[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[12] 发明专利说明书

[21] ZL 专利号 99814709.5

[51] Int. Cl[7]
C07D471/04
A61K 31/44 C07D491/04
C07D495/04 A61P 25/16
A61P 25/24
//(C07D471/04,
221:00 209:00)
(C07D491/04,

[45] 授权公告日 2004 年 6 月 23 日

[11] 授权公告号 CN 1154646C

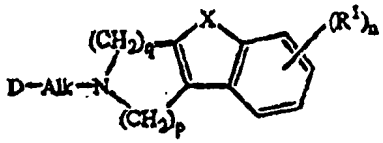
[22] 申请日 1999.12.14 [21] 申请号 99814709.5
[30] 优先权
[32] 1998.12.21 [33] EP [31] 98204358.0
[86] 国际申请 PCT/EP1999/010054 1999.12.14
[87] 国际公布 WO2000/037466 英 2000.6.29
[85] 进入国家阶段日期 2001.6.18
[71] 专利权人 詹森药业有限公司
地址 比利时比尔斯
[72] 发明人 L·E·J·肯尼斯
J·C·默滕斯
S·M·A·皮特尔斯
审查员 刘姝晶
[74] 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司
代理人 谭明胜
307:00 221:00)
(C07D495/04,
333:00,221:00)

权利要求书 2 页 说明书 21 页

[54] 发明名称 作为 α_2-拮抗剂的苯并异噁唑和苯基酮

[57] 摘要

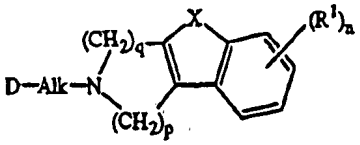
本发明涉及具有中枢 α_2-肾上腺素受体拮抗剂活性的式(I)化合物、其N-氧化物形式、药学上可接受的加成盐及其立体化学异构体形式，其中：Alk 是 C_{5-12}链烷二基；n 是1或2；p 是1，q 是2；或者 p 是2，q 是1；X 是 -O-、-S-、-S(=O)-、$-S(=O)_2-$ 或 NR^2；R^1 各自独立是氢、卤素、C_{1-6}烷基、硝基、羟基或 C_{1-4}烷氧基；R^2 是氢、C_{1-6}烷基、芳基或芳基取代的 C_{1-6}烷基；芳基是苯基或者被卤素或 C_{1-6}烷基取代的苯基；D 是任选取代的二苯酮或3-苯并异噁唑基。本发明还涉及这些化合物的制备、药学用途和组合物。



(I)

ISSN1008-4274

1. 下式化合物、其N-氧化物形式、药学上可接受的加成盐或其立体化学异构体形式，其中：



(I)

Alk是1,5-戊二基；

n是1或2；

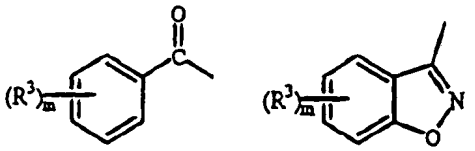
p是1，q是2；或者

p是2，q是1；

X是-O-、-S-或NH；

R^1各自独立是氢、卤素、C_{1-6}烷基、硝基、羟基或C_{1-4}烷氧基；

D是下式基团



(a) (b)

其中m是1或2；

R^3各自独立是氢、C_{1-4}烷基、C_{1-4}烷氧基或卤代。

2. 根据权利要求1的化合物，其中n是1，R^1是氢、氯代、氟代、甲基、甲氧基或硝基。

3. 根据权利要求1-2中任一项的化合物在制备用于治疗抑郁症或Parkinson氏病的药物中的用途。

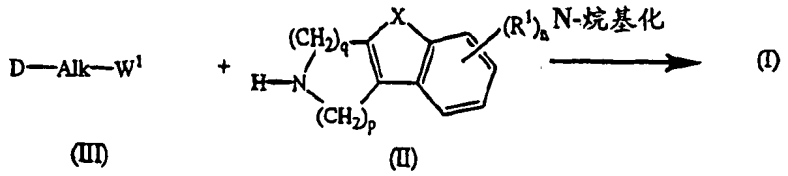
4. 组合物，其含有药学上可接受的载体以及作为活性组分的、治疗有效量的根据权利要求1-2中任一项的化合物。

5. 制备权利要求4的组合物的方法，该方法通过将作为活性组分

的权利要求 1-2 中任一项定义的化合物与药学上可接受的载体紧密混合来制备。

6. 制备根据权利要求 1 的化合物的方法，其特征为：

a) 在反应-惰性溶剂中，在碱存在下以及任选在催化剂存在下，用式(III)烷基化试剂将式(II)中间体进行 N-烷基化



其中 W^1 是适当的离去基团，D、Alk、X、n 和 R^1 按权利要求 1 中定义；

b) 如果要求，可将式(I)化合物转化成以下的本领域熟悉的互变形式，另外，如果要求，可通过用酸处理，将式(I)化合物转化成治疗活性的、无毒的酸加成盐，或者用碱处理，转化成治疗活性的、无毒的碱加成盐，或者反过来，通过用碱处理，将酸加成盐形式转化为游离碱，或者用酸处理，将碱加成盐转化为游离酸；并且如果要求，可制备其立体化学异构体形式或 N-氧化物。

作为α_2-拮抗剂的苯并异噁唑和苯基酮

本发明涉及具有中枢α_2-肾上腺素受体拮抗剂活性的苯并异噁唑和苯基酮(phenones). 本发明还涉及这些化合物的制备、含有它们的组合物及其作为药物用途.

众所周知, 中枢α_2-肾上腺素受体拮抗剂通过阻断可对神经递质的释放产生抑制控制的突触前α_2-受体, 增加去甲肾上腺素的释放. 通过增加去甲肾上腺素的浓度, 临床上可用α_2-拮抗剂治疗或预防抑郁症、认知障碍、Parkinson 氏病、糖尿病、性功能障碍和阳痿、眼内压升高以及与肠蠕动障碍有关的疾病, 原因是所有这些疾病都与中枢或周围神经系统中的去甲肾上腺素缺乏有关.

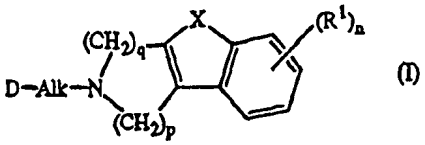
1998 年 10 月 15 日公开的 WO98/45297 公开了具有中枢α_2-肾上腺素受体拮抗剂活性的 1,2,3,4-四氢-苯并呋喃并[3,2-c]吡啶衍生物.

