

[0422] 实施例11.

[0423] 7-[4-(4-苯并[b]噻吩-4-基-哌嗪-1-基)丁氧基]-3,4-二氢-1H-喹啉-2-酮的制备

[0424] 采用同实施例1中类似的方法,由7-(4-氯丁氧基)-3,4-二氢-1H-喹啉-2-酮制备7-[4-(4-苯并[b]噻吩-4-基-哌嗪-1-基)丁氧基]-3,4-二氢-1H-喹啉-2-酮。

[0425] 白色粉末(甲醇)

[0426] 熔点为147-148°C

[0427] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ ppm :

[0428] 1.55-1.65 (2H, m), 1.65-1.8 (2H, m), 2.35-2.5 (4H, m), 2.55-2.7 (4H, m), 2.78 (2H, t, $J = 7.5\text{Hz}$), 3.0-3.15 (4H, m), 3.93 (2H, t, $J = 6.4\text{Hz}$), 6.44 (1H, d, $J = 2.5\text{Hz}$), 6.49 (1H, dd, $J = 2.5\text{Hz}, 8.3\text{Hz}$), 6.89 (1H, d, $J = 7.5\text{Hz}$), 7.04 (1H, d, $J = 8.3\text{Hz}$), 7.27 (1H, dd, $J = 7.8\text{Hz}, 7.8\text{Hz}$), 7.35-7.45 (1H, m), 7.61 (1H, d, $J = 8.1\text{Hz}$), 7.68 (1H, d, $J = 5.6\text{Hz}$), 9.97 (1H, bs).

[0429] 实施例12

[0430] 7-[4-(4-苯并[b]噻吩-4-基-哌嗪-1-基)丁氧基]-3,4-二氢-1H-喹啉-2-酮盐酸化物的制备

[0431] 将1N盐酸乙醇溶液加入含有实施例11中制备的7-[4-(4-苯并[b]噻吩-4-基-哌嗪-1-基)丁氧基]-3,4-二氢-1H-喹啉-2-酮的乙醇溶液中,沉淀的结晶通过过滤,在90%乙醇水溶液中重结晶,获得微显棕色的7-[4-(4-苯并[b]噻吩-4-基-哌嗪-1-基)丁氧基]-3,4-二氢-1H-喹啉-2-酮盐酸化物针状结晶。

[0432] 熔点为237-239℃

[0433] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ ppm :

[0434] 1.75-1.85(2H, m), 1.85-2.0(2H, m), 2.42(2H, t, $J = 7.5\text{Hz}$), 2.79(2H, t, $J = 7.5\text{Hz}$), 3.15-3.5(6H, m), 3.5-3.7(4H, m), 3.96(2H, t, $J = 6\text{Hz}$), 6.46(1H, d, $J = 2.5\text{Hz}$), 6.5-6.55(1H, m), 6.97(1H, d, $J = 7.5\text{Hz}$), 7.07(1H, d, $J = 8.5\text{Hz}$), 7.32(1H, dd, $J = 8\text{Hz}$, 8Hz), 7.50(1H, d, $J = 5.5\text{Hz}$), 7.71(1H, d, $J = 8\text{Hz}$), 7.77(1H, d, $J = 5.5\text{Hz}$), 10.03(1H, s), 10.65(1H, br).

[0435] 实施例13

[0436] 7-[4-(4-苯并[b]噻吩-4-基-哌嗪-1-基)-(Z)-2-丁烯氧基]-3,4-二氢-1H-喹啉-2-酮的制备

[0437] 采用同实施例1中类似的方法,由7-(4-氯-(Z)-2-丁烯氧基)-3,4-二氢-1H-喹啉-2-酮制备7-[4-(4-苯并[b]噻吩-4-基-哌嗪-1-基)-(Z)-2-丁烯氧基]-3,4-二氢-1H-喹啉-2-酮。

[0438] 白色粉末(甲醇)

[0439] 熔点为68-70℃

[0440] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ ppm :

[0441] 2.42(2H, t, $J = 7.5\text{Hz}$), 2.64(4H, br), 2.79(2H, t, $J = 7.5\text{Hz}$), 2.9-3.25(6H, m), 4.61(2H, d, $J = 3\text{Hz}$), 5.65-5.9(2H, m), 6.48(1H, d, $J = 2.5\text{Hz}$), 6.54(1H, dd, $J = 2.5$, 8.5Hz), 6.89(1H, d, $J = 7.5\text{Hz}$), 7.06(1H, d, $J = 8.5\text{Hz}$), 7.27(1H, dd, $J = 8\text{Hz}$, 8Hz), 7.40(1H, d, $J = 5.5\text{Hz}$), 7.61(1H, d, $J = 8\text{Hz}$), 7.69(1H, d, $J = 5.5\text{Hz}$), 10.01(1H, bs).

[0442] 实施例14

[0443] 7-[4-(4-苯并[b]噻吩-4-基-哌嗪-1-基)-3-甲基丁氧基]-3,4-二氢-1H-喹啉-2-酮盐酸化物的制备

[0444] 采用同实施例1中类似的方法,由甲基磺酸2-甲基-4-(2-氧-1,2,3,4-四氢喹啉-7-氧基)丁基醚制备7-[4-(4-苯并[b]噻吩-4-基-哌嗪-1-基)-3-甲基丁氧基]-3,4-二氢-1H-喹啉-2-酮,在将其制成甲醇溶液后,于其中加入0.5N盐酸甲醇溶液,通过过滤分离沉淀结晶,在异丙醇中重结晶,从而获得微显黄色粉末形式的7-[4-(4-苯并[b]噻吩-4-基-哌嗪-1-基)-3-甲基丁氧基]-3,4-二氢-1H-喹啉-2-酮盐酸化物。

[0445] 熔点为217-219℃(分解)

[0446] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ ppm :

[0447] 1.12(3H, d, $J = 6.5\text{Hz}$), 1.55-1.7(1H, m), 1.9-2.05(1H, m), 2.2-2.3(1H, m), 2.41(2H, t, $J = 7.5\text{Hz}$), 2.79(2H, t, $J = 7.5\text{Hz}$), 3.05-3.15(1H, m), 3.15-3.25(1H, m), 3.25-3.45(4H, m), 3.45-3.55(2H, m), 3.55-3.7(2H, m), 3.9-4.1(2H, m), 6.49(1H, d, $J =$

2.5Hz), 6.54(1H, dd, $J = 2.5\text{Hz}, 8.5\text{Hz}$), 6.97(1H, d, $J = 7.5\text{Hz}$), 7.06(1H, d, $J = 8.5\text{Hz}$), 7.33(1H, dd, $J = 8\text{Hz}, 8\text{Hz}$), 7.49(1H, d, $J = 5.5\text{Hz}$), 7.70(1H, d, $J = 8\text{Hz}$), 7.77(1H, d, $J = 5.5\text{Hz}$), 10.03(1H, bs), 10.66(1H, br).

[0448] 实施例 15

[0449] 7-[4-(4-苯并[b]噻吩-4-基-哌嗪-1-基)-(E)-2-丁烯氧基]-3,4-二氢-1H-喹啉-2-酮的制备

[0450] 采用同实施例 1 中类似的方法,由 7-(4-溴-(E)-2-丁烯氧基)-3,4-二氢-1H-喹啉-2-酮制备 7-[4-(4-苯并[b]噻吩-4-基-哌嗪-1-基)-(E)-2-丁烯氧基]-3,4-二氢-1H-喹啉-2-酮。

[0451] 白色粉末(二氯甲烷-二异丙醚)

[0452] 熔点 147.8-149.7°C

[0453] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ ppm:

[0454] 2.61(2H, t, $J = 7.5\text{Hz}$), 2.65-2.75(4H, m), 2.90(2H, t, $J = 7.5\text{Hz}$), 3.1-3.2(6H, m), 4.52(2H, d, $J = 4.3\text{Hz}$), 5.9-6.0(2H, m), 6.31(1H, d, $J = 2.3\text{Hz}$), 6.55(1H, dd, $J = 8.3\text{Hz}, 2.3\text{Hz}$), 6.90(1H, d, $J = 7.6\text{Hz}$), 7.05(1H, d, $J = 8.3\text{Hz}$), 7.27(1H, m), 7.37-7.41(2H, m), 7.53-7.60(2H, m).

[0455] 实施例 16

[0456] 7-[4-(4-苯并[b]噻吩-4-基-哌嗪-1-基)丁氧基]-4-甲基-3,4-二氢-1H-喹啉-2-酮的制备

[0457] 采用同实施例 1 中类似的方法,由 7-(4-氯丁氧基)-4-甲基-3,4-二氢-1H-喹啉-2-酮制备 7-[4-(4-苯并[b]噻吩-4-基-哌嗪-1-基)丁氧基]-4-甲基-3,4-二氢-1H-喹啉-2-酮。

[0458] 白色粉末(甲醇)

[0459] 熔点为 112-115°C

[0460] $^1\text{H-NMR}(\text{DMSO}-d_6)$ δ ppm:

[0461] 1.14(3H, d, $J = 7\text{Hz}$), 1.55-1.7(2H, m), 1.7-1.8(2H, m), 2.19(1H, dd, $J = 7, 16\text{Hz}$), 2.43(2H, t, $J = 7\text{Hz}$), 2.5-2.7(5H, m), 2.9-3.0(1H, m), 3.0-3.1(4H, m), 3.94(2H, t, $J = 6.5\text{Hz}$), 6.45(1H, d, $J = 2.5\text{Hz}$), 6.53(1H, dd, $J = 2.5, 8.5\text{Hz}$), 6.89(1H, d, $J = 7.5\text{Hz}$), 7.07(1H, d, $J = 8.5\text{Hz}$), 7.27(1H, dd, $J = 8\text{Hz}, 8\text{Hz}$), 7.39(1H, d, $J = 5.5\text{Hz}$), 7.61(1H, d, $J = 8\text{Hz}$), 7.69(1H, d, $J = 5.5\text{Hz}$), 9.98(1H, bs).

[0462] 实施例 17

[0463] 7-{2-[2-(4-苯并[b]噻吩-4-基-哌嗪-1-基)乙氧基]乙氧基}-3,4-二氢-1H-喹啉-2-酮二盐酸化物的制备

[0464] 采用同实施例 1 类似的方法,由 7-[2-(2-氯乙氧基)乙氧基]-3,4-二氢-1H-喹啉-2-酮制备 7-{2-[2-(4-苯并[b]噻吩-4-基-哌嗪-1-基)乙氧基]乙氧基}-3,4-二氢-1H-喹啉-2-酮,将其配制成乙醇溶液后,将 1N 盐酸乙醇溶液加入其内,通过过滤分离沉淀的结晶,在异丙醇-二异丙醚中重结晶,从而获得白色粉末形式的 7-{2-[2-(4-苯并[b]噻吩-4-基-哌嗪-1-基)乙氧基]乙氧基}-3,4-二氢-1H-喹啉-2-酮二盐酸化物。

[0465] 熔点为 172.3-177.2°C

[0466] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ ppm :

[0467] 2.53(2H, t, $J = 7.5\text{Hz}$), 2.80(2H, t, $J = 7.5\text{Hz}$), 3.40(2H, m), 3.54-3.59(2H, m), 3.79-3.94(6H, m), 4.16-4.30(6H, m), 6.50-6.53(2H, m), 7.01(1H, d, $J = 8.0\text{Hz}$), 7.36(1H, dd, $J = 8\text{Hz}, 8\text{Hz}$), 7.53-7.62(2H, m), 7.82(1H, d, $J = 8.0\text{Hz}$), 7.91(1H, m), 8.02(1H, brs), 13.31(1H, brs).

[0468] 实施例 18

[0469] 7-[4-(4-苯并[b]噻吩-4-基-哌嗪-1-基)丁氧基]-1-甲基-3,4-二氢-1H-喹啉-2-酮盐酸化物的制备

[0470] 将 48mg 氢化钠 (60% 油) 加入含有 0.40g 7-[4-(4-苯并[b]噻吩-4-基-哌嗪-1-基)丁氧基]-3,4-二氢-1H-喹啉-2-酮的二甲基甲酰胺 (5ml) 和四氢呋喃 (5ml) 溶液中, 同时在冰-冷却下搅拌, 并在室温下搅拌 1 小时, 然后加入 0.07ml 甲基碘, 在室温下搅拌 1 小时。在反应溶液中加入水, 然后经乙酸乙酯萃取, 水洗后, 硫酸镁干燥, 使溶剂在减压下蒸发。剩余物通过硅胶柱层析 (二氯甲烷: 甲醇 = 30 : 1) 提纯。使溶剂在减压下蒸发, 于其中加入 0.5N 盐酸乙醇溶液, 通过过滤分离沉淀的结晶, 从而获得 0.15g 微显黄色粉末形式的 7-[4-(4-苯并[b]噻吩-4-基-哌嗪-1-基)丁氧基]-1-甲基-3,4-二氢-1H-喹啉-2-酮盐酸化物。

[0471] 熔点为 275.6-277.6°C

[0472] $^1\text{H-NMR}(\text{DMSO}-d_6)$ δ ppm :

[0473] 1.70-1.94(4H, m), 2.48-2.52(2H, m), 2.77(2H, t, $J = 7.2\text{Hz}$), 3.15-3.30(9H, m), 3.52-3.63(4H, m), 4.03(2H, t, $J = 6.0\text{Hz}$), 6.58-6.63(2H, m), 6.96(1H, d, $J = 7.5\text{Hz}$), 7.11(1H, d, $J = 8.1\text{Hz}$), 7.31(1H, dd, $J = 7.8\text{Hz}, 7.8\text{Hz}$), 7.48(1H, d, $J = 5.5\text{Hz}$), 7.69(1H, d, $J = 8.0\text{Hz}$), 7.75(1H, d, $J = 5.5\text{Hz}$), 10.61(1H, br).

[0474] 实施例 19

[0475] 6-[3-(4-苯并[b]噻吩-4-基-哌嗪-1-基)丙氧基]-3,4-二氢-1H-喹啉-2-酮盐酸化物的制备

[0476] 采用同实施例 1 类似的方法, 由 6-(3-氯丙氧基)-3,4-二氢-1H-喹啉-2-酮制备 6-[3-(4-苯并[b]噻吩-4-基-哌嗪-1-基)丙氧基]-3,4-二氢-1H-喹啉-2-酮, 将其配成甲醇溶液后, 于其内加入 0.5N 盐酸甲醇溶液, 通过过滤分离沉淀的结晶, 在乙酸乙酯-二乙醚的混合溶剂中重结晶, 从而获得白色粉末形式的 6-[3-(4-苯并[b]噻吩-4-基-哌嗪-1-基)丙氧基]-3,4-二氢-1H-喹啉-2-酮盐酸化物。

[0477] 熔点为 231-234°C

[0478] $^1\text{H-NMR}(\text{DMSO}-d_6)$ δ ppm :

[0479] 2.20-2.30(2H, m), 2.35-2.45(2H, m), 2.83(2H, t, $J = 7.5\text{Hz}$), 3.20-3.70(10H, m), 4.02(2H, t, $J = 5.9\text{Hz}$), 6.70-6.85(3H, m), 6.96(1H, d, $J = 7.6\text{Hz}$), 7.31(1H, dd, $J = 7.9\text{Hz}, 7.9\text{Hz}$), 7.48(1H, d, $J = 5.6\text{Hz}$), 7.69(1H, d, $J = 8.1\text{Hz}$), 7.76(1H, d, $J = 5.5\text{Hz}$), 9.93(1H, brs), 10.90(1H, brs).

