

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl⁷

[12] 发明专利说明书

C07D307/79

C07D319/18

C07D321/10 C07D405/04

C07D409/12 C07D409/14

A61K 31/495 A61K 31/44

[21] ZL 专利号 96107770.0

[45] 授权公告日 2001 年 4 月 11 日

[11] 授权公告号 CN 1064356C

[22] 申请日 1996.5.30 [24] 颁证日 2000.12.22

[21] 申请号 96107770.0

[30] 优先权

[32]1995.5.31 [33]FR [31]9506436

[73] 专利权人 阿迪尔公司

地址 法国库伯瓦

[72] 发明人 J·L·皮格林 A·德辛格斯

B·高美特 M·米兰

A·纽曼 - 唐科瑞蒂 A·格博特

[56] 参考文献

CN1102649A 1995.5.17 C07D405/06

US5194437 1993.3.16 A61K31/495

US5242925 1993.9.7 A61K31/495

US5464834 1995.1.17 A61K31/495

审查员 彭见旭

[74] 专利代理机构 中国国际贸易促进委员会专利商标事
务所

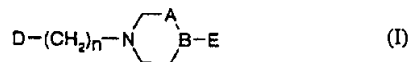
代理人 王 杰

权利要求书 4 页 说明书 36 页 附图页数 0 页

[54] 发明名称 新哌嗪、哌啶与 1,2,5,6 - 四氢吡啶化合物,其制法及其药物组合物

[57] 摘要

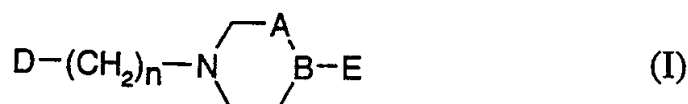
式 I 所示化合物、其外消旋混合物或外消旋物及旋光异构体或对映体及其与药物可接受的酸形成的盐。