Kimura 等[Arch. Int. Pharmacodyn. Ther. (1971), 190(1), 124-134]、Nagai 等[Chem. Pharm. Bull. (1979), 27(8), 1922-1926]、Harbert 等[J. Med. Chem. (1980), 23(6), 635-643 & Mol. Pharmacol. (1980), 17(1), 38-42]、Wang 等[Can. Eur. J. Pharmacol., (1981), 73(2-3), 163-173]、Ismaiel 等[Med. Chem. Res. (1996), 6(3), 197-211]、WO 95/07075、WO 94/10989、WO 94/08040、JP 47,029,395、DE 2,514,084, ZA 6,705,178、US 3,382,250、US 4,001,263、US 4,224,329 和 US 5,508,306 公开 1-(4-氟苯基)-4-(1,3,4,5-四氢-2H-吡啶并[4,3-b]吲哚-2-基)-1-丁酮衍生物.

Aksanova 等[Khim. Farm. Zh. (1975), 9(1), 7-9]公开作为中枢神经系统阻断剂的 4-(3,4-二氢苯并呋喃并[3,2-c]吡啶-2(1H)-基)-1-(4-氟苯基)-1-丁酮衍生物.

本发明化合物是新化合物，对不同已知亚型的α_2-肾上腺素受体(即α_{2A}、α_{2B}和α_{2C}-肾上腺素受体)具有专一和选择性结合亲和力．与最新技术的化合物相比，本发明化合物在对α_{2A}-肾上腺素受体和多巴胺D_2受体结合亲和力之间的离解上，显示出出乎意料的改进，这点特别适用于治疗抑郁症．

本发明涉及下式化合物、其N-氧化物形式、药学上可接受的加成盐及其立体化学异构体形式，其中：



(I)

Alk是C_{5-12}链烷二基；

n是1或2；

p是1且q是2；或者

p是2且q是1；

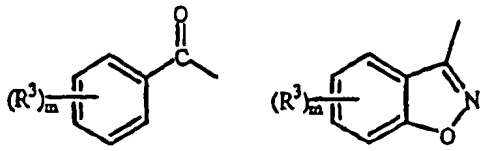
X是-O-、-S-、-S(=O)-、$-S(=O)_2-$或NR^2；

R^1各自独立是氢、卤素、C_{1-6}烷基、硝基、羟基或C_{1-4}烷氧基；

R^2是氢、C_{1-6}烷基、芳基或芳基取代的C_{1-6}烷基；

芳基是苯基或者被卤素或C_{1-6}烷基取代的苯基；

D是下式基团



(a) (b)

其中m是1或2；

R^3各自独立是氢、C_{1-4}烷基、C_{1-4}烷氧基或卤代．

以上定义中所用术语卤素是氟、氯、溴和碘的统称．作为基团或基团部分的术语C_{1-4}烷基是指具有1-4个碳原子的直或支链饱和

烃，如甲基、乙基、丙基、丁基、1-甲基乙基、1,1-二甲基乙基、2-甲基丙基等．术语 C_{1-6} 烷基是指包括 C_{1-4} 烷基以及具有 5 或 6 个碳原子的高级同系物，如戊基、己基等．术语 C_{6-12} 链烷二基是指具有 6-12 个碳原子的、二价直或支链链烷二基，如 1,6-己二基、1,7-庚二基、1,8-辛二基、1,9-壬二基、1,10-癸二基、1,11-十一烷二基、1,12-十二烷二基等．术语 C_{5-12} 链烷二基是指包括 C_{6-12} 链烷二基以及具有 5 个碳原子的低级同系物，如 1,5-戊二基等．

本发明所提及的加成盐包括式(I)化合物与适当酸能形成的治疗活性的加成盐形式，所述适当的酸有如无机酸，如氢卤酸，如盐酸或氢溴酸；硫酸；硝酸；磷酸等；或者有机酸，如乙酸、丙酸、羟基乙酸、乳酸、丙酮酸、草酸、丙二酸、琥珀酸、马来酸、富马酸、苹果酸、酒石酸、柠檬酸、甲磺酸、乙磺酸、苯磺酸、对甲苯磺酸、环己烷氨基磺酸、水杨酸、对氨基水杨酸、扑酸等．

以上所提及的药学上可接受的加成盐还包括式(I)化合物可形成的、治疗活性的、非毒性碱(尤其是金属或胺)加成盐形式．该盐一般可通过用适当的有机和无机碱处理含有酸性氢原子的式(I)化合物得到，如铵盐、碱金属和碱土金属盐，如锂、钠、钾、镁、钙盐等，有机碱盐，如苄星(benzathine)、N-甲基-D-葡糖胺盐、哈胺(hydrabamine)，以及氨基酸盐，如精氨酸盐、赖氨酸盐等．

通过适当的碱或酸处理，反过来，可将所述盐的形式转化为游离酸或碱的形式．

以上所用术语加成盐还包括式(I)化合物可形成的溶剂化物，该溶剂化物也包括在本发明范围之内．这些水合物的实例为，如，水合物、醇合物等．

式(I)化合物的 N-氧化物形式是指包括那些其中一或多个氮原子被氧化成所谓 N-氧化物的式(I)化合物．

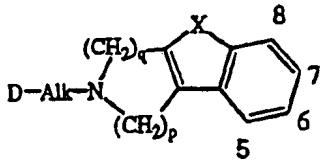
本发明所用术语立体化学异构体形式是指式(I)化合物可产生的所有可能的异构体形式．除另有指示或说明，化合物的化学式指所

有可能的立体化学异构体形式的混合物，该混合物包括该基本分子结构的所有非对映体和对映体.

某些式(I)化合物还可存在它们的互变异构体形式. 虽然上式中未明确表示出，但这些形式也包括在本发明的范围之内.

以下所用的术语式(I)化合物还包括N-氧化物形式、药学上可接受的加成盐和所有的立体异构体形式.

如下所用，当指R^1取代基的位置时，采用以下编号:



重要的化合物是那些式(I)化合物，其中n是1，R^1是氢、氯、氟、甲基、甲氧基或硝基，尤其是R^1是氢、氯或甲氧基.

当R^1不是氢时，R^1适于与该三环环系的6或7位相连.

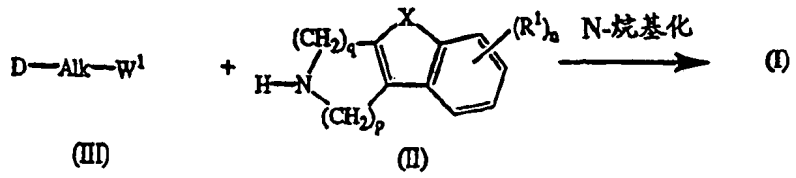
另一类重要的化合物是那些式(I)化合物，其中Alk是1,5-戊二基.

还有一类重要的化合物是那些式(I)化合物，其中D是式(a)的基团，R^3是氟、溴、甲氧基、甲基或氢，尤其是氟.

还特别优选其中D是式(b)的基团的式(I)化合物.