[0480] 实施例 20

[0481] 6-[4-(4-苯并[b]噻吩-4-基-哌嗪-1-基)丁氧基]-3,4-二氢-1H-喹啉-2-酮

的制备

[0482] 采用同实施例 1 中类似的方法,由 6-(4-溴丁氧基)-3,4-二氢-1H-喹啉-2-酮制备 6-[4-(4-苯并[b]噻吩-4-基-哌嗪-1-基)丁氧基]-3,4-二氢-1H-喹啉-2-酮。

[0483] 白色粉末(乙酸乙酯-二乙醚)

[0484] 熔点为 175-178°C

[0485] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ ppm :

[0486] 1.65-1.90(4H, m), 2.52(2H, t, $J = 7.3\text{Hz}$), 2.55-2.65(2H, m), 2.65-2.75(4H, m), 2.94(2H, t, $J = 7.5\text{Hz}$), 3.15-3.25(4H, m), 3.90-4.00(2H, m), 6.65-6.75(3H, m), 6.89(1H, dd, $J = 0.7\text{Hz}, 7.6\text{Hz}$), 7.27(1H, dd, $J = 7.9\text{Hz}, 7.9\text{Hz}$), 7.35-7.45(2H, m), 7.55(1H, d, $J = 8.0\text{Hz}$), 8.02(1H, brs).

[0487] 实施例 21

[0488] 1-[4-(4-苯并[b]噻吩-4-基-哌嗪-1-基)丁基]-3,4-二氢-1H-喹啉-2-酮盐酸化物的制备

[0489] 采用同实施例 1 中类似的方法,由 1-(4-氯丁基)-3,4-二氢-1H-喹啉-2-酮制备 1-[4-(4-苯并[b]噻吩-4-基-哌嗪-1-基)丁基]-3,4-二氢-1H-喹啉-2-酮,将其配成乙醇溶液后,于其中加入 1N 盐酸乙醇溶液,经过滤分离沉淀结晶,从而获得白色粉末形式的 1-[4-(4-苯并[b]噻吩-4-基-哌嗪-1-基)丁基]-3,4-二氢-1H-喹啉-2-酮盐酸化物。

[0490] 熔点为 257.0-259.0°C

[0491] $^1\text{H-NMR}(\text{DMSO}-d_6)$ δ ppm :

[0492] 1.60-1.80(4H, m), 2.54(2H, t, $J = 8.3\text{Hz}$), 2.87(2H, t, $J = 7.9\text{Hz}$), 3.10-3.30(6H, m), 3.50-3.60(4H, m), 3.95(2H, t, $J = 7.0\text{Hz}$), 6.94-7.04(2H, m), 7.14-7.35(4H, m), 7.48(1H, d, $J = 5.6\text{Hz}$), 7.70(1H, d, $J = 8.0\text{Hz}$), 7.76(1H, d, $J = 5.6\text{Hz}$), 10.00-10.20(1H, m).

[0493] 实施例 22

[0494] 1-[5-(4-苯并[b]噻吩-4-基-哌嗪-1-基)戊基]-3,4-二氢-1H-喹啉-2-酮盐酸化物的制备

[0495] 采用同实施例 1 中类似的方法,由 1-(5-氯戊基)-3,4-二氢-1H-喹啉-2-酮制备 1-[5-(4-苯并[b]噻吩-4-基-哌嗪-1-基)戊基]-3,4-二氢-1H-喹啉-2-酮,将其配成乙醇溶液后,于其中加入 1N 盐酸乙醇溶液,经过滤分离沉淀的结晶,从而获得 1-[5-(4-苯并[b]噻吩-4-基-哌嗪-1-基)戊基]-3,4-二氢-1H-喹啉-2-酮盐酸化物。

[0496] 熔点为 242.0-244.0°C

[0497] $^1\text{H-NMR}(\text{DMSO}-d_6)$ δ ppm :

[0498] 1.30-1.45(2H, m), 1.50-1.65(2H, m), 1.70-1.85(2H, m), 2.53(2H, t, $J = 8.2\text{Hz}$), 2.85(2H, t, $J = 8.0\text{Hz}$), 3.10-3.30(6H, m), 3.50-3.60(4H, m), 3.91(2H, t, $J = 7.3\text{Hz}$), 6.94-7.03(2H, m), 7.13-7.34(4H, m), 7.47(1H, d, $J = 5.6\text{Hz}$), 7.69(1H, d, $J = 8.0\text{Hz}$), 7.76(1H, d, $J = 5.5\text{Hz}$), 10.30-10.50(1H, m).

[0499] 实施例 23

[0500] 2-[4-(4-苯并[b]噻吩-4-基-哌嗪-1-基)丁基]-3,4-二氢-2H-异喹啉-1-酮

盐酸化物的制备

[0501] 采用同实施例 1 中类似的方法,由 2-(4-氯丁基)-3,4-二氢-2H-异喹啉-1-酮制备 2-[4-(4-苯并[b]噻吩-4-基-哌嗪-1-基)丁基]-3,4-二氢-2H-异喹啉-1-酮,将其配成乙醇溶液后,于其中加入 1N 盐酸乙醇溶液,通过过滤分离沉淀的结晶,在异丙醇-乙醇的混合溶剂中重结晶,从而获得 2-[4-(4-苯并[b]噻吩-4-基-哌嗪-1-基)丁基]-3,4-二氢-2H-异喹啉-1-酮盐酸化物。

[0502] 熔点为 257.5-265.5°C

[0503] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ ppm :

[0504] 1.6-1.9 (4H, m), 2.98-3.60 (16H, m), 6.98 (1H, d, $J = 7.7\text{Hz}$), 7.30-7.38 (3H, m), 7.46-7.51 (2H, m), 7.71 (1H, d, $J = 8.2\text{Hz}$), 7.77 (1H, d, $J = 5.5\text{Hz}$), 7.89 (1H, d, $J = 7.7\text{Hz}$), 10.10 (1H, brs).

[0505] 实施例 24

[0506] 2-[5-(4-苯并[b]噻吩-4-基-哌嗪-1-基)戊基]-3,4-二氢-2H-异喹啉-1-酮的制备

[0507] 采用同实施例 1 中类似的方法,由 2-(5-氯戊基)-3,4-二氢-2H-异喹啉-1-酮制备 2-[5-(4-苯并[b]噻吩-4-基-哌嗪-1-基)戊基]-3,4-二氢-2H-异喹啉-1-酮。

[0508] 白色粉末 (乙酸乙酯-二异丙醚)

[0509] 熔点为 91.8-93.3°C

[0510] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm :

[0511] 1.32-1.37 (2H, m), 1.56-1.64 (4H, m), 2.38 (2H, t, $J = 7.6\text{Hz}$), 2.62 (4H, m), 2.92 (2H, t, $J = 6.5\text{Hz}$), 3.09-3.11 (4H, m), 3.47-3.55 (4H, m), 6.81 (1H, d, $J = 7.5\text{Hz}$), 7.08-7.11 (2H, m), 7.17-7.35 (4H, m), 7.47 (1H, d, $J = 8.0\text{Hz}$), 8.01 (1H, dd, $J = 7.5\text{Hz}$, 1.4Hz).

[0512] 实施例 25

[0513] 6-[3-(4-苯并[b]噻吩-4-基-哌嗪-1-基)丙氧基]-3,4-二氢-2H-异喹啉-1-酮的制备

[0514] 采用同实施例 1 中类似的方法,由 6-(3-氯丙氧基)-3,4-二氢-2H-异喹啉-1-酮制备 6-[3-(4-苯并[b]噻吩-4-基-哌嗪-1-基)丙氧基]-3,4-二氢-2H-异喹啉-1-酮。

[0515] 白色粉末 (乙酸乙酯-二乙醚)

[0516] 熔点为 203-205°C

[0517] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm :

[0518] 2.00-2.10 (2H, m), 2.60-2.70 (2H, m), 2.74 (4H, brs), 2.96 (2H, t, $J = 6.5\text{Hz}$), 3.20 (4H, brs), 3.50-3.60 (2H, m), 4.11 (2H, t, $J = 6.3\text{Hz}$), 6.09 (1H, brs), 6.73 (1H, s), 6.85-6.95 (2H, m), 7.25-7.30 (1H, m), 7.35-7.45 (2H, m), 7.55 (1H, d, $J = 8.1\text{Hz}$), 8.01 (1H, d, $J = 8.6\text{Hz}$).

[0519] 实施例 26

[0520] 6-[3-(4-苯并[b]噻吩-4-基-哌嗪-1-基)丙氧基]-2-甲基-3,4-二氢-2H-异喹啉-1-酮的制备

[0521] 采用同实施例 18 中类似的方法,使用甲基碘,由 6-[3-(4-苯并[b]噻

吩-4-基-哌嗪-1-基)丙氧基]-3,4-二氢-2H-异喹啉-1-酮制备 6-[3-(4-苯并[b]噻吩-4-基-哌嗪-1-基)丙氧基]-2-甲基-3,4-二氢-2H-异喹啉-1-酮。

[0522] 白色粉末(乙酸乙酯-二乙醚)

[0523] 熔点为 110-113 °C

[0524] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ ppm :

[0525] 2.05(2H, t, $J = 6.9\text{Hz}$), 2.65(2H, t, $J = 7.3\text{Hz}$), 2.74(4H, brs), 2.97(2H, t, $J = 6.7\text{Hz}$), 3.14(3H, s), 3.21(4H, brs), 3.54(2H, t, $J = 6.7\text{Hz}$), 4.11(2H, t, $J = 6.4\text{Hz}$), 6.68(1H, s), 6.86(1H, dd, $J = 2.3\text{Hz}, 8.6\text{Hz}$), 6.91(1H, d, $J = 7.7\text{Hz}$), 7.25-7.30(1H, m), 7.40(1H, d, $J = 5.5\text{Hz}$), 7.42(1H, d, $J = 5.5\text{Hz}$), 7.56(1H, d, $J = 7.9\text{Hz}$), 8.03(1H, d, $J = 8.6\text{Hz}$).

[0526] 实施例 27

[0527] 6-[3-(4-苯并[b]噻吩-4-基-哌嗪-1-基)丙氧基]-2-乙基-3,4-二氢-2H-异喹啉-1-酮的制备

[0528] 采用同实施例 18 中类似的方法,使用乙基碘,由 6-[3-(4-苯并[b]噻吩-4-基-哌嗪-1-基)丙氧基]-3,4-二氢-2H-异喹啉-1-酮制备 6-[3-(4-苯并[b]噻吩-4-基-哌嗪-1-基)丙氧基]-2-乙基-3,4-二氢-2H-异喹啉-1-酮。

[0529] 白色粉末(乙酸乙酯-二乙醚)

[0530] 熔点为 128-131°C

[0531] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ ppm :

[0532] 1.21(3H, t, $J = 7.2\text{Hz}$), 2.05(2H, t, $J = 6.9\text{Hz}$), 2.65(2H, t, $J = 7.3\text{Hz}$), 2.74(4H, brs), 2.96(2H, t, $J = 6.6\text{Hz}$), 3.21(4H, brs), 3.54(2H, t, $J = 6.7\text{Hz}$), 3.62(2H, q, $J = 7.2\text{Hz}$), 4.11(2H, t, $J = 6.3\text{Hz}$), 6.68(1H, d, $J = 1.7\text{Hz}$), 6.86(1H, dd, $J = 2.3\text{Hz}, 8.2\text{Hz}$), 6.91(1H, d, $J = 7.7\text{Hz}$), 7.25-7.30(1H, m), 7.40(1H, d, $J = 5.5\text{Hz}$), 7.42(1H, d, $J = 5.5\text{Hz}$), 7.56(1H, d, $J = 7.8\text{Hz}$), 8.03(1H, d, $J = 8.6\text{Hz}$).

[0533] 实施例 28

[0534] 7-[3-(4-苯并[b]噻吩-4-基-哌嗪-1-基)丙氧基]-3,4-二氢-2H-异喹啉-1-酮的制备

[0535] 采用同实施例 1 中类似的方法,由 7-(3-氯丙氧基)-3,4-二氢-2H-异喹啉-1-酮制备 7-[3-(4-苯并[b]噻吩-4-基-哌嗪-1-基)丙氧基]-3,4-二氢-2H-异喹啉-1-酮。

[0536] 白色粉末(乙酸乙酯-二乙醚)

[0537] 熔点为 176-179°C

[0538] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ ppm :

[0539] 2.00-2.10(2H, m), 2.64(2H, t, $J = 7.3\text{Hz}$), 2.73(4H, brs), 2.94(2H, t, $J = 6.6\text{Hz}$), 3.20(4H, brs), 3.50-3.60(2H, m), 4.12(2H, t, $J = 6.3\text{Hz}$), 5.92(1H, brs), 6.90(1H, d, $J = 7.7\text{Hz}$), 7.03(1H, dd, $J = 2.8\text{Hz}, 8.3\text{Hz}$), 7.13(1H, d, $J = 8.3\text{Hz}$), 7.25-7.30(1H, m), 7.39(1H, d, $J = 5.5\text{Hz}$), 7.42(1H, d, $J = 5.5\text{Hz}$), 7.55(1H, d, $J = 8.1\text{Hz}$), 7.62(1H, d, $J = 2.7\text{Hz}$).

[0540] 实施例 29

[0541] 7-[3-(4-苯并[b]噻吩-4-基-哌嗪-1-基)丙氧基]-2-甲基-3,4-二氢-2H-异

喹啉-1-酮的制备

[0542] 采用同实施例 18 中类似的方法,使用甲基碘,由 7-[3-(4-苯并[b]噻吩-4-基-哌嗪-1-基)丙氧基]-3,4-二氢-2H-异喹啉-1-酮制备 7-[3-(4-苯并[b]噻吩-4-基-哌嗪-1-基)丙氧基]-2-甲基-3,4-二氢-2H-异喹啉-1-酮。

[0543] 白色粉末(乙醇)

[0544] 熔点为 115-117°C

[0545] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ ppm :

[0546] 1.95-2.10(2H, m), 2.64(2H, t, $J = 7.3\text{Hz}$), 2.70-2.80(4H, m), 2.94(2H, t, $J = 6.7\text{Hz}$), 3.10-3.25(4H, m), 3.16(3H, s), 2.54(2H, t, $J = 6.7\text{Hz}$), 4.11(2H, t, $J = 6.5\text{Hz}$), 6.90(1H, d, $J = 7.0\text{Hz}$), 6.98(1H, dd, $J = 2.7\text{Hz}, 8.3\text{Hz}$), 7.08(1H, d, $J = 8.3\text{Hz}$), 7.28(1H, dd, $J = 7.9\text{Hz}, 7.9\text{Hz}$), 7.35-7.45(2H, m), 7.55(1H, d, $J = 8.1\text{Hz}$), 7.63(1H, d, $J = 2.6\text{Hz}$).

[0547] 实施例 30

[0548] 7-[3-(4-苯并[b]噻吩-4-基-哌嗪-1-基)丙氧基]-2-甲基-3,4-二氢-2H-异喹啉-1-酮盐酸化物的制备

[0549] 将 7-[3-(4-苯并[b]噻吩-4-基-哌嗪-1-基)丙氧基]-2-甲基-3,4-二氢-2H-异喹啉-1-酮配制成乙醇溶液后,于其中加入 1N 盐酸乙醇溶液,通过过滤分离沉淀的结晶,在乙醇中重结晶,从而获得 7-[3-(4-苯并[b]噻吩-4-基-哌嗪-1-基)丙氧基]-2-甲基-3,4-二氢-2H-异喹啉-1-酮盐酸化物的白色粉末。

[0550] 熔点为 229-233°C

[0551] $^1\text{H-NMR}(\text{DMSO}-d_6)$ δ ppm :

[0552] 2.20-2.30(2H, m), 2.89(2H, t, $J = 6.7\text{Hz}$), 3.01(3H, s), 3.21(2H, t, $J = 6.9\text{Hz}$), 3.30-3.60(8H, m), 3.60-3.70(2H, m), 4.11(2H, t, $J = 6.0\text{Hz}$), 6.97(1H, d, $J = 7.7\text{Hz}$), 7.06(1H, dd, $J = 2.8\text{Hz}, 8.3\text{Hz}$), 7.22(1H, d, $J = 7.9\text{Hz}$), 7.31(1H, dd, $J = 7.8\text{Hz}, 7.8\text{Hz}$), 7.41(1H, d, $J = 2.7\text{Hz}$), 7.49(1H, d, $J = 5.5\text{Hz}$), 7.69(1H, d, $J = 8.1\text{Hz}$), 7.76(1H, d, $J = 5.5\text{Hz}$), 10.70(1H, brs).