特别的化合物是那些其中X是O、S或NH的式(I)化合物.

按EP-A-0,037,265、EP-A-0,070,053、EP-A-0,196,132和EP-A-0,378,255中说明的方法，一般可通过用式(III)烷基化试剂，将式(II)中间体进行N-烷基化制备式(I)化合物. 特别是，该N-烷基化反应可在反应-惰性溶剂中，如甲基异丁基酮、N,N-二甲基甲酰胺或N,N-二甲基乙酰胺中，在碱如三乙胺、碳酸钠或碳酸氢钠存在下，以及任选在催化剂如碘化钾存在下进行.



在中间体(III)中，W^1代表适当的活性离去基团，如卤代，如氯代、溴代或碘代；磺酰氧基，如甲磺酰氧基、4-甲基苯磺酰氧基.

在该反应以及以下反应中，可从反应介质中分离出反应产物，如果要求，还可根据本领域一般熟知的方法，如提取、结晶、研磨和层析进一步纯化.

根据本领域熟知的官能团转换反应，可将式(I)化合物转化为其它式(I)化合物.

按本领域所知的将三价氮转化为其N-氧化物形式的方法，可将式(I)化合物转化为对应的N-氧化物形式. 该N-氧化反应一般可通过使式(I)原料与适当的有机或无机过氧化物反应进行. 适当的无机过氧化物包括，如过氧化氢、碱金属或碱土金属的过氧化物，如过氧化钠、过氧化钾；适当的有机过氧化物可包括过氧酸，如过氧苯甲酸(benzenecarbo-peroxoic acid)或卤代过氧苯甲酸，如3-氯过氧苯甲酸、过氧烷酸，如过氧乙酸、烷基过氧化氢，如叔丁基过氧化氢. 适当的溶剂是，如水、低级醇，如乙醇等，烃，如甲苯，酮，如2-丁酮，卤代烃，如二氯甲烷，以及这些溶剂的混合物.

许多中间体及原料可由市售获得，或者是可以根据本领域已知方法制备的已知化合物.

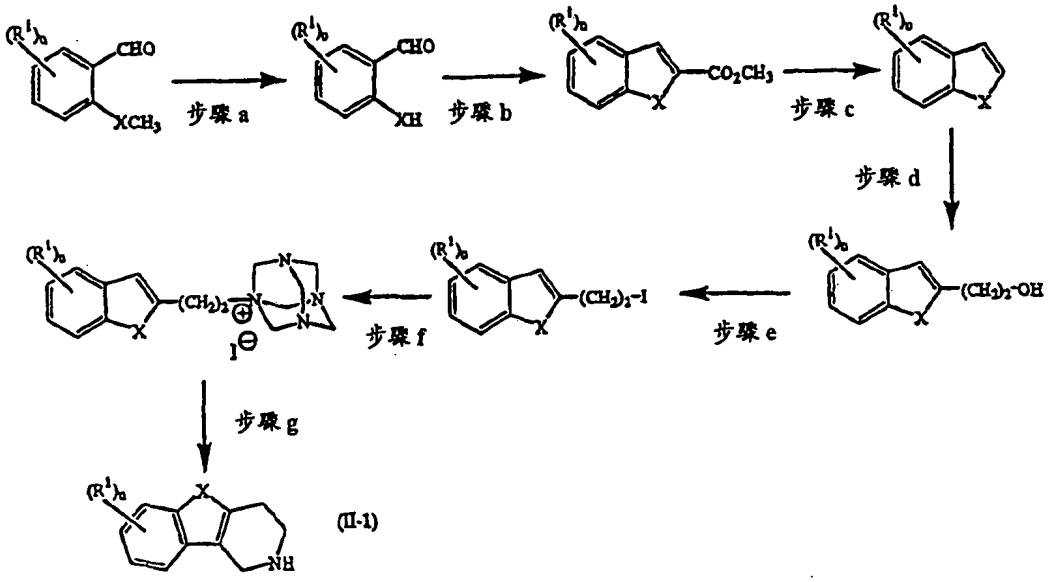
例如，某些式(III)中间体及其制备方法可见EP-A-0,037,265、EP-A-0,070,053、EP-A-0,196,132和EP-A-0,378,255中说明.

式(II)中间体，其中X是O，可根据Cattanach C.等(J. Chem. Soc (C)，1971，p 53-60)；Kartashova T.(Khim. Geterotsikl. Soedin.，1979(9)，p 1178-1180)和Zakusov. V.等(Izobreteniya, 1992(15), p 247)说明的类似方法制备. 式(II)中间体，其中X是S，可根据Capps等(J. Am. Chem.

Soc., 1953, p.697)或 US-3,752,820 说明的类似方法制备.

方案 I 中说明制备其中 p 是 1 而 q 是 2 的式(II)中间体的特别合成路线，该中间体用式(II-1)表示.

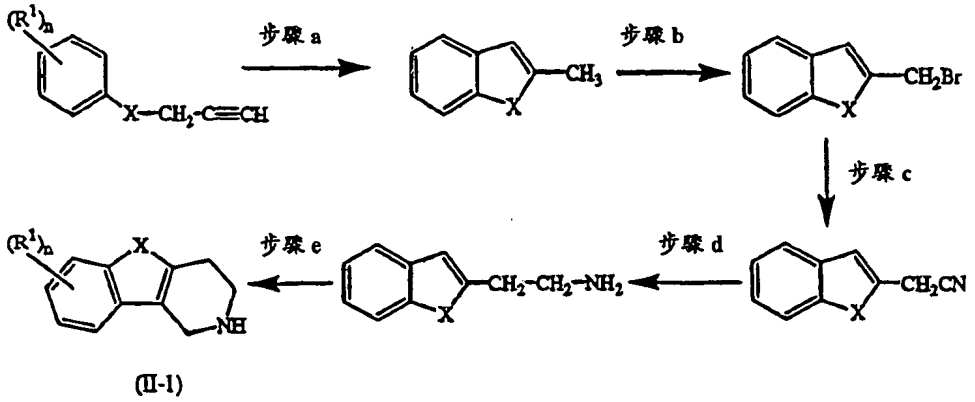
方案 1



可根据 Tetrahedron (1981), 37, p 979-982 中说明的类似方法，进行步骤 a. 在 US 4,210,655 中，步骤 c 中的苯并呋喃被用作中间体。其它反应步骤与 US 3,752,820 中说明的反应方法类似。

另外，可用方案 2 中说明的反应步骤，制备式(II-1)中间体.