[0553] 实施例 31

[0554] 7-[3-(4-苯并[b]噻吩-4-基-哌嗪-1-基)丙氧基]-2-乙基-3,4-二氢-2H-异喹啉-1-酮二盐酸化物的制备

[0555] 采用同实施例 18 中类似的方法,使用乙基碘,由 7-[3-(4-苯并[b]噻吩-4-基-哌嗪-1-基)丙氧基]-3,4-二氢-2H-异喹啉-1-酮制备 7-[3-(4-苯并[b]噻吩-4-基-哌嗪-1-基)丙氧基]-2-乙基-3,4-二氢-2H-异喹啉-1-酮,将其配制成甲醇溶液后,于其中加入 0.5N 盐酸甲醇溶液,通过过滤分离沉淀的结晶,在甲醇-乙酸乙酯的混合溶剂中重结晶,从而获得白色粉末形式的 7-[3-(4-苯并[b]噻吩-4-基-哌嗪-1-基)丙氧基]-2-乙基-3,4-二氢-2H-异喹啉-1-酮盐酸化物。

[0556] 熔点为 210-213°C

[0557] $^1\text{H-NMR}(\text{DMSO}-d_6)$ δ ppm :

[0558] 1.09(3H, t, $J = 7.1\text{Hz}$), 2.20-2.30(2H, m), 2.87(2H, t, $J = 6.5\text{Hz}$), 3.20-3.70(14H, m), 4.11(2H, t, $J = 5.9\text{Hz}$), 6.96(1H, d, $J = 7.7\text{Hz}$), 7.00-7.10(1H, m), 7.22(1H, d, $J = 8.3\text{Hz}$), 7.25-7.35(1H, m), 7.41(1H, d, $J = 2.7\text{Hz}$), 7.48(1H, d, $J =$

5.5Hz), 7.69(1H, d, J = 7.7Hz), 7.76(1H, d, J = 5.5Hz), 11.08(1H, brs).

[0559] 实施例 32

[0560] 7-[4-(4-苯并[b]噻吩-4-基-哌嗪-1-基)丁氧基]-2-甲基-3,4-二氢-2H-异喹啉-1-酮盐酸化物的制备

[0561] 采用同实施例 1 中类似的方法,由 7-(4-氯丁氧基)-2-甲基-3,4-二氢-2H-异喹啉-1-酮制备 7-[4-(4-苯并[b]噻吩-4-基-哌嗪-1-基)丁氧基]-2-甲基-3,4-二氢-2H-异喹啉-1-酮,将其配制成甲醇溶液后,于其中加入 0.5N 盐酸甲醇溶液,通过过滤分离沉淀的结晶,在甲醇-乙酸乙酯的混合溶剂中重结晶,从而获得白色粉末形式的 7-[4-(4-苯并[b]噻吩-4-基-哌嗪-1-基)丁氧基]-2-甲基-3,4-二氢-2H-异喹啉-1-酮盐酸化物。

[0562] 熔点为 213-218°C

[0563] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ ppm :

[0564] 1.70-2.00(4H, m), 2.88(2H, t, J = 6.6Hz), 3.01(3H, s), 3.10-3.70(12H, m), 4.03(2H, t, J = 5.8Hz), 6.95(1H, d, J = 7.5Hz), 7.04(1H, dd, J = 2.8Hz, 8.5Hz), 7.20(1H, d, J = 8.4Hz), 7.31(1H, dd, J = 7.8Hz, 7.8Hz), 7.39(1H, d, J = 2.7Hz), 7.48(1H, d, J = 5.7Hz), 7.69(1H, d, J = 8.1Hz), 7.75(1H, d, J = 5.5Hz), 10.71(1H, brs).

[0565] 实施例 33

[0566] 7-[4-(4-苯并[b]噻吩-4-基-哌嗪-1-基)丁氧基]-3,4-二氢-2H-异喹啉-1-酮盐酸化物的制备

[0567] 采用同实施例 1 中类似的方法,由 7-(4-氯丁氧基)-3,4-二氢-2H-异喹啉-1-酮制备 7-[4-(4-苯并[b]噻吩-4-基-哌嗪-1-基)丁氧基]-3,4-二氢-2H-异喹啉-1-酮,将其配制成乙酸乙酯溶液后,于其中加入 1N 盐酸乙醇溶液,通过过滤分离沉淀的结晶,在乙酸乙酯中重结晶,从而获得白色粉末形式的 7-[4-(4-苯并[b]噻吩-4-基-哌嗪-1-基)丁氧基]-3,4-二氢-2H-异喹啉-1-酮盐酸化物。

[0568] 熔点为 223.8-226.8°C

[0569] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ ppm :

[0570] 1.81-1.93(4H, m), 2.83(2H, t, J = 6.5Hz), 3.16-3.32(8H, m), 3.43-3.64(4H, m), 4.06(2H, t, J = 5.9Hz), 6.97(1H, d, J = 7.6Hz), 7.07(1H, dd, J = 8.3Hz, 2.7Hz), 7.24(1H, d, J = 7.7Hz), 7.32(1H, dd, J = 7.9Hz, 7.9Hz), 7.39(1H, d, J = 2.7Hz), 7.50(1H, d, J = 5.6Hz), 7.71(1H, d, J = 8.0Hz), 7.77(1H, d, J = 5.5Hz), 7.95(1H, s), 10.62(1H, s).

[0571] 实施例 34

[0572] 2-[4-(4-苯并[b]噻吩-4-基-哌嗪-1-基)丁基]-2H-异喹啉-1-酮的制备

[0573] 采用同实施例 1 中类似的方法,由 2-(4-氯丁基)-2H-异喹啉-1-酮制备 2-[4-(4-苯并[b]噻吩-4-基-哌嗪-1-基)丁基]-2H-异喹啉-1-酮。

[0574] 淡棕色粉末(乙酸乙酯-二异丙醚)

[0575] 熔点为 141.1-142.7°C

[0576] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm :

[0577] 1.62(2H, m), 1.87(2H, m), 2.50(2H, t, J = 7.4Hz), 2.66-2.71(4H, m), 3.16-3.19(4H, m), 4.06(2H, t, J = 7.2Hz), 6.50(1H, d, J = 7.3Hz), 6.89(1H, d, J =

7.7Hz), 7.08(1H, d, $J = 7.3\text{Hz}$), 7.24-7.65(7H, m), 8.44(1H, d, $J = 7.9\text{Hz}$).

[0578] 实施例 35

[0579] 7-[3-(4-苯并[b]噻吩-4-基-哌嗪-1-基)丙氧基]-2H-异喹啉-1-酮的制备

[0580] 采用同实施例 1 中类似的方法, 由 7-(3-氯丙氧基)-2H-异喹啉-1-酮制备 7-[3-(4-苯并[b]噻吩-4-基-哌嗪-1-基)丙氧基]-2H-异喹啉-1-酮。

[0581] 白色粉末(乙酸乙酯)

[0582] 熔点为 220.1-222.5°C

[0583] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ ppm :

[0584] 1.99(2H, quint, $J = 6.6\text{Hz}$), 2.57(2H, t, $J = 7.0\text{Hz}$), 2.66(4H, brs), 3.09(4H, brs), 4.16(2H, t, $J = 6.3\text{Hz}$), 6.52(1H, d, $J = 7.1\text{Hz}$), 6.90(1H, d, $J = 7.4\text{Hz}$), 7.04(1H, dd, $J = 6.9\text{Hz}$, 6.9Hz), 7.26(1H, d, $J = 7.9\text{Hz}$), 7.33(1H, dd, $J = 8.8\text{Hz}$, 2.8Hz), 7.41(1H, d, $J = 5.5\text{Hz}$), 7.59-7.63(3H, m), 7.69(1H, d, $J = 5.5\text{Hz}$), 11.21(1H, d, $J = 4.9\text{Hz}$).

[0585] 实施例 36

[0586] 7-[3-(4-苯并[b]噻吩-4-基-哌嗪-1-基)丙氧基]-2-甲基-2H-异喹啉-1-酮盐酸化物的制备

[0587] 采用同实施例 18 中类似的方法, 使用甲基碘, 由 7-[3-(4-苯并[b]噻吩-4-基-哌嗪-1-基)丙氧基]-2H-异喹啉-1-酮制备 7-[3-(4-苯并[b]噻吩-4-基-哌嗪-1-基)丙氧基]-2-甲基-2H-异喹啉-1-酮, 将其配制成乙酸乙酯溶液后, 于其中加入 1N 盐酸乙醇溶液, 通过过滤分离沉淀的结晶, 在乙酸乙酯中重结晶, 从而获得白色粉末形式的 7-[3-(4-苯并[b]噻吩-4-基-哌嗪-1-基)丙氧基]-2-甲基-2H-异喹啉-1-酮盐酸化物。

[0588] 熔点为 227.6-230.2°C

[0589] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ ppm :

[0590] 2.31(2H, quint, $J = 7.0\text{Hz}$), 3.20-3.40(6H, m), 3.52(3H, s), 3.54-3.70(4H, m), 4.23(2H, t, $J = 5.8\text{Hz}$), 6.60(1H, d, $J = 7.3\text{Hz}$), 6.99(1H, d, $J = 7.7\text{Hz}$), 7.30-7.38(3H, m), 7.51(1H, d, $J = 5.6\text{Hz}$), 7.63-7.73(3H, m), 7.78(1H, d, $J = 5.5\text{Hz}$), 10.88(1H, s).

[0591] 实施例 37

[0592] 7-[3-(4-苯并[b]噻吩-4-基-哌嗪-1-基)丙氧基]-2-乙基-2H-异喹啉-1-酮盐酸化物的制备

[0593] 采用同实施例 1 中类似的方法, 由 7-(3-氯丙氧基)-2-乙基-2H-异喹啉-1-酮制备 7-[3-(4-苯并[b]噻吩-4-基-哌嗪-1-基)丙氧基]-2-乙基-2H-异喹啉-1-酮, 将其配制成乙酸乙酯溶液后, 于其中加入 1N 盐酸乙醇溶液, 通过过滤分离沉淀的结晶, 在乙酸乙酯中重结晶, 从而获得白色粉末形式的 7-[3-(4-苯并[b]噻吩-4-基-哌嗪-1-基)丙氧基]-2-乙基-2H-异喹啉-1-酮盐酸化物。

[0594] 熔点为 229.9-231.2°C

[0595] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ ppm :

[0596] 1.25(3H, t, $J = 7.1\text{Hz}$), 2.29(2H, brs), 3.14-3.49(6H, m), 3.56-3.72(4H, m), 4.00(2H, q, $J = 7.2\text{Hz}$), 4.23(2H, t, $J = 5.9\text{Hz}$), 6.62(1H, d, $J = 7.3\text{Hz}$), 6.99(1H, d, $J = 7.6\text{Hz}$), 7.27-7.39(3H, m), 7.51(1H, d, $J = 5.6\text{Hz}$), 7.62-7.73(3H, m), 7.78(1H, d, $J =$

5. 5Hz), 10. 38 (1H, s).

[0597] 实施例 38

[0598] 2-[4-(4- 苯并 [b] 噻吩 -4- 基 - 哌嗪 -1- 基) 丁基]-7- 甲氧基 -2H- 异喹啉 -1- 酮盐酸化物的制备

[0599] 采用同实施例 1 类似的方法, 由 2-(4- 氯丁基)-7- 甲氧基 -2H- 异喹啉 -1- 酮制备 2-[4-(4- 苯并 [b] 噻吩 -4- 基 - 哌嗪 -1- 基) 丁基]-7- 甲氧基 -2H- 异喹啉 -1- 酮, 将其配制成乙酸乙酯溶液后, 于其中加入 1N 盐酸乙醇溶液, 通过过滤分离沉淀的结晶, 在乙酸乙酯中重结晶, 从而获得白色粉末形式的 2-[4-(4- 苯并 [b] 噻吩 -4- 基 - 哌嗪 -1- 基) 丁基]-7- 甲氧基 -2H- 异喹啉 -1- 酮盐酸化物。

[0600] 熔点为 243. 5-245. 6°C

[0601] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ ppm :

[0602] 1. 78 (4H, brs), 3. 10-3. 28 (6H, m), 3. 56 (4H, t, $J = 9. 6\text{Hz}$), 3. 87 (3H, s), 4. 04 (2H, t, $J = 5. 3\text{Hz}$), 6. 64 (1H, d, $J = 7. 3\text{Hz}$), 6. 96 (1H, d, $J = 7. 6\text{Hz}$), 7. 30 (1H, d, $J = 8. 0\text{Hz}$), 7. 34 (1H, dd, $J = 8. 6\text{Hz}$, 2. 9Hz), 7. 41 (1H, d, $J = 7. 3\text{Hz}$), 7. 49 (1H, d, $J = 5. 6\text{Hz}$), 7. 63 (1H, d, $J = 8. 6\text{Hz}$), 7. 69 (1H, dd, $J = 8. 0\text{Hz}$, 8. 0Hz), 7. 77 (1H, d, $J = 5. 5\text{Hz}$), 10. 60 (1H, s).

[0603] 实施例 39

[0604] 2-[4-(4- 苯并 [b] 噻吩 -4- 基 - 哌嗪 -1- 基) 丁基]-7- 羟基 -2H- 异喹啉 -1- 酮氢溴化物的制备

[0605] 将三溴化硼 (2M 二氯甲烷溶液, 1. 0ml) 加入含有 2-[4-(4- 苯并 [b] 噻吩 -4- 基 - 哌嗪 -1- 基) 丁基]-7- 甲氧基 -2H- 异喹啉 -1- 酮 (0. 16g) 的二氯甲烷 (50ml) 溶液中, 同时在冰 - 冷却下搅拌, 然后在室温下搅拌 3 天。向反应溶液中加入水后, 室温下搅拌 0. 5 小时。通过过滤分离沉淀的晶体, 在乙酸乙酯中重结晶, 从而获得白色粉末 2-[4-(4- 苯并 [b] 噻吩 -4- 基 - 哌嗪 -1- 基) 丁基]-7- 羟基 -2H- 异喹啉 -1- 酮氢溴化物 (0. 13g)。

[0606] 熔点为 273. 5-275. 7°C

[0607] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ ppm :

[0608] 1. 75 (4H, brs), 3. 08 (2H, t, $J = 11. 1\text{Hz}$), 3. 16-3. 28 (4H, m), 3. 59 (2H, t, $J = 10. 5\text{Hz}$), 4. 01 (2H, brs), 6. 58 (1H, d, $J = 7. 3\text{Hz}$), 6. 97 (1H, d, $J = 7. 5\text{Hz}$), 7. 19 (1H, dd, $J = 8. 6\text{Hz}$, 2. 6Hz), 7. 29-7. 36 (2H, m), 7. 49-7. 65 (3H, m), 7. 71 (1H, d, $J = 8. 0\text{Hz}$), 7. 78 (1H, d, $J = 5. 5\text{Hz}$), 9. 50 (1H, brs), 9. 95 (1H, s).

[0609] 实施例 40

[0610] 6-[3-(4- 苯并 [b] 噻吩 -4- 基 - 哌嗪 -1- 基) 丙氧基]-2H- 异喹啉 -1- 酮的制备

[0611] 采用同实施例 1 中类似的方法, 由 6- 氯丙氧基 -2H- 异喹啉 -1- 酮制备 6-[3-(4- 苯并 [b] 噻吩 -4- 基 - 哌嗪 -1- 基) 丙氧基]-2H- 异喹啉 -1- 酮。

[0612] 白色粉末 (乙酸乙酯)

[0613] 熔点为 228. 8-230. 7°C

[0614] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ ppm :

[0615] 1. 98 (2H, quint, $J = 6. 7\text{Hz}$), 2. 56 (2H, t, $J = 7. 0\text{Hz}$), 2. 65 (4H, brs), 3. 09 (4H, brs), 4. 17 (2H, t, $J = 6. 3\text{Hz}$), 6. 47 (1H, d, $J = 7. 1\text{Hz}$), 6. 90 (1H, d, $J = 7. 6\text{Hz}$), 7. 05 (1H, dd, $J = 8. 8\text{Hz}$, 2. 4Hz), 7. 10-7. 15 (2H, m), 7. 28 (1H, d, $J = 7. 8\text{Hz}$), 7. 41 (1H, d, $J = 5. 5\text{Hz}$),

7.62(1H, d, J = 8.0Hz), 7.70(1H, d, J = 5.5Hz), 8.07(1H, d, J = 8.8Hz), 11.03(1H, s).

[0616] 实施例 41

[0617] 6-[3-(4-苯并[b]噻吩-4-基-哌嗪-1-基)丙氧基]-2-甲基-2H-异喹啉-1-酮盐酸化物的制备

[0618] 采用同实施例 18 中类似的方法,使用甲基碘,由 6-[3-(4-苯并[b]噻吩-4-基-哌嗪-1-基)丙氧基]-2H-异喹啉-1-酮制备 6-[3-(4-苯并[b]噻吩-4-基-哌嗪-1-基)丙氧基]-2-甲基-2H-异喹啉-1-酮,将其配制成乙酸乙酯溶液后,于其中加入 1N 盐酸乙醇溶液,通过过滤分离沉淀的结晶,在乙酸乙酯中重结晶,从而获得白色粉末形式的 6-[3-(4-苯并[b]噻吩-4-基-哌嗪-1-基)丙氧基]-2-甲基-2H-异喹啉-1-酮盐酸化物。

[0619] 熔点为 241.4-244.8°C

[0620] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ ppm :

[0621] 2.31(2H, t, J = 7.6Hz), 3.46(3H, s), 3.19-3.70(10H, m), 4.24(2H, t, J = 5.9Hz), 6.54(1H, d, J = 7.4Hz), 6.99(1H, d, J = 7.6Hz), 7.10(1H, dd, J = 8.8Hz, 2.4Hz), 7.15(1H, d, J = 2.3Hz), 7.33(1H, dd, J = 7.9Hz, 7.9Hz), 7.45(1H, d, J = 7.1Hz), 7.51(1H, d, J = 5.5Hz), 7.71(1H, d, J = 8.0Hz), 7.78(1H, d, J = 5.5Hz), 8.14(1H, d, J = 8.8Hz), 10.86(1H, s).

[0622] 实施例 42

[0623] 7-[4-(4-苯并[b]噻吩-4-基-哌嗪-1-基)丁氧基]-1H-喹啉-2-酮盐酸化物的制备

[0624] 将 1N 盐酸水溶液加入含有 7-[4-(4-苯并[b]噻吩-4-基-哌嗪-1-基)丁氧基]-1H-喹啉-2-酮的甲醇和二氯甲烷的溶液中,并使该溶剂在减压下蒸发。剩余物在 70% 乙醇中重结晶,从而获得白色粉末形式的 7-[4-(4-苯并[b]噻吩-4-基-哌嗪-1-基)丁氧基]-1H-喹啉-2-酮盐酸化物。

[0625] 熔点为 238-241°C

[0626] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ ppm :

[0627] 1.80-2.00(4H, m), 3.20-3.45(6H, m), 3.50-3.60(4H, m), 4.06(2H, t, J = 5.6Hz), 6.28(1H, d, J = 9.5Hz), 6.75-6.85(2H, m), 6.95(1H, d, J = 7.5Hz), 7.30(1H, dd, J = 7.8Hz, 7.8Hz), 7.47(1H, d, J = 5.7Hz), 7.56(1H, d, J = 8.4Hz), 7.68(1H, d, J = 8.1Hz), 7.70-7.85(2H, m), 10.92(1H, brs), 11.61(1H, brs).

[0628] 实施例 43

[0629] 7-[4-(4-苯并[b]噻吩-4-基-哌嗪-1-基)丁氧基]-1H-喹啉-2-酮硫酸酯的制备

[0630] 将稀释的硫酸加入含有 7-[4-(4-苯并[b]噻吩-4-基-哌嗪-1-基)丁氧基]-1H-喹啉-2-酮的甲醇和二氯甲烷溶液中,使该溶剂在减压下蒸发。剩余物在 60% 乙醇中重结晶,从而获得白色粉末形式的 7-[4-(4-苯并[b]噻吩-4-基-哌嗪-1-基)丁氧基]-1H-喹啉-2-酮硫酸酯。

[0631] 熔点为 248-251°C

[0632] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ ppm :

[0633] 1.80-1.95 (4H, m), 2.50-4.00 (10H, m), 4.00-4.10 (2H, m), 6.30 (1H, d, $J = 8.2\text{Hz}$), 6.75-6.85 (2H, m), 6.97 (1H, d, $J = 7.6\text{Hz}$), 7.31 (1H, dd, $J = 7.8\text{Hz}, 7.8\text{Hz}$), 7.49 (1H, d, $J = 5.6\text{Hz}$), 7.55-7.60 (1H, m), 7.70 (1H, d, $J = 8.0\text{Hz}$), 7.75-7.85 (2H, m), 9.25-9.75 (1H, br), 11.62 (1H, brs).

[0634] 实施例 44

[0635] 7-[4-(4-苯并[b]噻吩-4-基-哌嗪-1-基)丁氧基]-1H-喹啉-2-酮马来酸酯的制备

[0636] 将马来酸的甲醇溶液加入 7-[4-(4-苯并[b]噻吩-4-基-哌嗪-1-基)丁氧基]-1H-喹啉-2-酮的甲醇和二氯甲烷溶液中,并使该溶剂在减压下蒸发。剩余物在 80%乙醇中重结晶,从而获得 7-[4-(4-苯并[b]噻吩-4-基-哌嗪-1-基)丁氧基]-1H-喹啉-2-酮马来酸酯的白色粉末。

[0637] 熔点为 181.6-182.8°C

[0638] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ ppm :

[0639] 1.87 (2H, brs), 3.26-3.47 (10H, m), 4.10 (2H, s), 6.07 (2H, s), 6.33 (1H, d, $J = 9.5\text{Hz}$), 6.82-6.84 (2H, m), 6.99 (1H, d, $J = 7.6\text{Hz}$), 7.33 (1H, d, $J = 7.8\text{Hz}$), 7.51 (1H, d, $J = 5.5\text{Hz}$), 7.59 (1H, d, $J = 9.3\text{Hz}$), 7.70-7.85 (3H, m), 11.65 (1H, s).

[0640] 实施例 45

[0641] 7-[4-(4-苯并[b]噻吩-4-基-哌嗪-1-基)丁氧基]-1H-喹啉-2-酮延胡索酸酯的制备

[0642] 将延胡索酸加入含有 7-[4-(4-苯并[b]噻吩-4-基-哌嗪-1-基)丁氧基]-1H-喹啉-2-酮的甲醇和二氯甲烷溶液中,并使该溶剂在减压下蒸发。剩余物在乙醇中重结晶,从而获得白色粉末形式的 7-[4-(4-苯并[b]噻吩-4-基-哌嗪-1-基)丁氧基]-1H-喹啉-2-酮延胡索酸酯。

[0643] 熔点为 209-211°C

[0644] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ ppm :

[0645] 1.60-1.90 (4H, m), 2.47-2.50 (2H, m), 2.60-2.75 (4H, m), 3.00-3.15 (4H, m), 4.05 (2H, t, $J = 6.3\text{Hz}$), 6.28 (1H, d, $J = 9.4\text{Hz}$), 6.60 (2H, s), 6.76-6.82 (2H, m), 6.88 (1H, d, $J = 7.4\text{Hz}$), 7.26 (1H, dd, $J = 7.9\text{Hz}, 7.8\text{Hz}$), 7.39 (1H, d, $J = 5.9\text{Hz}$), 7.54 (1H, d, $J = 9.4\text{Hz}$), 7.61 (1H, d, $J = 8.0\text{Hz}$), 7.69 (1H, d, $J = 5.5\text{Hz}$), 7.79 (1H, d, $J = 9.5\text{Hz}$), 11.58 (1H, brs)...

[0646] 实施例 46

[0647] 7-[4-(4-苯并[b]噻吩-4-基-哌嗪-1-基)丁氧基]-1H-喹啉-2-酮柠檬酸酯的制备

[0648] 将柠檬酸加入含有 7-[4-(4-苯并[b]噻吩-4-基-哌嗪-1-基)丁氧基]-1H-喹啉-2-酮的甲醇和二氯甲烷溶液中,并使该溶剂在减压下蒸发。剩余物在 50%乙醇中重结晶,从而制备白色粉末形式的 7-[4-(4-苯并[b]噻吩-4-基-哌嗪-1-基)丁氧基]-1H-喹啉-2-酮柠檬酸酯。

[0649] 熔点为 183-185°C

[0650] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ ppm :

[0651] 1.50-2.00 (4H, m), 2.58 (2H, s), 2.62 (2H, s), 2.75-2.85 (2H, m), 2.95-3.05 (4H, m), 3.10-3.20 (4H, m), 4.05 (2H, t, $J = 5.3\text{Hz}$), 6.28 (1H, d, $J = 9.4\text{Hz}$), 6.75-6.85 (2H, m), 6.90 (1H, d, $J = 7.6\text{Hz}$), 7.27 (1H, dd, $J = 7.9\text{Hz}, 7.9\text{Hz}$), 7.42 (1H, d, $J = 5.5\text{Hz}$), 7.55 (1H, d, $J = 9.3\text{Hz}$), 7.64 (1H, d, $J = 8.0\text{Hz}$), 7.71 (1H, d, $J = 5.5\text{Hz}$), 7.79 (1H, d, $J = 9.5\text{Hz}$), 11.59 (1H, brs).

[0652] 实施例 47

[0653] 7-[4-(4-苯并[b]噻吩-4-基-哌嗪-1-基)丁氧基]-1H-喹啉-2-酮对甲苯磺酸酯的制备

[0654] 将对甲苯磺酸一水化物加入含有 7-[4-(4-苯并[b]噻吩-4-基-哌嗪-1-基)丁氧基]-1H-喹啉-2-酮的甲醇和二氯甲烷溶液中,并使该溶剂在减压下蒸发。剩余物在乙醇中重结晶,从而获得白色粉末形式的 7-[4-(4-苯并[b]噻吩-4-基-哌嗪-1-基)丁氧基]-1H-喹啉-2-酮对甲苯磺酸酯。

[0655] 熔点为 121.0-125.0°C

[0656] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ ppm :

[0657] 1.73-2.00 (4H, m), 2.28 (3H, s), 3.07 (2H, $J = 11.0\text{Hz}$), 3.23-3.43 (4H, m), 3.62 (4H, t, $J = 15.0\text{Hz}$), 4.09 (2H, t, $J = 7.1\text{Hz}$), 6.31 (1H, dd, $J = 9.5\text{Hz}, 2.3\text{Hz}$), 6.80 (1H, s), 6.84 (1H, d, $J = 2.3\text{Hz}$), 6.98 (1H, d, $J = 7.5\text{Hz}$), 7.11 (2H, d, $J = 8.0\text{Hz}$), 7.33 (1H, dd, $J = 7.5\text{Hz}, 7.5\text{Hz}$), 7.46-7.52 (3H, m), 7.58 (1H, d, $J = 9.5\text{Hz}$), 7.72 (1H, d, $J = 7.5\text{Hz}$), 7.78 (1H, d, $J = 11.3\text{Hz}$), 7.81 (1H, d, $J = 9.5\text{Hz}$), 9.31-9.49 (1H, m), 11.54-11.63 (1H, m).

[0658] 实施例 48

[0659] 7-[3-(4-苯并[b]噻吩-4-基-哌嗪-1-基)丙氧基]-2-甲基-3,4-二氢-2H-异喹啉-1-酮硫酸酯的制备

[0660] 将稀释的硫酸加入含有 7-[3-(4-苯并[b]噻吩-4-基-哌嗪-1-基)丙氧基]-2-甲基-3,4-二氢-2H-异喹啉-1-酮的乙醇和二氯甲烷溶液中,使该溶剂在减压下蒸发。剩余物在 85%乙醇中重结晶,从而获得白色粉末形式的 7-[3-(4-苯并[b]噻吩-4-基-哌嗪-1-基)丙氧基]-2-甲基-3,4-二氢-2H-异喹啉-1-酮硫酸酯。

[0661] 熔点为 222-224°C

[0662] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ ppm :

[0663] 2.10-2.30 (2H, m), 2.91 (2H, t, $J = 6.6\text{Hz}$), 3.03 (3H, s), 3.05-4.00 (12H, m), 4.13 (2H, t, $J = 5.9\text{Hz}$), 6.99 (1H, d, $J = 7.5\text{Hz}$), 7.09 (1H, dd, $J = 2.7\text{Hz}, 8.3\text{Hz}$), 7.24 (1H, d, $J = 8.4\text{Hz}$), 7.33 (1H, dd, $J = 7.8\text{Hz}, 7.8\text{Hz}$), 7.44 (1H, d, $J = 2.7\text{Hz}$), 7.51 (1H, d, $J = 5.5\text{Hz}$), 7.72 (1H, d, $J = 8.1\text{Hz}$), 7.78 (1H, d, $J = 5.5\text{Hz}$), 9.00-10.05 (1H, br).

[0664] 实施例 49

[0665] 7-[3-(4-苯并[b]噻吩-4-基-哌嗪-1-基)丙氧基]-2-甲基-3,4-二氢-2H-异喹啉-1-酮延胡索酸酯的制备

[0666] 将延胡索酸加入含有 7-[3-(4-苯并[b]噻吩-4-基-哌嗪-1-基)丙氧基]-2-甲基-3,4-二氢-2H-异喹啉-1-酮的乙醇溶液中,并使该溶剂在减压下蒸发。剩余物在 70%乙醇中重结晶,从而获得浅黄色粉末形式的 7-[3-(4-苯并[b]噻吩-4-基-哌嗪-1-基)

丙氧基]-2-甲基-3,4-二氢-2H-异喹啉-1-酮延胡索酸酯。

[0667] 熔点为 149-151°C

[0668] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ ppm :

[0669] 1.85-2.00 (2H, m), 2.58 (2H, t, $J = 7.2\text{Hz}$), 2.65-2.75 (4H, m), 2.88 (2H, t, $J = 6.7\text{Hz}$), 3.01 (3H, s), 3.05-3.15 (4H, m), 3.50 (2H, t, $J = 6.7\text{Hz}$), 4.05 (2H, t, $J = 6.3\text{Hz}$), 6.60 (2H, s), 6.89 (1H, d, $J = 7.6\text{Hz}$), 7.03 (1H, dd, $J = 8.3\text{Hz}, 2.7\text{Hz}$), 7.19 (1H, d, $J = 8.3\text{Hz}$), 7.27 (1H, dd, $J = 7.9\text{Hz}, 7.8\text{Hz}$), 7.38 (1H, d, $J = 3.0\text{Hz}$), 7.40 (1H, d, $J = 5.9\text{Hz}$), 7.61 (1H, d, $J = 8.0\text{Hz}$), 7.69 (1H, d, $J = 5.5\text{Hz}$).