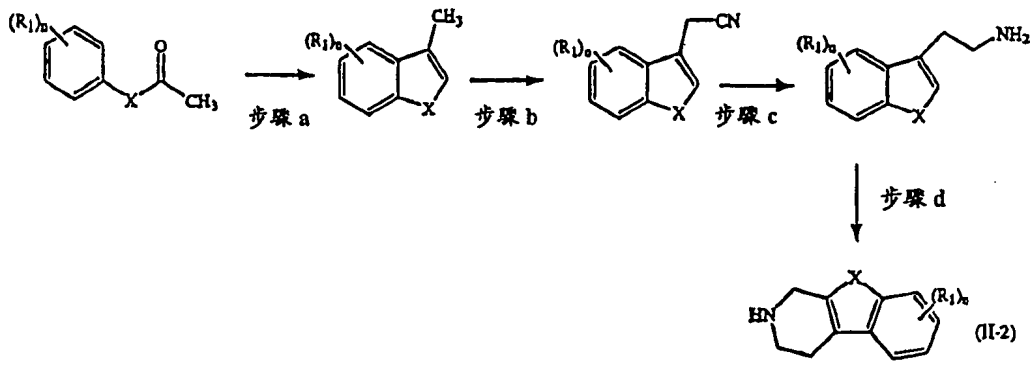
方案 2



可根据 Heterocycles (1994), 39(1), p 371-380 中说明的类似方法，进行步骤 a. 按 J. Med. Chem. (1986), 29(9), p 1643-1650 中说明的类似方法，进行步骤 b. 其它反应步骤按 J. Heterocycle. Chem. (1979), 16, p 1321 中说明的类似方法进行.

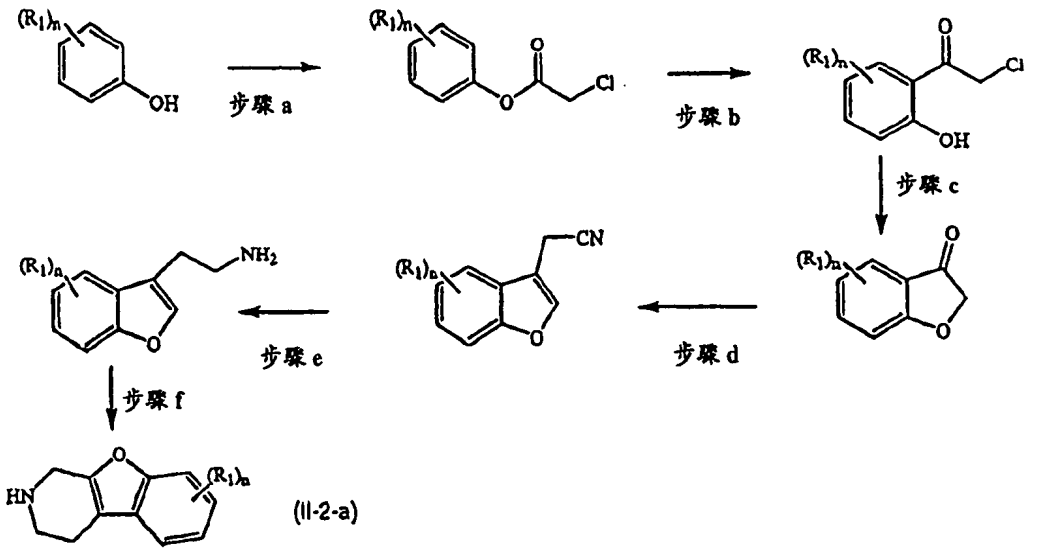
式(II)中间体，其中 p 是 2 而 q 是 1，该中间体用式(II-2)表示，可根据 Synth. Comm., 1995, p3883-3900 以及采用本领域已知的方法制备. 通法由方案 3 表示.

方案 3



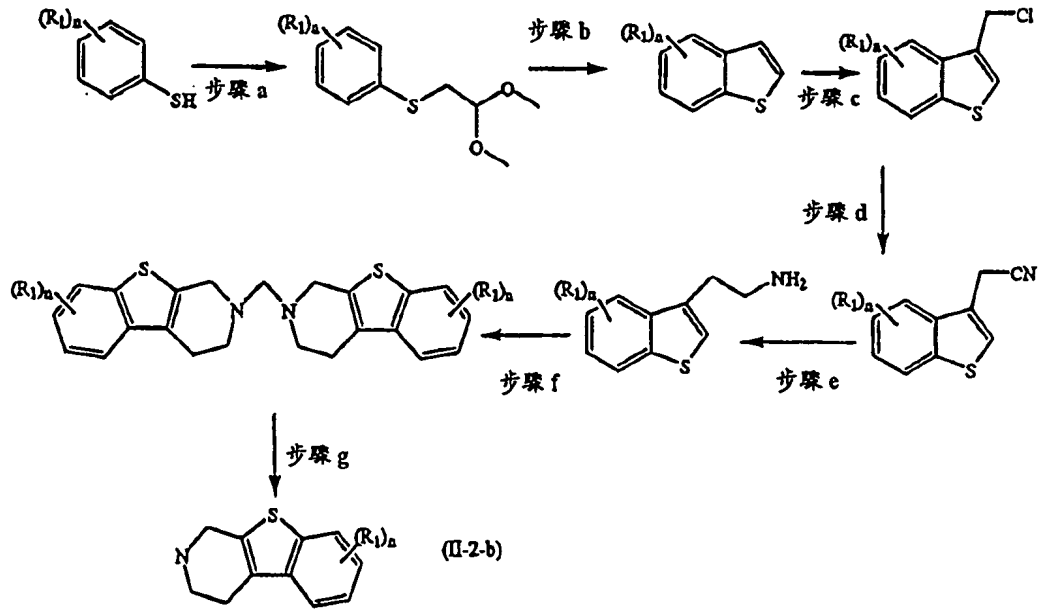
式(II-2)中间体，其中 X 是-O-，该中间体用式(II-2-a)表示，可根据 Synth. Comm., 1995, p3883-3900 和 J. Chem. Soc., 1965, p4939-4953 以及采用本领域已知的方法制备. 通法由方案 4 表示.

方案4



式(II-2)中间体，其中X是-S-，该中间体用式(II-2-b)表示，可根据J. Med. Chem.，1992，35(7)，p1176-1182以及采用本领域已知的方法制备．通法由方案5表示．

方案5



本发明中的某些式(I)化合物及某些中间体含有至少一个不对称

碳原子．可采用本领域熟知的方法获得该化合物和中间体的纯立体化学异构体形式．例如，可通过物理方法，如选择性结晶或层析技术，例如逆流分配法、液相色谱法等，分离非对映异构体．从外消旋混合物中得到对映体，可通过先将该外消旋混合物用适当拆分剂(如手性酸)转化为非对映体酸或化合物的混合物；然后通过如选择性结晶或层析技术(例如液相色谱法)等，物理分离该非对映体盐或化合物的混合物；最后将该分离的非对映体盐或化合物转化为对应的对映体．

还可用适当中间体和原料的纯立体化学异构体形式制备式(I)化合物的纯立体化学异构体形式，条件是该插入反应具有立体专一性．式(I)化合物的纯品及混合立体化学异构体形式都包括在本发明的范围之内．

式(I)化合物、其N-氧化物形式、药学上可接受的加成盐或其立体化学上的异构体形式可阻断中枢去甲肾上腺素能神经元上的突触前α_2-受体，因此可增加去甲肾上腺素释放．阻断该受体将抑制或缓解各种与中枢或周围神经系统中的去甲肾上腺素缺乏有关的症状．采用本发明化合物治疗的病症为抑郁症、认知障碍、Parkinson氏病、糖尿病、性功能障碍和阳痿以及眼内压升高．

尤其是，本发明化合物对α_2-肾上腺素受体和多巴胺受体结合亲和力之间，显示出很大的差异，特别是在α_{2A}-肾上腺素受体和多巴胺D_2受体之间．这种大的差异可降低锥体外副作用(EPS)，该副作用由多巴胺受体阻断引起，并应在治疗抑郁症中避免．

阻断中枢神经系统中α_2-受体还能增加5-羟色胺的释放，它可增加抑郁症的治疗作用(Maura等，1992，Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol.，345：410-416)．

阻断α_2-受体还可增加细胞外DOPAC(3,4-二氢-苯乙酸)，DOPAC是多巴胺和去甲肾上腺素的代谢物．

由于该主题化合物可用于治疗与中枢神经系统中的去甲肾上腺

素缺乏有关的疾病，尤其是抑郁症和 Parkinson 氏病，所以本发明提供治疗患有这些疾病(尤其是抑郁症和 Parkinson 氏病)的温血动物的方法，该方法包括系统给予治疗有效量的式(I)化合物或其药学上可接受的加成盐。

由于已知 α_2-拮抗剂可促进乙酰胆碱的释放(Tellez 等，1997，J. Neurochem. 68: 778-785)，所以本发明化合物还可用于治疗 Alzheimer 氏病和痴呆症。

一般每日有效治疗量预计为每 kg 体重约 0.01-4 mg.

因此，本发明还涉及用作药物的以上定义的式(I)化合物。另外，本发明还涉及采用式(I)化合物制备用于治疗抑郁症或 Parkinson 氏病的药物。

可采用体内及体外受体信号传导和受体结合研究来评估本发明化合物的 α_2-肾上腺素受体的拮抗作用。采用静脉注射赛拉嗪后观察到大鼠翻正反射丧失的恢复和利血平诱发的振颤抑制作用可作为体内中枢 α_2-肾上腺素受体阻断的指标。

本发明化合物还具有快速渗入中枢神经系统的能力。

为进行服用，可将该主题化合物制成各种药用组合物，该组合物含有药学上可接受的载体以及作为活性组分的、治疗有效量的式(I)化合物。为制备本发明药用组合物，可将有效量的、作为活性组分的、加成盐或游离酸或碱形式的特定化合物与药学上可接受的载体完全混合，根据所要求给药制剂的形式不同，可采用各种形式的载体。这些药用组合物要求是适于优选口服、经皮或通过非肠道注射给药的单一剂量形式。例如，在制备口服剂型组合物中，口服液体制剂，如混悬剂、糖浆剂、酏剂和溶液剂，可采用任何常用的药用介质，如水、醇类、油类、醇类等；或者粉末剂、丸剂、胶囊剂和片剂可采用固体载体，如淀粉、糖、高岭土、润滑剂、粘合剂、崩解剂等。由于片剂和胶囊剂易于服用，所以它们代表最便利的口服单位剂量形式，其中显然采用的是固体药用载体。对于非肠道组合

物，载体通常包括至少大部分的无菌水，虽然还包括其它组分，如帮助溶解的组分．例如，制备注射溶液，其中载体包括盐水溶液、葡萄糖溶液或盐水和葡萄糖溶液的混合物．可将含有式(I)化合物的注射溶液制成延长作用的油溶液．为此目的的适当油为，如，花生油、芝麻油、棉籽油、玉米油、大豆油、合成的长链脂肪酸甘油酯以及这些油的混合物及其其它油类．还可制备注射用混悬液，其中可采用适当的液体载体、悬浮剂等．在适于经皮给药的组合物中，载体任选包括渗透增强剂和/或适当的润湿剂，任选与适当的任何小比例的天然添加剂结合，该添加剂对皮肤不引起任何明显的损伤作用．该添加剂可促进对皮肤的给药和/或可帮助制备所要求的组合物．这些组合物可以以任何途径给药，如以透皮贴剂、定点制剂(spot-on)或软膏剂形式给药．由于比对应的游离碱或酸的形式，(I)的加成盐可增加水溶性，所以显然更适于用(I)的加成盐制备水溶性组合物．

特别优选将以上所提的药用组合物制成易于给药且剂量均匀的单位剂量形式．本发明说明书及权利要求书中所用的单位剂量形式是指单一剂量的适当物理分散单位，每单位含有预定量的、计算可产生所要求治疗作用的活性组分，以及所需的药用载体．这些剂量单位形式的实例为片剂(包括刻痕片(scored)或包衣片)、胶囊剂、丸剂、粉末包装剂、干胶片、注射液或混悬剂、茶匙容量剂、汤匙容量剂等独立的多剂量．

用以下实施例说明本发明．

实验部分

A. 中间体的制备

实施例 A1

在20℃下，将*O*-苯羟胺盐酸盐(1:1)(0.625mol)和4,4-哌啶二醇盐酸盐(1:1)(0.682mol)的2-丙醇(615ml)混合物搅拌．在20℃下，滴加入HCl(353ml)．将反应混合物温和加热至回流温度．将反应混合物

搅拌并回流 3 小时，然后冷却至室温．过滤沉淀，用二异丙基醚洗涤，干燥.将该部分用水(1600ml)结晶．搅拌下，结晶出所要求的化合物．过滤沉淀，用 2-丙醇和二异丙基醚洗涤，干燥，生成 84g (64%)的 1,2,3,4-四氢苯并-呋喃并[3,2-c]吡啶盐酸盐(1:1)(中间体 1)．