[0670] 实施例 50

[0671] 7-[3-(4-苯并[b]噻吩-4-基-哌嗪-1-基)丙氧基]-2-甲基-3,4-二氢-2H-异喹啉-1-酮二富马酸酯的制备

[0672] 将富马酸加入含有 7-[3-(4-苯并[b]噻吩-4-基-哌嗪-1-基)丙氧基]-2-甲基-3,4-二氢-2H-异喹啉-1-酮的乙醇溶液中,并使该溶剂在减压下蒸发。剩余物在 90%乙醇中重结晶,从而获得白色棱柱状晶体形式的 7-[3-(4-苯并[b]噻吩-4-基-哌嗪-1-基)丙氧基]-2-甲基-3,4-二氢-2H-异喹啉-1-酮二富马酸酯的。

[0673] 熔点为 188-189°C

[0674] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ ppm :

[0675] 1.85-2.00 (2H, m), 2.60 (2H, t, $J = 7.0\text{Hz}$), 2.65-2.75 (4H, m), 2.88 (2H, t, $J = 6.6\text{Hz}$), 3.01 (3H, s), 3.00-3.10 (4H, m), 3.50 (2H, t, $J = 6.7\text{Hz}$), 4.05 (2H, t, $J = 6.4\text{Hz}$), 6.61 (4H, s), 6.90 (1H, d, $J = 7.5\text{Hz}$), 7.04 (1H, dd, $J = 8.2\text{Hz}, 2.8\text{Hz}$), 7.19 (1H, d, $J = 8.4\text{Hz}$), 7.27 (1H, dd, $J = 7.9\text{Hz}, 7.8\text{Hz}$), 7.38 (1H, d, $J = 3.0\text{Hz}$), 7.40 (1H, d, $J = 6.2\text{Hz}$), 7.61 (1H, d, $J = 8.0\text{Hz}$), 7.69 (1H, d, $J = 5.5\text{Hz}$).

[0676] 实施例 51

[0677] 7-[3-(4-苯并[b]噻吩-4-基-哌嗪-1-基)丙氧基]-2-甲基-3,4-二氢-2H-异喹啉-1-酮马来酸酯的制备

[0678] 将马来酸的甲醇溶液加入含有 7-[3-(4-苯并[b]噻吩-4-基-哌嗪-1-基)丙氧基]-2-甲基-3,4-二氢-2H-异喹啉-1-酮的甲醇和二氯甲烷溶液中,并使该溶剂在减压下蒸发。剩余物在乙醇和乙酸乙酯中重结晶,从而获得白色粉末形式的 7-[3-(4-苯并[b]噻吩-4-基-哌嗪-1-基)丙氧基]-2-甲基-3,4-二氢-2H-异喹啉-1-酮马来酸酯。

[0679] 熔点为 134.6-135.5°C

[0680] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ ppm :

[0681] 2.17 (2H, brs), 2.91 (2H, t, $J = 6.7\text{Hz}$), 3.03 (3H, s), 3.33 (10H, brs), 3.52 (2H, t, $J = 6.7\text{Hz}$), 4.12 (2H, t, $J = 5.9\text{Hz}$), 6.04 (2H, s), 6.99 (1H, d, $J = 7.6\text{Hz}$), 7.07 (1H, dd, $J = 8.3\text{Hz}, 2.6\text{Hz}$), 7.24 (1H, d, $J = 8.4\text{Hz}$), 7.32 (1H, dd, $J = 7.9\text{Hz}, 7.9\text{Hz}$), 7.43 (1H, d, $J = 2.6\text{Hz}$), 7.50 (1H, d, $J = 5.5\text{Hz}$), 7.71 (1H, d, $J = 7.9\text{Hz}$), 7.77 (1H, d, $J = 5.5\text{Hz}$).

[0682] 实施例 52

[0683] 7-[3-(4-苯并[b]噻吩-4-基-哌嗪-1-基)丙氧基]-2-甲基-3,4-二氢-2H-异喹啉-1-酮对甲苯磺酸酯的制备

[0684] 将对甲苯磺酸一水化物加入含有 7-[3-(4-苯并[b]噻吩-4-基-哌嗪-1-基)

丙氧基]-2-甲基-3,4-二氢-2H-异喹啉-1-酮的甲醇和二氯甲烷溶液中,并使该溶剂在减压下蒸发。剩余物在乙醇和乙酸乙酯中重结晶,从而获得白色粉末形式的7-[3-(4-苯并[b]噻吩-4-基-哌嗪-1-基)丙氧基]-2-甲基-3,4-二氢-2H-异喹啉-1-酮对甲苯磺酸酯。

[0685] 熔点为 173.0-175.5°C

[0686] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ ppm :

[0687] 2.00-2.33 (2H, m), 2.28 (3H, s), 2.91 (2H, t, $J = 6.6\text{Hz}$), 3.02 (3H, s), 3.00-3.16 (2H, m), 3.29-3.80 (10H, m), 4.12 (2H, t, $J = 5.5\text{Hz}$), 6.99 (1H, d, $J = 7.9\text{Hz}$), 7.06 (1H, d, $J = 2.5\text{Hz}$), 7.11 (2H, d, $J = 7.9\text{Hz}$), 7.24 (1H, d, $J = 8.0\text{Hz}$), 7.33 (1H, dd, $J = 8.0\text{Hz}, 8.0\text{Hz}$), 7.44 (1H, d, $J = 2.5\text{Hz}$), 7.48 (1H, d, $J = 7.9\text{Hz}$), 7.51 (1H, d, $J = 5.5\text{Hz}$), 7.72 (1H, d, $J = 8.0\text{Hz}$), 7.82 (1H, d, $J = 5.5\text{Hz}$), 9.39-9.58 (1H, m).

[0688] 实施例 53

[0689] 7-[3-(4-苯并[b]噻吩-4-基-哌嗪-1-基)丙氧基]-2-甲基-3,4-二氢-2H-异喹啉-1-酮的制备

[0690] 采用同实施例 1 中类似的方法,由 7-(3-氯丙氧基)-2-甲基-3,4-二氢-2H-异喹啉-1-酮制备 7-[3-(4-苯并[b]噻吩-4-基-哌嗪-1-基)丙氧基]-2-甲基-3,4-二氢-2H-异喹啉-1-酮。

[0691] 白色粉末(乙醇)

[0692] 熔点为 115-117°C

[0693] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm :

[0694] 1.95-2.10 (2H, m), 2.64 (2H, t, $J = 7.3\text{Hz}$), 2.70-2.80 (4H, m), 2.94 (2H, t, $J = 6.7\text{Hz}$), 3.10-3.25 (4H, m), 3.16 (3H, s), 2.54 (2H, t, $J = 6.7\text{Hz}$), 4.11 (2H, t, $J = 6.5\text{Hz}$), 6.90 (1H, d, $J = 7.0\text{Hz}$), 6.98 (1H, dd, $J = 2.7\text{Hz}, 8.3\text{Hz}$), 7.08 (1H, d, $J = 8.3\text{Hz}$), 7.28 (1H, dd, $J = 7.9\text{Hz}, 7.9\text{Hz}$), 7.35-7.45 (2H, m), 7.55 (1H, d, $J = 8.1\text{Hz}$), 7.63 (1H, d, $J = 2.6\text{Hz}$).

[0695] 实施例 54

[0696] 7-[3-(4-苯并[b]噻吩-4-基-哌嗪-1-基)丙氧基]-2-甲基-3,4-二氢-2H-异喹啉-1-酮甲磺酸盐的制备

[0697] 将甲磺酸加入含有 7-[3-(4-苯并[b]噻吩-4-基-哌嗪-1-基)丙氧基]-2-甲基-3,4-二氢-2H-异喹啉-1-酮的乙醇溶液中,并该溶剂在减压下蒸发。剩余物在 80% 乙醇中重结晶,从而获得浅黄色棱柱状晶体形式的 7-[3-(4-苯并[b]噻吩-4-基-哌嗪-1-基)丙氧基]-2-甲基-3,4-二氢-2H-异喹啉-1-酮甲磺酸酯。

[0698] 熔点为 147-149°C

[0699] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ ppm :

[0700] 2.10-2.25 (2H, m), 2.29 (3H, s), 2.90 (2H, t, $J = 6.7\text{Hz}$), 3.02 (3H, s), 3.05-3.15 (2H, m), 3.40-3.50 (4H, m), 3.51 (2H, t, $J = 6.7\text{Hz}$), 3.55-3.70 (4H, m), 4.12 (2H, t, $J = 6.0\text{Hz}$), 6.98 (1H, d, $J = 7.6\text{Hz}$), 7.06 (1H, dd, $J = 8.3\text{Hz}, 2.7\text{Hz}$), 7.23 (1H, d, $J = 8.4\text{Hz}$), 7.32 (1H, dd, $J = 7.9\text{Hz}, 7.8\text{Hz}$), 7.43 (1H, d, $J = 2.7\text{Hz}$), 7.50 (1H, d, $J = 5.5\text{Hz}$), 7.71 (1H, d, $J = 8.1\text{Hz}$), 7.77 (1H, d, $J = 5.5\text{Hz}$), 9.40-9.60 (1H, m).

[0701] 实施例 55

[0702] 4-[3-(4-苯并[b]噻吩-4-基-哌嗪-1-基)丙氧基]喹啉盐酸化物的制备

[0703] 将 4-氯喹啉 (230mg, 1.58mmol), 3-(4-苯并[b]噻吩-4-基-哌嗪-1-基)丙烷-1-醇 (310mg, 1.05mmol) 和碳酸钾 (220mg, 1.6mmol) 加入二甲基甲酰胺 (10ml) 中, 然后在 80℃ 搅拌 5 小时。将反应溶液冷却至室温后, 于其中加入水, 并将反应混合物经乙酸乙酯萃取。有机相经水洗, 硫酸镁干燥, 过滤后在减压下浓缩。剩余物经过碱性硅胶柱层析 (正己烷: 乙酸乙酯 = 4 : 1) 提纯, 在减压下浓缩。得到的剩余物溶解在乙醇 (3ml) 中, 于其中加入 1N-盐酸-乙醇 (1ml) 溶液。滤除产生的不能溶解的物质, 干燥后获得浅黄色粉末形式的 4-[3-(4-苯并[b]噻吩-4-基-哌嗪-1-基)丙氧基]喹啉盐酸化物 (360mg, 收率 78%)。

[0704] 熔点为: 240-242℃

[0705] 实施例 56

[0706] 3-[3-(4-苯并[b]噻吩-4-基-哌嗪-1-基)丙氧基]异喹啉盐酸化物的制备

[0707] 将 3-羟异喹啉 (170mg, 1.17mmol)、1-苯并[b]噻吩-4-基-4-(3-氯丙氧基)哌嗪 (290mg, 1.0mmol) 和碳酸钾 (200mg, 1.45mmol) 加入二甲基甲酰胺 (8ml) 中后, 在 80℃ 搅拌 7 小时。将反应混合物冷却至室温, 然后于其中加入水, 并将反应混合物经乙酸乙酯萃取。有机相经水洗, 硫酸镁干燥, 过滤后在减压下浓缩。剩余物经过碱性硅胶柱层析 (正己烷: 乙酸乙酯 = 9 : 1) 提纯, 在减压下浓缩。终剩余物溶解在乙醇 (2ml) 中, 于其中加入 1 N-盐酸-乙醇 (0.5ml) 溶液。滤除产生的不能溶解的物质, 干燥后获得白色粉末形式的 3-[3-(4-苯并[b]噻吩-4-基-哌嗪-1-基)丙氧基]异喹啉盐酸化物 (160mg, 收率 38%)。

[0708] 熔点为: 227-229℃

[0709] 实施例 57

[0710] 7-[3-(4-苯并[b]噻吩-4-基-哌嗪-1-基)丙氧基]-6-甲氧基-3,4-二氢异喹啉盐酸化物的制备

[0711] 将 PS-三苯基磷 (110mg, 3mmol/g)、偶氮二羧酸聚苯乙烯 (70mg, 0.3mmol) 加入含有 7-羟基-6-甲氧基-3,4-二氢异喹啉 (80mg, 0.45mmol) 和 3-(4-苯并[b]噻吩-4-基-哌嗪-1-基)丙烷-1-醇 (83mg, 0.3mmol) 的四氢呋喃 (1ml) 溶液中, 然后在 50℃ 搅拌 3 小时。反应混合物冷却至室温, 通过过滤去除不能溶解的物质。滤出液在减压下浓缩。剩余物经过碱性硅胶柱层析 (正己烷: 乙酸乙酯 = 1 : 1) 提纯, 并在减压下浓缩。将得到的剩余物溶解于 2-丙醇中, 于其中加入 1N-盐酸-乙醇溶液。继续将异丙醚加入其中, 然后滤出沉淀的结晶, 干燥后获得 7-[3-(4-苯并[b]噻吩-4-基-哌嗪-1-基)丙氧基]-6-甲氧基-3,4-二氢异喹啉盐酸化物 (26mg, 收率 17%) 的浅黄色粉末。

[0712] 熔点为: 211.0-213.0℃

[0713] 实施例 58

[0714] 1-乙酰基-7-[3-(4-苯并[b]噻吩-4-基-哌嗪-1-基)丙氧基]-1,2,3,4-四氢喹啉盐酸化物的制备

[0715] 将乙酸酐 (0.34ml, 3.6mmol) 和嘧啶 (0.34ml, 4.3mmol) 加入含有 7-[3-(4-苯并[b]噻吩-4-基-哌嗪-1-基)丙氧基]-1,2,3,4-四氢喹啉 (0.49g, 1.2mmol) 的二氯甲烷 (10ml) 溶液中, 在冰浴中冷却, 然后室温下搅拌过夜。反应混合物在减压下浓缩, 在剩

余物中加入水和乙酸乙酯,以便从水相中分离有机相。有机相按水、饱和的碳酸氢钠水溶液和盐水的顺序洗涤,在减压下浓缩。剩余物经过碱性硅胶柱层析(正己烷:乙酸乙酯=1:1)提纯,减压下浓缩。将得到的剩余物溶解于)乙酸乙酯(10ml)中,向其中加入 1N-盐酸-乙醇溶液。然后,滤出和沉淀的结晶,干燥后获得 1-乙酰基-7-[3-(4-苯并[b]噻吩-4-基-哌嗪-1-基)丙氧基]-1,2,3,4-四氢喹啉盐酸化物(0.27g,收率 52%)的白色粉末。

[0716] 熔点为:123.2-124.3°C

[0717] 实施例 59

[0718] 6-[3-(4-苯并[b]噻吩-4-基-哌嗪-1-基)丙氧基]-1,2,3,4-四氢喹啉盐酸化物的制备

[0719] 将氢化锂铝(160mg,4.2mmol)加入含有 6-[3-(4-苯并[b]噻吩-4-基-哌嗪-1-基)丙氧基]-3,4-二氢-1H-喹啉-2-酮(1.6g,3.8mmol)的四氢呋喃(40ml)溶液中,然后搅拌回流 1 小时。反应混合物在冰浴中冷却,按顺序加入水(0.16ml)、15%氢氧化钠水溶液(0.16ml)、和水(0.5ml)。搅拌混合物后,通过过滤去除不能溶解的物质,滤出液在减压条件下浓缩。剩余物经过碱性硅胶柱层析(正己烷:乙酸乙酯=1:1)提纯,减压下浓缩,获得无定型固体(1.4g)。将获得的无定型固体(0.6g)溶解于乙酸乙酯(15ml)中。继续向其中加入 1N-盐酸-乙醇溶液(1.45ml),然后滤出沉淀的结晶,干燥后获得 6-[3-(4-苯并[b]噻吩-4-基-哌嗪-1-基)丙氧基]-1,2,3,4-四氢喹啉盐酸化物(0.55g)的白色粉末。

[0720] 熔点为:123.2-124.3°C

[0721] 实施例 60

[0722] 7-[3-(4-苯并[b]噻吩-4-基-哌嗪-1-基)丙氧基]-2-甲基-1,2,3,4-四氢喹啉盐酸化物的制备

[0723] 将 37%甲醛水溶液(0.15ml,1.8mmol),MP-氰基硼氢化物(2.41mmol/g,0.76g,1.8mmol)和催化剂量的乙酸加入含有 7-[3-(4-苯并[b]噻吩-4-基-哌嗪-1-基)丙氧基]-1,2,3,4-四氢异喹啉(0.25g,0.6mmol)的甲醇(20ml)溶液中,随后在室温下搅拌过夜。通过过滤去除树脂,滤出液在减压下浓缩。剩余物经过碱性硅胶柱层析(二氯甲烷:甲醇=20:1)提纯,减压下浓缩。剩余物(175mg)溶解于乙酸乙酯(5ml)中。继续于其中加入 1N-盐酸-乙醇溶液(0.42ml),然后滤出沉淀结晶,干燥后获得的 7-[3-(4-苯并[b]噻吩-4-基-哌嗪-1-基)丙氧基]-2-甲基-1,2,3,4-四氢喹啉盐酸化物(103mg,收率 37%)的白色粉末。