实施例 A2

a) 在 N_2 下反应．将 60% NaH(0.17mol)在四氢呋喃(350ml)中搅拌．用大约 20 分钟，滴加(氰基甲基)磷酸二乙酯(0.17mol)的四氢呋喃(150ml)溶液(放热，温度升至 30℃)．室温下，将混合物搅拌 20 分钟，然后冷却至 0℃．在 0℃下，用 30 分钟，滴加 5-甲基-3(2H)-苯并呋喃酮(0.15mol)的四氢呋喃(350ml)溶液．室温下，将反应混合物搅拌过夜，然后倒入水(1500ml)中，搅拌．将混合物用乙醚、二异丙基醚(2x)洗涤，过滤，蒸发溶剂．残留物经硅胶柱层析(洗脱：CH_2Cl_2/己烷 50/50)纯化．收集要求的部分，蒸发溶剂，生成 21.2g (82%)的 5-甲基-3-苯并呋喃乙腈(中间体 2)．

b) 用 Raney 镍(3g)作为催化剂，将中间体(2)(0.12mol)的 NH_3/CH_3OH(400ml)混合物氢化．吸收 H_2(2 当量)后，滤除催化剂，蒸发滤液．残留物经玻璃滤器上的硅胶纯化(洗脱：$CH_2Cl_2/(CH_3OH/NH_3)$，98/2 至 96/4)．收集所要求的部分，蒸发溶剂．将残留物(± 2.1g)溶于 2-丙醇(500ml)中，用 HCl/2-丙醇，将其转化为盐酸盐(1:1)．将该混合物在室温下搅拌．蒸发溶剂．将残留物在二异丙基醚中搅拌，过滤，干燥，得到 24.4g (96%)的 5-甲基-3-苯并呋喃乙胺盐酸盐(1:1)(中间体 3)．

c) 在 100℃下，将中间体(3)(0.0024mol)的水(2ml)、乙酸(2ml)和 37%甲醛(2ml)混合物搅拌 1 小时．将混合物冷却，倒入 1M NaOH (50ml)中．过滤沉淀，用水洗涤，然后溶于 1N HCl(100ml)中．在温水浴(80℃)上，将混合物搅拌 15 分钟．蒸发溶剂．加入 2-丙醇．蒸发溶剂．将残留物在沸腾的 2-丙醇中搅拌，然后在搅拌下冷却至室温．过滤

沉淀，干燥，生成 0.40g 的 1,2,3,4-四氢-6-甲基苯并呋喃并[2,3-c]吡啶一盐酸盐单水合物(中间体 4).

实施例 A3

a) 在-30℃搅拌下，将丁基锂(0.27mol 的 2.5M 溶液)滴加到 6-甲氧基苯并[b]噻吩[根据 J.Med.Chem.1989，32(12)，2548-2554 中说明的类似方法制备](0.25mol)的四氢呋喃(1000ml)中．在-30℃下，将该混合物搅拌 10 分钟．在-30℃下，滴加环氧乙烷(0.38mol 的 100ml 四氢呋喃溶液)．将混合物温热至室温，搅拌 3 小时．将混合物用稀 HCl 溶液酸化．蒸发溶剂．将残留物用水稀释，将混合物用 CH_2Cl_2 提取．干燥分离的游离层，过滤，蒸发溶剂．将残留物在己烷中搅拌，过滤，干燥，生成 41.3g 的 6-甲氧基苯并[b]噻吩-2-乙醇(中间体 5).

b) 在 0℃搅拌下，将甲磺酰氯(0.21mol)加入到中间体 5(0.19mol)和三乙胺(0.21mol)的 CH_2Cl_2 (1000ml)混合物中．室温下，将反应混合物搅拌 4 小时，然后倒入水中．将分离的有机层干燥，过滤，蒸发溶剂．将残留物在二异丙基醚中研磨，过滤，干燥，得到 50.5g(94%)的 6-甲氧基苯并[b]噻吩-2-乙醇甲磺酸酯(中间体 6).

c) 将中间体 6(0.18mol)和 NaI(0.45mol)的 2-丙酮(1000ml)混合物搅拌并回流 9 小时，然后冷却至室温，蒸发溶剂．将残留物用水洗涤，用 CH_2Cl_2 提取．将分离的有机层干燥，过滤，蒸发溶剂，得到 57g 的 2-(2-碘乙基)-6-甲氧基苯并[b]噻吩(中间体 7).

d) 将中间体 7(0.18mol)分次加入到 1,3,5,7-四氮杂三环[5.1.1.13,5]癸烷(0.45mol)的 CH_2Cl_2 (600ml)混合物中．将反应混合物搅拌并回流过夜，然后冷却至室温．过滤沉淀，干燥，得到 54.2g 的 1-[2-(6-甲氧基苯并[b]噻吩-2-基)乙基]-1,3,5,7-四氮杂三环[5.1.1.1.5,7]癸烷镒(decanium)碘化物(中间体 8).

e) 室温下，将中间体 8(0.12mol)和 HCl(0.50mol)的乙醇(171ml)混合物搅拌 2 日．再加入另外的 HCl(10ml)和乙醇(40ml)，将反应混

合物搅拌并回流 1 小时，然后冷却至室温．蒸发溶剂．将残留物在 2-丙醇中搅拌，然后过滤．将该固体干燥，用 20% NaOH，将该残留物再转化为游离碱．将分离的有机层干燥，过滤，蒸发溶剂．将该残留物溶于 2-丙醇中，再用 HCl/2-丙醇转化为盐酸盐(1:1)．过滤沉淀，干燥，得到 13.1(50%)g 的 1,2,3,4-四氢-7-甲氧基-[1]苯并噻吩并[3,2-c]吡啶(中间体 9)。

类似地，制备 1,2,3,4-四氢-8-甲基-[1]苯并噻吩并[3,2-c]吡啶盐酸盐(中间体 10)

实施例 A4

a) 在-10℃下，搅拌甲醛(37%; 31g)和 $ZnCl_2$(10g)的乙酸乙酯(90ml)和 HCl(12N; 190ml)的混合物．向该混合物中通入 HCl(气体)直至饱和(-10℃下)．在<0℃下，滴加 5-氟苯并[b]噻吩(0.35mol)．室温下，将反应混合物搅拌过夜．加入甲苯(200ml)，将混合物剧烈搅拌．分离有机层，用 $NaHCO_3$ 水溶液和水洗涤，干燥，过滤，蒸发溶剂．将残留物在己烷中研磨，过滤，干燥，得到 58g(82.6%)的 3-(氯甲基)-5-氟苯并[b]噻吩(中间体 11)．

b) 在 30℃下，将 NaCN(0.33mol)和二苯并-18-冠醚(0.050g)的二甲亚砜(110ml)混合物搅拌．慢慢加入中间体 11(0.29mol)．将混合物冷却至室温．然后，将反应混合物在冰-水中搅拌．过滤沉淀，用水洗涤，然后溶于 CH_2Cl_2 中．将有机溶液干燥，过滤，蒸发溶剂，得到 5-氟苯并[b]噻吩-3-乙腈(中间体 12)．

c) 在 14℃下，在噻吩溶液(10ml)存在下，用 Raney 镍(5g)作为催化剂，将中间体 12(0.29mol)的 NH_3 和 CH_3OH(700ml)混合物中的混合物氢化．吸收 H_2(2 当量)后，经 dicalite 滤除催化剂，蒸发滤液．残留物经硅胶柱层析纯化(洗脱: CH_2Cl_2/(CH_3OH/ NH_3)，96/4)．收集所要求的部分，蒸发溶剂．将残留物溶于二异丙基醚中，用 HCl/2-丙醇，将其转化为盐酸盐(1:1)．过滤沉淀，用二异丙基醚洗涤，干燥，