[0724] 熔点为:260.1-262.8°C

[0725] 实施例 61

[0726] 4-[3-(4-苯并[b]噻吩-4-基-哌嗪-1-基)丙氧基]喹啉-2-羧甲基胺盐酸化物的制备

[0727] 将乙基 4-[3-(4-苯并[b]噻吩-4-基-哌嗪-1-基)丙氧基]-喹啉-2-羧酸盐(0.28g)加入含有 40%甲基胺的甲醇溶液(10ml)中,随后在室温下搅拌两天。反应混合物在减压下浓缩。剩余物经过碱性硅胶柱层析(乙酸乙酯:甲醇=11:1)提纯,减压下浓缩。将剩余物(166mg)溶于乙酸乙酯中。继续于其中加入 1N-盐酸-乙醇溶液(0.7ml),

然后滤出沉淀结晶,干燥后获得 4-[3-(4-苯并[b]噻吩-4-基-哌嗪-1-基)丙氧基]喹啉-2-羧甲基胺盐酸化物(0.17g,收率 54%)的白色粉末。

[0728] 熔点为:224.0℃(分解)

[0729] 实施例 62

[0730] 4-[3-(4-苯并[b]噻吩-4-基-哌嗪-1-基)丙氧基]喹啉-2-羧酸盐氯化物的制备

[0731] 将 4N 氢氧化锂的水溶液(3ml)加入含有乙基 4-[3-(4-苯并[b]噻吩-4-基-哌嗪-1-基)丙氧基]-喹啉-2-羧酸酯(1.5g)的甲醇溶液(7ml)中,随后在室温下搅拌过夜。然后继续加入水(10ml)和 4N 氢氧化锂的水溶液(3ml),随后 50℃下搅拌 11 小时。反应混合物在冰浴中冷却,并向其中加入(4ml)6N-盐酸的水溶液。然后,滤出沉淀的结晶,经水洗和干燥获得 4-[3-(4-苯并[b]噻吩-4-基-哌嗪-1-基)丙氧基]喹啉-2-羧酸盐氯化物(1.43g,收率 98%)的白色粉末。

[0732] 熔点为:235.0℃

[0733] 实施例 63

[0734] 4-[3-(4-苯并[b]噻吩-4-基-哌嗪-1-基)丙氧基]喹啉-2-羧胺的制备

[0735] 将三乙胺(0.25ml,1.8mmol)和异丁基氯甲酸酯(0.19ml,1.4mmol)加入含有(0.53g,1.2mmol)4-[3-(4-苯并[b]噻吩-4-基-哌嗪-1-基)丙氧基]喹啉-2-羧酸的乙腈溶液(10ml)中,并在冰浴中冷却,随后在 0℃搅拌 3 小时。于其中加入 28%的氨水(0.15ml),反应混合物在室温下搅拌 5 分钟。继续向其中加入乙酸乙酯,然后反应混合物经水洗,在减压下浓缩。剩余物经过碱性硅胶柱层析(正己烷:乙酸乙酯=3:1)提纯,减压下浓缩。剩余物(0.2g)在乙酸乙酯和异丙醚的混合溶液中溶解并重结晶,获得的 4-[3-(4-苯并[b]噻吩-4-基-哌嗪-1-基)丙氧基]-喹啉-2-羧胺(79mg,收率 16%)的白色粉末。

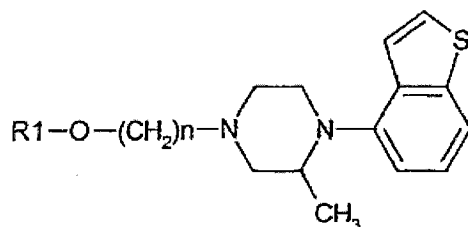
[0736] 熔点为:153.0-154.5℃

[0737] 实施例 64 ~ 196

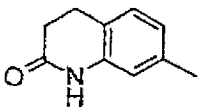
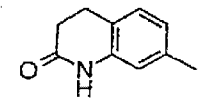
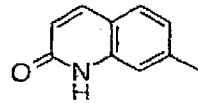
[0738] 在下表 1 ~ 21 中显示的是实施例 64 ~ 196 中的化合物,使用相应的起始原料,和实施例 1 中相同的方法,就可以制备出这些化合物。真实制备了下表中注明物理性质,例如:晶形、熔点、盐、¹H-NMR 和 MS(质谱)的化合物。

[0739] 表 1

[0740]

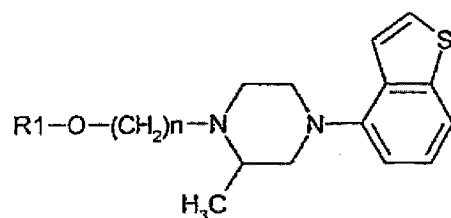


[0741]

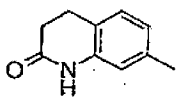
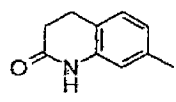
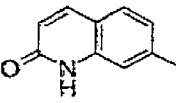
实施例 序号	R1	n	晶形 (重结晶溶剂)	熔点 (°C)	盐
64		3	白色粉末 (甲醇)	125-127	-
65		4	白色粉末 (乙醇-乙酸乙酯)	217-221	二盐酸 化物
66		4	白色粉末 (乙酸乙酯)	123-130 (分解)	-

[0742] 表 2

[0743]

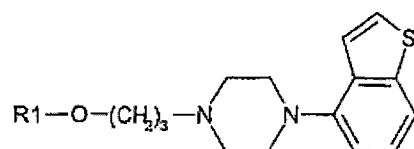


[0744]

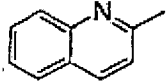
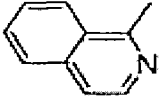
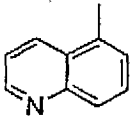
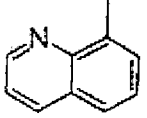
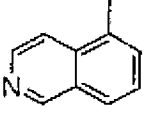
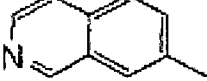
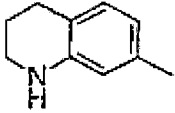
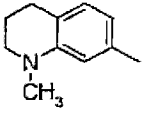
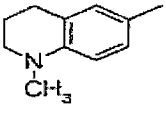
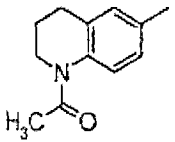
实施例 序号	R1	n	晶形 (重结晶溶剂)	熔点 (°C)	盐
67		3	白色粉末 (乙醇)	253-255 (分解)	盐酸化 物
68		4	白色粉末 (乙醇-乙酸乙酯-乙腈)	151-153	二盐酸 化物
69		4	白色粉末 (乙醇)	156-159	盐酸化 物

[0745] 表 3

[0746]

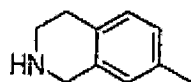


[0747]

实施例序号	R1	晶形 (重结晶溶剂)	熔点	盐
70		无色针状 (乙醇)	106.0-108.0	-
71		白色粉末 (乙醇)	192.0-194.0	盐酸化物
72		淡黄色粉末 (乙醇)	240-242	盐酸化物
73		淡黄色粉末 (乙醇)	199.0-201.0	盐酸化物
74		白色粉末 (乙醇)	233.0-235.0	盐酸化物
75		黄色粉末	199.0-204.5	二盐酸化物
76		白色固体 (乙酸乙酯 -己烷)	123.2-124.3	-
77		白色固体 (乙酸乙 酯)	231.3-232.9	盐酸化物
78		白色固体 (乙酸乙 酯)	229.6-231.8	盐酸化物
79		白色粉末 (乙酸乙 酯)	237.0-238.5	盐酸化物

[0748]

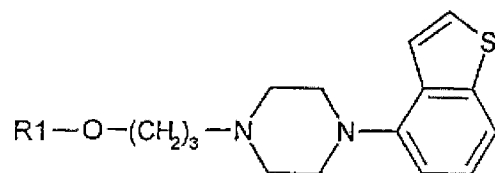
80



白色固体 (乙酸乙酯) 214.5-216.8 盐酸化物

[0749] 表 4

[0750]

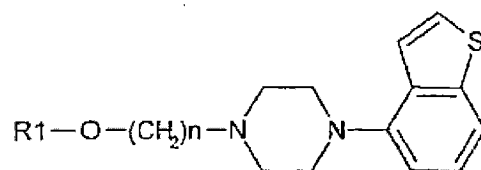


[0751]

实施例 序号	R1	晶形 (重结晶溶剂)	熔点	盐
81		白色固体 (乙酸乙酯)	207.9-208.7	盐酸化 物
82		淡黄色粉末 (乙醇-异丙醚)	106.0-113.0	-
83		白色粉末 (乙酸乙酯-醚)	188-190	-

[0752] 表 5

[0753]

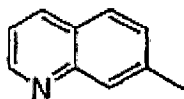


[0754]

实施例 序号	R1	n	¹ H-NMR (溶剂)	盐
-----------	----	---	-------------------------	---

[0755]

84

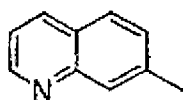


3

¹H-NMR (CDCl₃) δppm: 2.05-2.20 (2H, m), 2.65-2.77 (6H, m), 3.15-3.25 (4H, m), 4.23 (2H, t, J=6.3 Hz), 6.91 (1H, d, J=7.1 Hz), 7.15-7.35 (3H, m), 7.35-7.45 (3H, m), 7.55 (1H, d, J=8.0 Hz), 7.70 (1H, d, J=8.9 Hz), 8.05-8.15 (1H, m), 8.83 (1H, dd, J=1.7, 5.3 Hz).

—

85



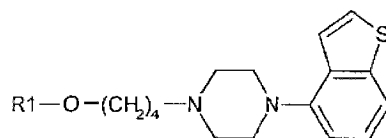
4

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 1.90-2.00 (4H, m), 3.25-3.40 (6H, m), 3.50-3.65 (4H, m), 4.20-4.35 (2H, m), 6.95 (1H, d, J=7.4 Hz), 7.30 (1H, dd, J=7.9, 7.9 Hz), 7.48 (1H, d, J=5.5 Hz), 7.65-7.80 (3H, m), 7.80-7.95 (2H, m), 8.32 (1H, d, J=9.2 Hz), 9.05-9.20 (2H, m), 11.29 (1H, brs).

二盐酸
化物

[0756] 表 6

[0757]



[0758]

实施例

晶形 (重结晶溶剂)

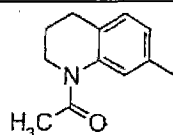
熔点 (°C)

盐

序号

R1

86

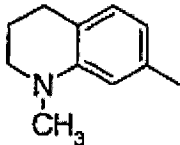
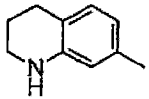
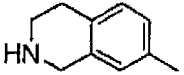
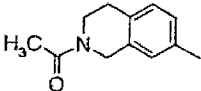
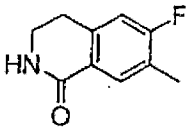
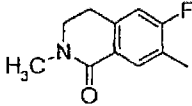
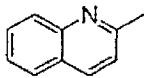


白色粉末 (乙酸乙酯)

239.6-241.5

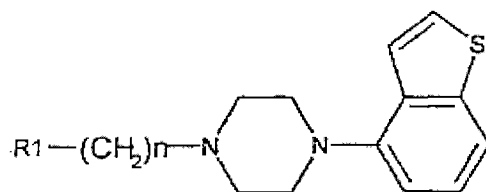
盐酸化
物

[0759]

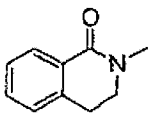
87		淡棕色粉末 (乙酸乙酯)	228.3-229.5	盐酸化物
88		白色粉末 (乙酸乙酯)	212.3-214.4	盐酸化物
89		白色粉末 (乙酸乙酯)	232.9-235.1	盐酸化物
90		白色粉末 (乙酸乙酯)	165.8-167.9	盐酸化物
91		白色粉末 (乙醇)	220-225	盐酸化物
92		白色粉末 (乙醇)	221-224	盐酸化物
93		白色粉末 (乙醇)	181-183	盐酸化物

[0760] 表 7

[0761]

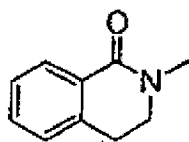


[0762]

实施例 序号	R1	n	¹ H-NMR (溶剂)	盐
94		3	¹ H-NMR (DMSO-d ₆) d: 2.01-2.12 (2H, m), 3.0-3.7 (16H, m). 6.98 (1H, d, J=7.7 Hz).	盐酸化物

[0763]

95



2

7.29-7.39 (3H, m), 7.47-7.52 (2H, m), 7.70

(1 H, d, J=8.0 Hz), 7.77 (1H, d, J=5.6 Hz),

7.89 (1H, d, J=7.7 Hz), 9.85 (1 H, br-s)

1 H-NMR (CDCl₃) d: 3.0-4.1 (16H, m),

草酸盐

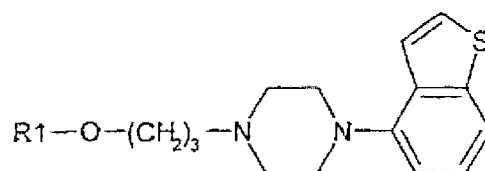
6.94 (1H, d, J=7.4 Hz), 7.20-7.47 (6H, m),

7.64 (1H, d, J=8.1 Hz), 8.04 (1H, d, J=7.4

Hz)

[0764] 表 8

[0765]



[0766]

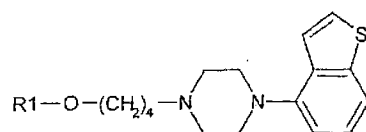
实施例序号	R1	晶形 (重结晶溶剂)	熔点 (°C)	盐
96		白色粉末 (乙酸乙酯)	185.5-190.0	盐酸化物
97		白色粉末 (乙酸乙酯-醚)	134-136	-
98		白色粉末 (乙酸乙酯-醚)	103-105	-
99		白色粉末 (乙酸乙酯-醚)	126-128	-
100		白色粉末 (乙酸乙酯-醚)	97-99	-
101		白色粉末 (甲醇)	240-242	盐酸化物

[0767]

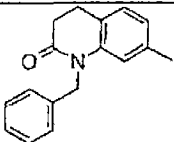
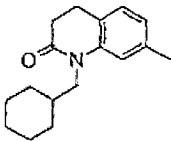
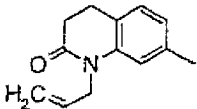
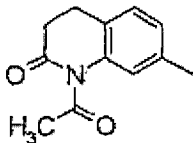
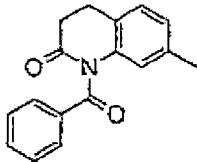
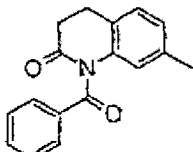
102		白色粉末 (乙酸乙酯-醚)	143-145	-
103		白色粉末 (乙酸乙酯-醚)	161-163	-
104		白色粉末 (乙酸乙酯-醚)	122-124	-

[0768] 表 9

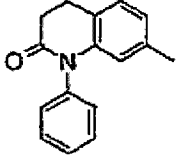
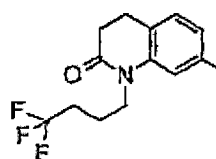
[0769]



[0770]