得到 48.5g 的 5-氟苯并[b]噻吩-3-乙胺盐酸盐(中间体 13).

d) 将中间体 13(0.21mol)的水(190ml)、乙酸(190ml)和甲醛(37%, 190ml)混合物搅拌并回流 1 小时. 将混合物冷却至室温, 搅拌下, 倒入 NaOH (4M; 1200ml)中. 过滤沉淀, 在 CH_3CN 下研磨, 过滤, 用二异丙基醚洗涤, 干燥, 生成 21g 的 1,1'-亚甲基二[6-氟-1,2,3,4-四氢-[1]苯并噻吩并[2,3-c]吡啶(中间体 14).

e) 将中间体 14(0.049mol)的水(1700ml)和盐酸(12N; 285ml)混合物搅拌并回流 1 小时, 过滤沉淀, 用 CH_3CN 和二异丙基醚洗涤, 干燥, 生成 17.7g 的 6-氟-1,2,3,4-四氢-[1]苯并噻吩并[2,3-c]吡啶盐酸盐(中间体 15).

实施例 A5

在 0℃下, 将 $AlCl_3$(32g)的甲氧基苯(250ml)混合物搅拌. 在 0℃下, 滴加 5-氟-戊酰氯(0.24mol). 在 0-5℃下, 将反应混合物搅拌 3 小时, 然后升至 15℃. 将混合物倒入冰水(400g)和 HCl 12N(100ml)中, 用 CH_2Cl_2 提取. 分离有机层, 干燥, 经 dicalite 过滤, 蒸发溶剂. 将残留物在石油醚和二异丙基醚中搅拌, 分离得到的油状物, 得到 50.4g 的 6-氟-1-(4-甲氧基苯基)-1-己酮(中间体 16).

实施例 A6

a) 在 N_2 下反应. 将 BF_3 的乙醚溶液(215ml)冷却至 0℃. 加入 3-氟苯酚(0.25mol). 加入 6-氟-己酰氯(0.51mol), 在 0℃, 将得到的反应混合物搅拌 15 分钟, 然后温热至室温. 然后在 130℃下, 将反应混合物搅拌过夜. 将混合物冷却至室温. 冷却下加入水. 将混合物用二异丙基醚提取 2 次. 将分离的有机层干燥, 过滤, 蒸发溶剂. 残留物经硅胶柱层析(洗脱: CH_2Cl_2/己烷 50/50), 再经 HPLC(洗脱: CH_2Cl_2/己烷 50/50)纯化. 收集要求的部分, 蒸发溶剂, 得到 52.2g 的 6-氟-1-(4-氟-2-羟基苯基)-1-己酮(中间体 17).

b) 室温下，将中间体 17(0.21mol)和盐酸羟胺(0.25mol)的吡啶(100ml)混合物搅拌 2 日，然后倒入 1N HCl(450ml)中．将该混合物搅拌 10 分钟，然后用乙酸乙酯提取(2x)．将分离的有机层干燥，过滤，蒸发溶剂．残留物经硅胶柱层析纯化(洗脱: CH_2Cl_2/CH_3OH，99/1)．收集所要求的部分，蒸发溶剂，得到 22g 的 6-氯-1-(4-氟-2-羟基苯基)-1-己酮，肟(中间体 18)．

c) 将中间体 18(0.017mol)的四氢呋喃(50ml)溶液温热至 60℃．滴加 1,1'-羰基二-1H-咪唑(0.035mol)的四氢呋喃(200ml)溶液，将得到的反应混合物搅拌并回流 2 小时．将反应混合物冷却至室温，蒸发溶剂．将残留物用水洗涤，然后用 HCl 酸化．将该混合物用 CH_2Cl_2 提取．将分离的有机层干燥，过滤，蒸发溶剂．残留物经硅胶柱层析纯化(洗脱: 100%CH_2Cl_2)．收集所要求的部分，蒸发溶剂，得到 3-(5-氯戊基)-6-氟-1,2-苯并异噁唑(中间体 19)．

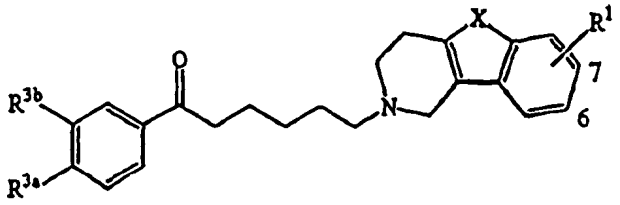
B. 式(I)化合物的制备

实施例 B1

将 6-氯-1-(4-氟苯基)-1-己酮(0.018mol)、中间体 1 (0.015mol)、Na_2CO_3(4g)和碘化钾(催化量)的甲基异丁基酮(200ml)混合物搅拌并回流过夜，然后冷却至室温．蒸发溶剂．将残留物用水洗涤，将该混合物用 CH_2Cl_2 提取．分离有机层，干燥，过滤，蒸发溶剂．残留物经硅胶柱层析纯化(洗脱: CH_2Cl_2/CH_3OH，99/5)．收集提纯的部分，蒸发溶剂．将残留物转化成(E)-2-丁烯二酸盐(1:1)．过滤沉淀，干燥，得到 5.1g 的 1-(4-氟苯基)-6-(1,2,3,4-四氢苯并呋喃并[3,2-c]吡啶-2-基)-1-己酮(E)-2-丁烯二酸盐(1:1)(71%)．