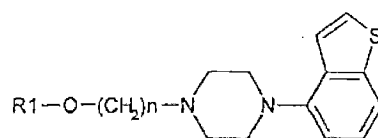
实施例序号	R1	晶形 (重结晶溶剂)	熔点 (°C)	盐
105		白色粉末 (乙酸乙酯)	212.5-216.0	盐酸化物
106		白色粉末 (乙酸乙酯)	224.5-230.0	盐酸化物
107		白色粉末 (乙酸乙酯)	172.0-174.5	盐酸化物
108		白色粉末 (乙酸乙酯)	196.5-201.5	盐酸化物
109		白色粉末 (乙酸乙酯)	200.5-205.5	盐酸化物
110		白色粉末 (乙酸乙酯)	202.5-206.5	盐酸化物

[0771]

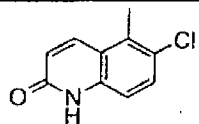
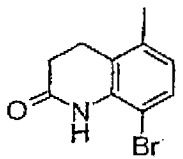
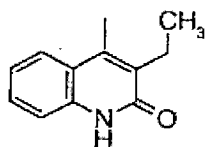
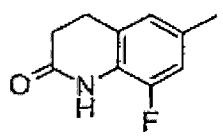
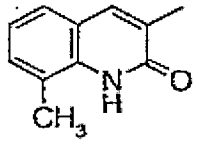
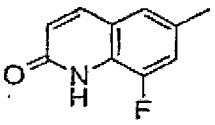
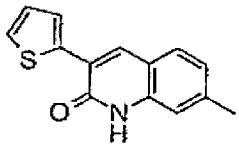
111		白色粉末 (乙酸乙酯)	218.0-223.5	盐酸化 物
112		白色粉末 (乙酸乙酯-异丙 醚)	125.0-129.0	-

[0772] 表 10

[0773]

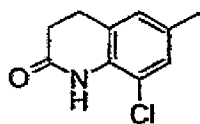


[0774]

实施例序号	R1	n	MS(M+1)
113		3	454
114		3	501
115		3	448
116		3	440
117		3	434
118		3	438
119		3	502

[0775]

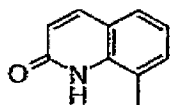
120



3

457

121

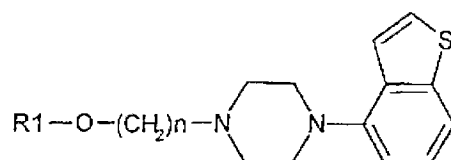


3

420

[0776] 表 11

[0777]

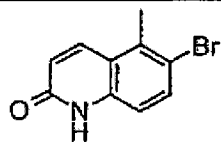


[0778]

实施例序号	R1	n	MS(M+1)
122		3	422
123		3	422
124		3	499
125		3	535
126		3	457
127		3	478
128		3	480

[0779]

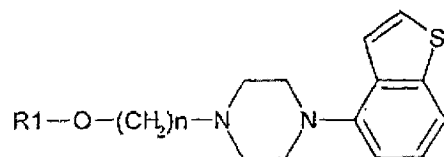
129



3

[0780] 表 12

[0781]

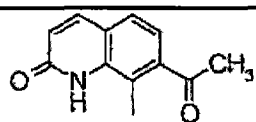


[0782]

实施例序号	R1	n	MS(M+1)
130		3	499
131		3	434
132		3	
133		3	434
134		3	528
135		3	465
136		3	450

[0783]

137

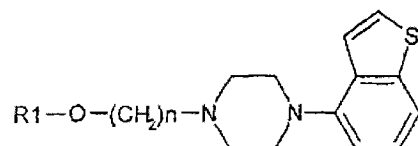


3

462

[0784] 表 13

[0785]

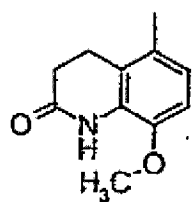


[0786]

实施例序号	R1	n	MS(M+1)
138		3	
139		3	452
140		3	448
141		3	496
142		3	
143		3	462
144		3	491

[0787]

154

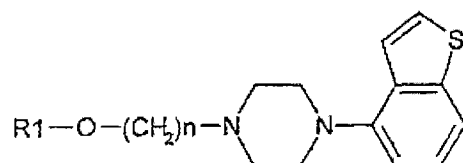


3

452

[0792] 表 15

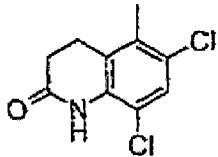
[0793]



[0794]

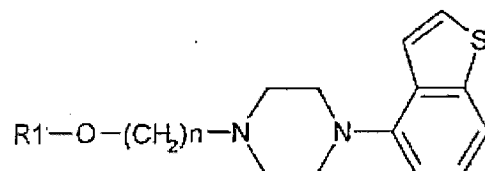
实施例序号	R1	n	MS(M+1)
155		3	479
156		3	
157		3	436
158		3	467
159		3	525
160		3	
161		3	

[0795]

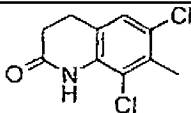
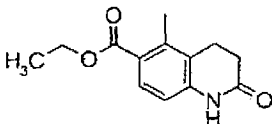
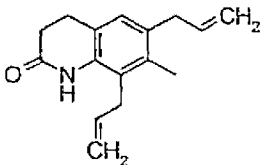
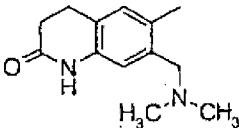
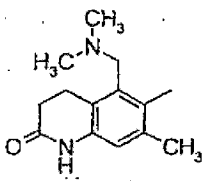
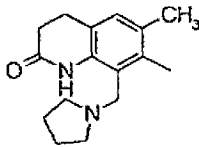
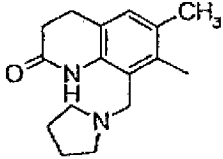
162		3	491
-----	---	---	-----

[0796] 表 16

[0797]

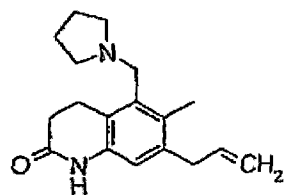


[0798]

实施例序号	R1	n	MS(M+1)
163		3	491
164		3	494
165		3	
166		3	
167		3	
168		3	479
169		3	519

[0799]

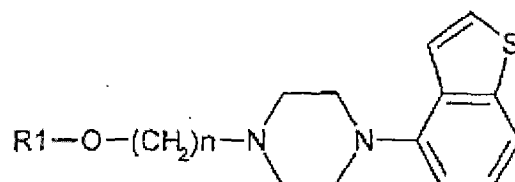
170



3

[0800] 表 17

[0801]

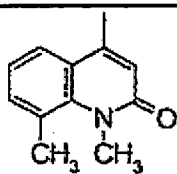


[0802]

实施例序号	R1	n	MS(M+1)
171		3	479
172		3	448
173		2	408
174		2	
175		2	406
176		2	442
177		2	408
178		2	408
179		5	450

[0803]

180

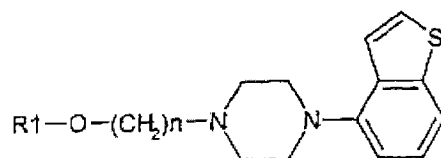


8

518

[0804] 表 18

[0805]

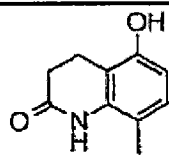


[0806]

实施例序号	R1	n	MS(M+1)
181		4	471
182		4	
183		4	469
184		4	452
185		4	448
186		4	436
187		4	436
188		4	434
189		4	450

[0807]

190

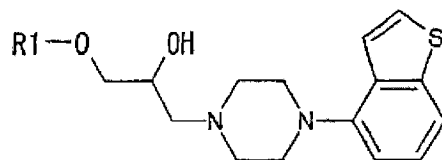


3

438

[0808] 表 19

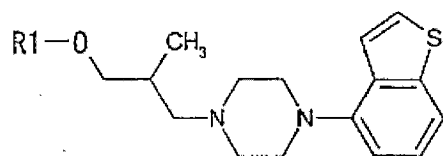
[0809]



[0810]

实施例序号	R1	MS(M+1)
191		438
192		438
193		436

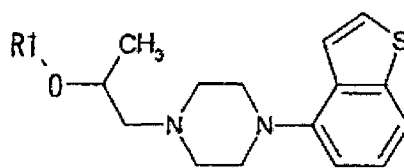
表 20



实施例序号	R1	MS(M+1)
194		436
195		436
196		434

[0811] 表 21

[0812]



[0813]

实施例序号	R1	MS(M+1)
197		

[0814] 药理测试 1

[0815] 1) 多巴胺 D₂ 受体结合实验

[0816] 实验根据 Kohler 等人的方法进行 (Kohler C, Hall H, Ogren SO 和 Gawell L, 3H- 雷氯必利在体外和体内的特异性结合。一种在大鼠脑内具有多巴胺 D₂ 受体高亲和力能有效替代苯甲酰胺的药物。生物化学药理学 (Biochem. Pharmacol.), 1985 ;34 : 2251-2259)。

[0817] Wistar 雄性大鼠被断头, 迅速取出大脑, 去除纹状体。使用高速转刀的匀浆器, 在为组织重量的 50 倍量的 50mM (pH7.4) 三 (羟甲基) 氨基甲烷 (Tris)- 盐酸缓冲液中将其匀浆, 在 4℃ 下 48,000×g 离心 10 分钟。制备的沉淀物再次在为组织重量的 50 倍的上述缓冲液中悬浮, 然后在 37℃ 孵育 10 分钟, 在上述条件下离心。制备的沉淀物在为组织重量的 25 倍量的 50mM (Tris)- 盐酸缓冲液 (含有 120mM 氯化钠、5mM 氯化钾、2mM 氯化钙、1mM 氯化镁, pH = 7.4) 中悬浮, 并在 -85℃ 下冰冻保存, 直到在结合实验中用作膜样本。

[0818] 结合实验中使用 40 μl 膜样本、20 μl [³H]- 雷氯必利 (终浓度为 1 ~ 2nM)、20 μl 测试药物和 50mM (Tris)- 盐酸缓冲液 (含有 120mM 氯化钠、5mM 氯化钾、2mM 氯化钙、1mM 氯化镁, pH = 7.4), 因此总量为 200 μl (最终二甲亚砜浓度为 1%)。反应在室温下进行 1 小时, 并使用细胞收集器在玻璃纤维滤板上进行吸滤结束。由玻璃纤维制成的滤板经 50mM (Tris)- 盐酸缓冲液 (pH = 7.4) 冲洗后, 干燥, 加入微孔板液体闪烁混合剂, 并通过微孔闪烁计数器测量放射活性。存在 10 μM (+)- 布他拉莫盐酸化物的放射活性就认为是非特异性结合。

[0819] 使用非线性分析程序由浓度 - 依赖反应计算出 IC₅₀ 值。使用 Cheng-Prusoff 公式由 IC₅₀ 值计算出 Ki 值。结果见下表 22。

[0820] 表 22

[0821]

测试化合物	Ki (nM)
实施例 1 的化合物	0.2
实施例 3 的化合物	0.5
实施例 4 的化合物	0.5
实施例 5 的化合物	0.6
实施例 6 的化合物	0.8
实施例 7 的化合物	0.5
实施例 10 的化合物	0.4
实施例 11 的化合物	0.1
实施例 12 的化合物	0.1
实施例 13 的化合物	2.4
实施例 14 的化合物	3.2
实施例 15 的化合物	0.2
实施例 16 的化合物	0.7
实施例 17 的化合物	2.2
实施例 18 的化合物	2.6
实施例 19 的化合物	1.2
实施例 20 的化合物	1.5
实施例 22 的化合物	4.0
实施例 23 的化合物	0.7
实施例 24 的化合物	5.0
实施例 26 的化合物	3.5
实施例 27 的化合物	4.9
实施例 28 的化合物	1.2
实施例 30 的化合物	0.7
实施例 31 的化合物	1.4
实施例 32 的化合物	1.5
实施例 33 的化合物	1.1
实施例 34 的化合物	1.2
实施例 35 的化合物	1.6
实施例 36 的化合物	1.0
实施例 37 的化合物	1.9
实施例 38 的化合物	1.2
实施例 39 的化合物	1.2
实施例 40 的化合物	4.8
实施例 41 的化合物	1.9
实施例 64 的化合物	3.2
实施例 68 的化合物	1.0
实施例 69 的化合物	0.8
实施例 73 的化合物	4.0
实施例 79 的化合物	4.7
实施例 80 的化合物	1.5
实施例 81 的化合物	0.8
实施例 84 的化合物	2.4
实施例 85 的化合物	2.0
实施例 90 的化合物	0.4
实施例 91 的化合物	1.4
实施例 92 的化合物	1.7
实施例 116 的化合物	4.5
实施例 117 的化合物	4.7
实施例 118 的化合物	3.5
实施例 122 的化合物	3.3

实施例 128 的化合物	1.3
实施例 139 的化合物	0.2
实施例 155 的化合物	2.3
实施例 163 的化合物	2.8
实施例 184 的化合物	2.6
实施例 185 的化合物	2.7
实施例 186 的化合物	2.3
实施例 188 的化合物	1.6
实施例 190 的化合物	0.8

[0822] 2) 五羟色胺 5-HT_{2A} 受体结合实验

[0823] 实验根据 Leysen JE 等人的方法进行 (Leysen JE, Niemegeers CJE, Van Nueten JM 和 Laduron PM. [3H] 酮舍林 (R 41468),] 五羟色胺 2 受体结合位点的选择性 3H- 配合基。分子药理学 (Mol. Pharmacol.), 1982, 21 :301-314)。

[0824] Wistar 雄性大鼠被断头, 立即取出大脑, 去除额叶皮层。使用特氟纶玻璃匀浆器, 将留取的组织在为组织重量的 10 倍量的 0.25M 蔗糖 中匀浆, 4℃, 1,000×g 离心 10 分钟。将制备的上清液移至另一个离心管中, 并用为组织重量的 5 倍量的 0.25M 蔗糖悬浮, 沉淀物在上述条件下离心。将制备的上清液和上述制备的上清液混合, 使用 50mM(Tris)- 盐酸缓冲液 (pH = 7.4) 的量调整至组织重量的 40 倍, 4℃, 35,000×g 离心 10 分钟。制备的沉淀物再次用为组织重量的 40 倍量的上述缓冲液悬浮, 并在上述条件下离心。制备的沉淀物在为组织重量的 20 倍量的上述缓冲液悬浮, 在 -85℃ 下冰冻保存, 直到在结合实验中用作膜样本。

[0825] 结合实验中使用 40 μl 模样本、20 μl [³H]- 酮舍林 (终浓度为 1 ~ 3nM)、20 μl 测试药物和 50mM (pH = 7.4) Tris- 盐酸缓冲液进行, 因此总量为 200 μl (最终二甲亚砜浓度为 1%)。反应在 37℃ 进行 20 分钟, 并使用细胞收集器在玻璃纤维滤板上进行吸滤结束。

[0826] 由玻璃纤维制成的滤板经 50mM Tris- 盐酸缓冲液 (pH = 7.4) 冲洗后, 干燥, 加入微孔板液体闪烁混合剂, 通过微孔闪烁计数器测量放射活性。存在 10 μM 螺哌隆的放射活性就认为是非特异性结合。

[0827] 使用非线性分析程序由浓度 - 依赖反应计算出 IC₅₀ 值。使用 Cheng-Prussoff 公式由 IC₅₀ 值计算出 Ki 值。结果见下表 23。

[0828] 表 23

[0829]

测试化合物	Ki (nM)
实施例 1 的化合物	2.3
实施例 2 的化合物	1.5
实施例 3 的化合物	2.3
实施例 4 的化合物	4.9
实施例 5 的化合物	6.4
实施例 7 的化合物	4.0
实施例 8 的化合物	0.6
实施例 9 的化合物	2.6
实施例 10 的化合物	3.0
实施例 11 的化合物	5.7
实施例 12 的化合物	2.1
实施例 15 的化合物	3.3

[0830]