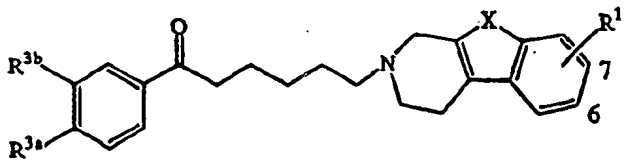
表 1、2 和 3 列出与实施例 B1 类似方法制备的式(I)化合物．

表1



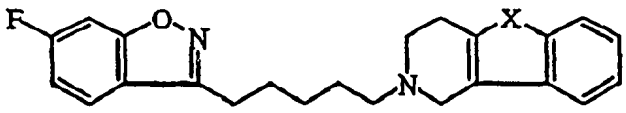
化合物编号	R^1	X	R^{3a}	R^{3b}	物理数据
1	H	NH	F	H	(E)-2-丁烯二酸盐(2:1); mp.190℃
2	H	O	F	H	(E)-2-丁烯二酸盐(1:1)
3	H	S	F	H	(E)-2-丁烯二酸盐(1:1)
4	7-Cl	NH	F	H	mp.130℃
5	7-Cl	NH	CH_3	H	mp.135℃
6	7-Cl	NH	OCH_3	OCH_3	(E)-2-丁烯二酸盐(2:1)
7	7-Cl	NH	OCH_3	H	(E)-2-丁烯二酸盐(2:1)
8	7-Cl	NH	Br	H	(E)-2-丁烯二酸盐(1:1); mp.230℃
9	7-Cl	NH	Cl	H	mp.154℃
10	6-Cl	S	F	H	盐酸盐(1:1)
11	7-OCH_3	S	F	H	(E)-2-丁烯二酸盐(2:1)
12	7-Cl	NH	H	H	(E)-2-丁烯二酸盐(2:1); mp.226℃
13	6-CH_3	S	F	H	(E)-2-丁烯二酸盐(1:1)
14	6-F	S	F	H	(E)-2-丁烯二酸盐(2:1)
24	H	O	Cl	H	
25	H	O	OCH_3	OCH_3	(E)-2-丁烯二酸盐(1:1)
26	H	O	OCH_3	H	(E)-2-丁烯二酸盐(1:1)
27	H	N-C_4H_9	F	H	盐酸盐(1:1)

表2



化合物编号	R^1	X	R^{3a}	R^{3b}	物理数据
15	H	O	F	H	盐酸盐(1:1)
16	H	S	F	H	盐酸盐(1:1); mp.100℃
17	H	NH	F	H	-
18	H	S	CH_3	H	mp.75℃
19	H	S	H	H	mp.78℃
20	6-CH_3	O	F	H	盐酸盐(1:1)
21	6-Cl	S	F	H	盐酸盐(1:1)
22	7-F	S	F	H	(E)-2-丁烯二酸盐(1:1)
23	7-OCH_3	O	F	H	盐酸盐(1:1)
28	H	NH	F	H	反式
29	H	O	OCH_3	OCH_3	(E)-2-丁烯二酸盐(1:1)
30	H	O	Cl	H	
31	H	O	OCH_3	H	(E)-2-丁烯二酸盐(2:1)
32	7-Cl	O	F	H	
33	H	S	Cl	H	
34	H	S	OCH_3	H	

表3



化合物编号	X	物理数据
35	S	(E)-2-丁烯二酸盐(2:1)
36	O	(E)-2-丁烯二酸盐(1:1)
37	NH	(E)-2-丁烯二酸盐(2:1)

C. 药理实施例

实施例 C.1: 体外α_2受体结合亲和力

采用体外放射性配体结合实验测定式(I)化合物与α_2受体的相互作用。

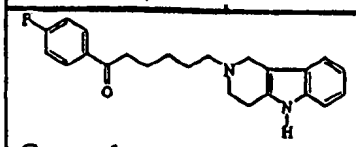
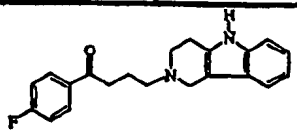
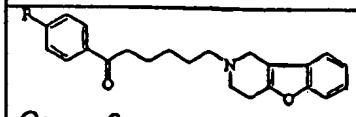
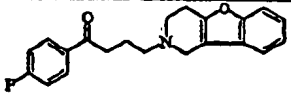
一般地，将低浓度的对特定受体具有高结合亲和力的放射性配体与浓缩了特定受体的组织试液样品、或者与表达克隆人体受体的细胞样品的缓冲介质一起孵育．在孵育期间，放射性配体与受体结合．当达到结合平衡后，可从非结合的放射性活性中分离出结合放射性活性的受体，计算结合活性的受体．采用竞争性结合实验测定试验化合物与受体的相互作用．向含有受体试样和放射性配体的孵育混合物中加入不同浓度的试验化合物．试验化合物对放射性配体的结合的抑制与其结合亲和力和其浓度成正比．

用于α_{2A}受体、α_{2B}受体和α_{2C}受体结合的放射性配体是^{3}H-萝芙素，所用的受体试样为表达克隆α_{2A}受体、α_{2B}受体和α_{2C}受体的中国仓鼠卵巢(CHO)细胞．

以上实验部分所列举的化合物对各自三种受体的IC_{50}值(抑制50%受体时的浓度)在10^{-6}M至10^{-10}M之间．

实施例 C.2: 对α_{2a}和多巴胺D_2受体结合亲和力的解离(dissociation)

如上所提，多巴胺D_2拮抗作用可增加EPS的危险. 因此，α_{2a}和多巴胺D_2之间的解离越大越好. 下表栏头“分离”表示的是α_{2a}受体和D_2受体的IC_{50}值(M). “比率”是指D_2/α_{2a}，它表示该两受体之间的解离度.

本化合物	解离	文献化合物	解离
 Comp. 1	α_{2a}: 5.0×10^{-9} D_2: 4.0×10^{-7} 比率: 79	 Chem. Pharm. Bull 1979, 27(8), 1922-6	α_{2a}: 4.1×10^{-8} D_2: 1.0×10^{-7} 比率: 2.5
 Comp. 2	α_{2a}: 2.6×10^{-10} D_2: 5.0×10^{-7} 比率: 1950	 Khim.-Farm Zh. 1975, 9(1), 7-9	α_{2a}: 2.1×10^{-9} D_2: 2.1×10^{-7} 比率: 102

D. 组合物实施例

所有这些实施例中所用的“活性组分”(A.I.)均指式(I)化合物、其药学上可接受的加成盐或其立体化学异构体形式.

实施例 D.1: 胶囊

将20g A.I.、6g十二烷基硫酸钠、56g淀粉、56g乳糖、0.8g胶态二氧化硅和1.2g硬脂酸镁一起剧烈搅拌. 然后将得到的混合物填充于1000粒适当的硬明胶胶囊中，每粒含20mg的A.I..

实施例 D.2: 薄膜衣片

片芯制备

将100g A.I.、570g乳糖和200g淀粉充分混合，然后用5g十二烷基硫酸钠和10g聚乙烯吡咯烷酮的约200ml水溶液湿化. 将该湿粉末混合物过筛，干燥，再过筛. 然后加入100g微晶纤维素和15g氢化植物油. 充分混合，压片，得到1000片，每片含10mg该活性

组分.

包衣

向10g甲基纤维素的75ml变性乙醇溶液中，加入5g乙基纤维素的150ml二氯甲烷溶液．然后加入75ml二氯甲烷和2.5ml 1,2,3-丙三醇．将10g聚乙二醇融化，溶于75ml二氯甲烷中．将后者溶液加入到前者溶液中，然后加入2.5g硬脂酸镁、5g聚乙烯吡咯烷酮和30ml浓缩的着色混悬液，将全部物质均化．采用包衣机，将片芯用如此得到的混合物包衣.