实施例 16 的化合物	7.0
实施例 17 的化合物	2.8
实施例 18 的化合物	8.0
实施例 19 的化合物	1.2
实施例 20 的化合物	3.3
实施例 21 的化合物	1.0
实施例 22 的化合物	2.9
实施例 23 的化合物	1.7
实施例 24 的化合物	2.3
实施例 25 的化合物	4.6
实施例 26 的化合物	4.4
实施例 27 的化合物	4.1
实施例 28 的化合物	2.8
实施例 30 的化合物	2.0
实施例 31 的化合物	4.5
实施例 32 的化合物	8.6
实施例 33 的化合物	6.6
实施例 34 的化合物	1.5
实施例 35 的化合物	2.1
实施例 36 的化合物	2.1
实施例 37 的化合物	3.1
实施例 38 的化合物	7.3
实施例 39 的化合物	2.1
实施例 40 的化合物	5.1
实施例 41 的化合物	3.2
实施例 64 的化合物	8.2
实施例 68 的化合物	7.0
实施例 69 的化合物	6.1
实施例 73 的化合物	1.3
实施例 79 的化合物	5.5
实施例 80 的化合物	2.5
实施例 81 的化合物	2.6
实施例 84 的化合物	3.3
实施例 89 的化合物	3.1
实施例 90 的化合物	5.3
实施例 91 的化合物	6.5
实施例 92 的化合物	5.7
实施例 116 的化合物	4.2
实施例 117 的化合物	1.3
实施例 118 的化合物	3.4
实施例 122 的化合物	2.9
实施例 128 的化合物	6.3
实施例 139 的化合物	4.0
实施例 155 的化合物	3.0
实施例 163 的化合物	7.4
实施例 184 的化合物	4.3
实施例 185 的化合物	5.0
实施例 186 的化合物	8.8
实施例 188 的化合物	6.3
实施例 190 的化合物	2.9

[0831] 3) 肾上腺素 $\alpha 1$ 受体结合实验

[0832] 实验根据 Gro β G 等人的方法进行 (Gro β G, Hanft G 和 Kolassa N. 乌拉地尔和某些具有降压特性的类似物表现出 5-羟色胺 (5-HT) 5-HT_{1A} 亚型结合位点和 $\alpha 1$ 肾上腺素能受体结合位点的高亲合性。Naunyn-Schmiedberg's Arch Pharmacol., 1987, 336: 597-601)。

[0833] Wistar 雄性大鼠被断头, 立即取出大脑, 去除大脑皮层。使用高速转刀的匀浆器, 将留取的组织在为组织重量的 20 倍量的 50mM(Tris)- 盐酸缓冲液 (100mM 氯化钠, 含有 2mM 二氢二钠乙烯二胺四醋酸盐, pH = 7.4) 中匀浆, 4℃, 80,000×g 离心 20 分钟。将制备的沉淀物在为组织重量的 20 倍量的上述缓冲液中悬浮, 37℃ 孵育 10 分钟, 在上述条件下离心。制备的沉淀物再次在为组织重量的 20 倍量的上述缓冲液中悬浮, 在上述条件下离心。制备的沉淀物在 50mM(Tris)- 盐酸缓冲液 (含有 1mM 二氢二钠乙烯二胺四醋酸盐, pH = 7.4) 中悬浮, 在 -85℃ 下冰冻保存, 直到在结合实验中用作膜样本。

[0834] 结合实验中使用 40 μ l 膜样本、20 μ l [³H]- 哌唑嗪 (终浓度为 0.2 ~ 0.5nM)、20 μ l 测试药物和 50mM (含 1m 乙二胺四乙酸, pH = 7.4) Tris- 盐酸缓冲液, 因此总量为 200 μ l (最终二甲亚砜浓度为 1%)。反应在 30℃ 下进行 45 分钟, 以使用细胞收集器在玻璃纤维滤板上进行吸滤结束。

[0835] 玻璃纤维滤板经 50mM Tris- 盐酸缓冲液 (pH = 7.4) 冲洗后, 干燥后, 加入微孔板液体闪烁混合剂, 通过微孔闪烁计数器测量放射活性。存在 10 μ M 酚妥拉明盐酸化物的放射活性就认为是非特异性结合。

[0836] 使用非线性分析程序由浓度 - 依赖反应计算出 IC₅₀ 值。使用 Cheng-Prussoff 公式由 IC₅₀ 值计算出 Ki 值。

[0837] 药理测试 2

[0838] 使用 D₂ 受体表达细胞的多巴胺 D₂ 受体部分激动活性

[0839] 通过定量检测测试化合物在多巴胺 D₂ 受体表达细胞中的环 AMP 产物的抑制作用来评估其多巴胺 D₂ 受体的部分激动活性, 多巴胺 D₂ 受体表达细胞的腺苷 3' 5' - 环单磷酸 (环 AMP) 的产物由弗司扣林 (forskolin) 刺激诱导。

[0840] 表达人重组多巴胺 D₂ 受体的中国仓鼠卵巢 /DHFR(-) 细胞在 37℃ 和 5% 二氧化碳下培养, 培养基为 (Iscoe's 改良 Dulbecco's 培养基 (IMDM 培养基)、含有 10% 胎牛血清、50 I.U./ml 青霉素、50 μ g/ml 链霉素、200 μ g/ml 遗传霉素、0.1mM 次黄嘌呤钠、16 μ M 胸腺嘧啶核苷)。该细胞种在多 - 左旋 - 赖氨酸包被的微滴定 96- 孔板上, 每孔 10⁴ 个细胞, 在相同条件下生长 2 天。每孔用 100 μ l 培养基 (IMDM 培养基、0.1mM 次黄嘌呤钠、16 μ M 胸腺嘧啶核苷) 冲洗。将 3 μ M 测试化合物溶解在培养基中, 用 50 μ l 这种含有测试化合物的培养基 (IMDM 培养基、0.1% 的抗坏血酸钠、0.1mM 次黄嘌呤钠、16 μ M 胸腺嘧啶核苷) 替代原有的培养基。在 37℃, 5% 二氧化碳下孵育 20 分钟后, 用 100 μ l 溶有 3 μ M 测试化合物的弗司扣林刺激性培养基 (IMDM 培养基、0.1% 的抗坏血酸钠、0.1mM 次黄嘌呤钠、16 μ M 胸腺嘧啶核苷、10 μ M 弗司扣林、500 μ M 3- 异丁基 -1- 甲基黄嘌呤) 替代原有培养基, 在 37℃, 5% 二氧化碳下孵育 10 分钟。移除培养基后, 加入 200 μ l Lysis 1B 水溶液 (Amersham Bioscience, 与环 AMP 生物跟踪酶免疫测试系统有关的试剂), 震荡 10 分钟。每个孔的水溶液被作为一个测量样本。为使用上述酶免疫测试系统定量测量环 AMP, 将测试样

本稀释四倍。将没有加入测试化合物的孔中环 AMP 的量假定为 100%，分别计算每个孔各测试化合物的抑制率。在这个经验性测试系统中，多巴胺作为对照药物，其最大活性为抑制 10% 的环 AMP 量。

[0841] 上述实验证实了测试化合物具有多巴胺 D₂ 受体部分激动活性。

[0842] 由于测试化合物具有多巴胺 D₂ 受体部分激动活性，因此这些化合物能够将精神分裂症患者的多巴胺神经传递稳定在正常水平，并且结果表现，例如，积极和消极状态改善作用、认知障碍改善作用和其他症状改善作用，而无副作用。

[0843] 药理测试 3

[0844] 对由阿朴吗啡 - 诱导的大鼠规律性行为的抑制作用

[0845] Wistar 大鼠（雄性，6-7 周龄，日本 SLC 公司）用作实验动物。使用玛瑙研钵将测试化合物与 5% 阿拉伯胶 /（生理盐水或水）配成混悬液，如需要，用相同的溶液稀释。

[0846] 实验动物在前一天整晚禁食。大鼠在口服各测试化合物 (5ml/kg) 后 1 小时，按 (1ml/kg) 皮内注射阿朴吗啡 (0.7mg/kg)。阿朴吗啡注射后，分别于 20 分钟、30 分钟、40 分钟时观察大鼠的规律性行为 1 分钟。

[0847] 每只动物的规律性行为依据下面的条件定量，将三个时间点的分数相加，由此评估抗阿朴吗啡的作用。六只实验动物为一组。

[0848] 0：动物表现与生理盐水处理组的相同；

[0849] 1：不连续的嗅闻，持续的探索活动；

[0850] 2：持续的嗅闻，间歇性的探索活动；

[0851] 3：持续的嗅闻，不连续的咬、啃或舔。非常短期的运动活动。

[0852] 4：连续的咬、啃或舔；没有探索活动。

[0853] 所有统计步骤均使用非 - 临床统计分析系统。当显著性概率低于 0.05 时，判断存在显著性差异。使用 Wilcoxon ranksum 检验和 Steel 检验来统计分析施用生理盐水组和各施用测试化合物组得分的差异。此外，使用线性回归分析来计算 50% 有效剂量 (95% 可信区间)。

[0854] 由于测试化合物对阿朴吗啡 - 诱导的规律行为有抑制作用，因此测试化合物被证明具有 D₂ 受体拮抗作用。

[0855] 药理测试 4

[0856] 对 (±)D-2,5- 二甲氧基 -4- 碘安非他明 (DOI) 诱导的大鼠头抽搐的抑制作用

[0857] 实验动物为 Wistar 大鼠（雄性，6-7 周龄，日本 SLC 公司）。使用玛瑙研钵将测试化合物与 5% 阿拉伯胶 /（生理盐水或水）配成混悬液，如需要，用相同的溶液稀释。

[0858] 实验动物在前一天整晚禁食。大鼠在口服各测试化合物 (5ml/kg) 后 1 小时，按 (1ml/kg) 皮内注射 (5.0mg/kg) DOI。DOI 注射后，立即计数大鼠头部抽搐次数持续 10 分钟。每组为六只实验动物。

[0859] 所有统计步骤均使用非 - 临床的统计分析系统。当显著性概率低于 0.05 时，判断存在显著性差异。使用 t- 检验和 Dunnett' 检验来统计分析服用生理盐水组和各服用测试化合物组头部抽搐数量的差异。此外，使用线性回归分析来计算 50% 有效剂量 (95% 可信区间)。

[0860] 由于测试化合物具有对 DOI- 诱导的头部抽搐的抑制作用，因此该测试化合物被

证明具有五羟色胺 5HT_{2A} 受体拮抗作用。

[0861] 药理测试 5

[0862] 大鼠中强直性晕厥诱导作用

[0863] 实验动物为 Wistar 大鼠（雄性，6-7 周龄，日本 SLC 公司）。使用玛瑙研钵将测试化合物与 5%阿拉伯胶 /（生理盐水或水）配成混悬液，如需要，用相同的溶剂稀释。

[0864] 实验动物在观察强直性晕厥前一天整晚禁食，大鼠在口服各测试化合物（5ml/kg）后 1、2、4、6 和 8 小时进行上睑下垂。每组为六只实验动物。

[0865] 将大鼠的一只前爪放在一个小钢盒（宽：6.5cm，深：4.0cm，高：7.2cm）的边缘（非自然姿势），当大鼠保持这种姿势超过 30 秒时，判断这种情况即为强直性晕厥阳性。每个时间点进行三次这样的观察，如果至少有一次阳性的情况出现，就判断这个个体出现了强直性晕厥。

[0866] 结果是，测试化合物的强直性晕厥诱导作用和阿朴吗啡 - 诱导的规律性行为是解离的，因此，提示临床上出现椎体外系副作用的几率低。药理测试 6

[0867] 测量测试化合物对大鼠脑突触体的五羟色胺（5-HT）吸收抑制作用

[0868] Wistar 大鼠被断头，取出大脑，去除额叶皮层，使用 Potter 型匀浆器，在为组织重量的 20 倍重量的 0.32M 蔗糖溶液中进行匀浆。匀浆液在 4℃，1,000×g 下离心 10 分钟，将制备的上清液在 4℃，20,000×g 下继续离心 20 分钟，颗粒在孵育缓冲液（20mM 含有 10mM 葡萄糖、145mM 氯化钠、4.5mM 氯化钾、1.2mM 氯化镁、1.5mM 氯化钙的 Hepes 缓冲液（pH7.4））中悬浮，并将其作为粗制突触体部分。

[0869] 5-HT 吸收反应的容量为 200 μl，使用圆底 96-孔板，反应中使用含有巴吉林（终浓度为 10μM）和抗坏血酸钠（终浓度 0.2mg/ml）的孵育缓冲液。

[0870] 在每个孔内加入孵育缓冲液（总计）、未标记 5-HT（终浓度 10 μM，非特异计数）和稀释的测试化合物（终浓度 300nM）。在 37℃预孵育 10 分钟后，将终容积十分之一的突触体部分加入孔内，加入氚标记的 5-HT 溶液（终浓度为 8nM），吸收反应在 37℃开始。吸收时间为 10 分钟，反应以通过 96-孔纤维玻璃滤纸板进行真空过滤结束，将滤纸用冷生理盐水冲洗后，充分干燥，向滤器中加入 Microscint0 (Perkin-Elmer)，测量残留在滤器内的放射活性。

[0871] 将总计数的放射活性记为 100%，非特异性计数的放射活性作为 0%，由测试化合物得到的计数的放射活性计算出五羟色胺吸收抑制活性（%）。

[0872] 五羟色胺（%）抑制百分比 = $100 - \left[\frac{\text{测试化合物的计数} - \text{非特异性计数 (0\% 吸收)}}{\text{总计数 (100\% 吸收)} - \text{非特异性计数 (0\% 吸收)}} \right] \times 100$

[0873] 结果见下表 24。

[0874] 表 24

[0875]

测试化合物	五羟色胺吸收抑制率 (%) (300nM)
实施例 1 的化合物	92.4
实施例 2 的化合物	78.8
实施例 3 的化合物	84.8
实施例 4 的化合物	91.0
实施例 5 的化合物	89.1
实施例 6 的化合物	91.3
实施例 7 的化合物	91.0
实施例 8 的化合物	95.0
实施例 9 的化合物	97.3
实施例 10 的化合物	92.6
实施例 11 的化合物	92.5
实施例 13 的化合物	77.0
实施例 14 的化合物	85.2
实施例 15 的化合物	87.2
实施例 16 的化合物	86.7
实施例 17 的化合物	86.3
实施例 18 的化合物	91.1
实施例 19 的化合物	86.3
实施例 20 的化合物	92.8
实施例 21 的化合物	81.4
实施例 22 的化合物	90.8
实施例 23 的化合物	95.5
实施例 24 的化合物	97.5
实施例 25 的化合物	91.9
实施例 26 的化合物	92.0
实施例 27 的化合物	94.0
实施例 28 的化合物	95.3
实施例 30 的化合物	95.8
实施例 31 的化合物	96.3
实施例 32 的化合物	96.9
实施例 33 的化合物	94.3
实施例 34 的化合物	94.2
实施例 35 的化合物	93.4
实施例 36 的化合物	97.4
实施例 37 的化合物	97.7
实施例 38 的化合物	96.7
实施例 39 的化合物	99.2
实施例 40 的化合物	91.6
实施例 41 的化合物	95.1
实施例 64 的化合物	73.0
实施例 65 的化合物	72.9
实施例 66 的化合物	74.1
实施例 67 的化合物	93.9
实施例 68 的化合物	95.7
实施例 69 的化合物	96.3

[0876] 制剂实施例

[0877] 将本发明中的化合物 100g、Avicel(商品名, Asahi 化学工业有限责任公司)40g、玉米淀粉 30g 和硬脂酸镁 2g 混合和抛光, 使用糖萼 R10mm 的杵制成片剂。

[0878] 制得的片剂用薄膜涂敷, 薄膜包衣材料是由 10g TC-5(商品名, Shin-Etsu 化学有限责任公司产品, 羟丙基甲基纤维素)、3g 聚乙二醇 6000、40g 蓖麻油和适量乙醇制成, 以制备具有上述成分的薄膜包衣片剂。