ISSN 1008-4274

权 利 要 求 书

1. 式 I 所示化合物、其外消旋体及对映体或其与药物可接受的酸形成的盐

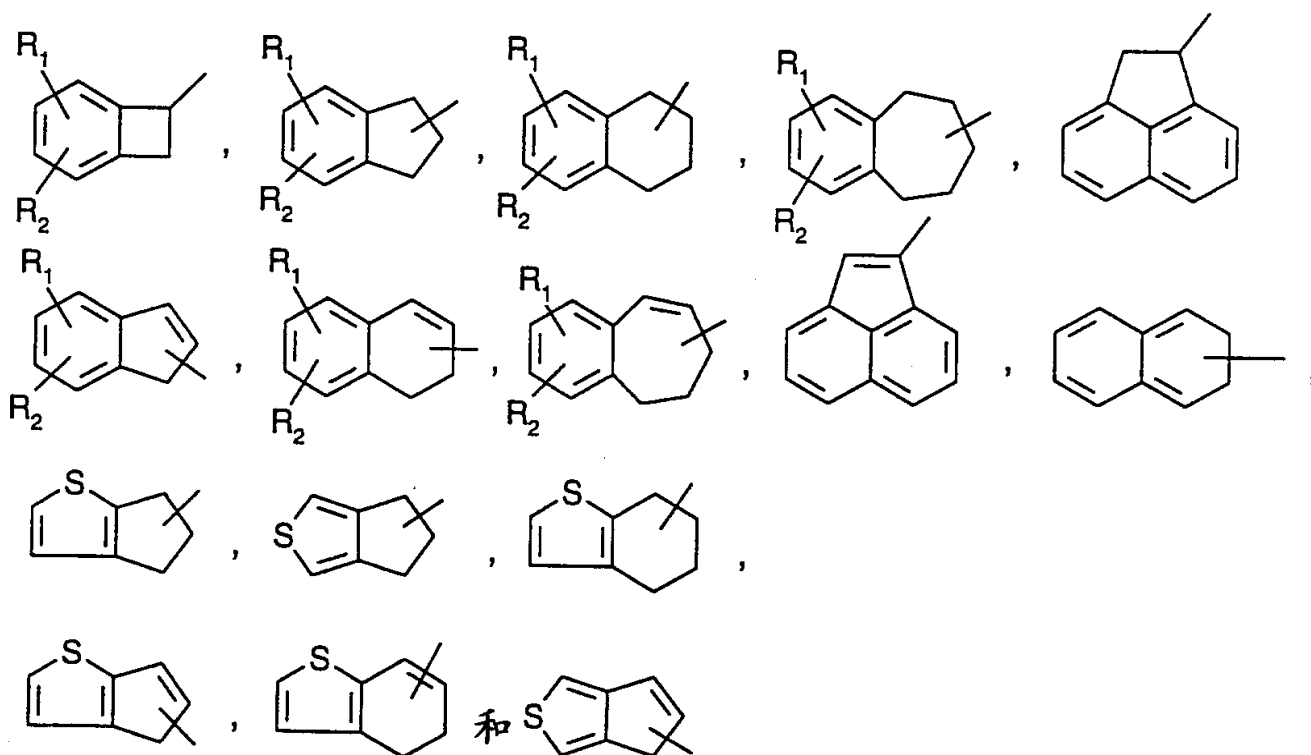


式中

A - B 代表 $CH_2 - CH$ 、 $CH = C$ 或 $CH_2 - N$ ，

n 代表 0 或 1~6 整数，

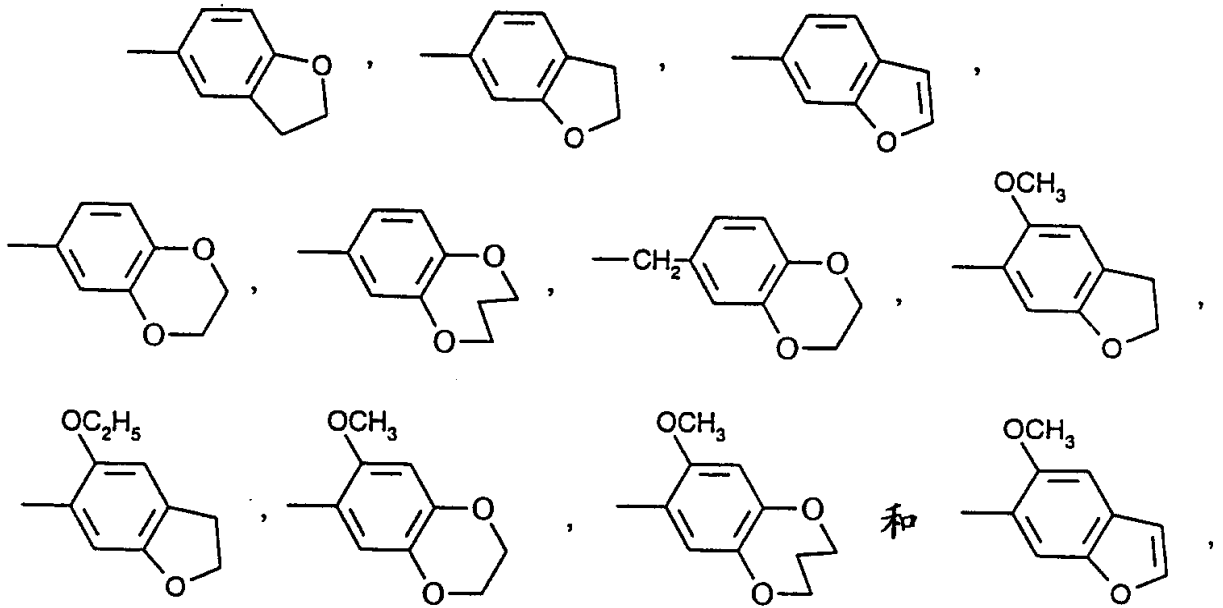
D 代表下列双环体系之一：



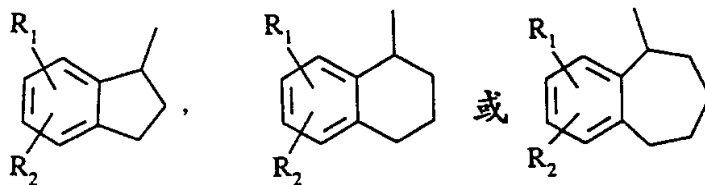
式中：

R_1 与 R_2 相同或不同，分别代表氢或卤原子、 C_{1-5} 直链或支链烷基或烷氧基或羟基；

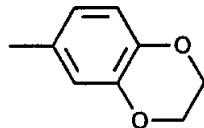
E 代表下列杂环之一:



条件是当 D 代表下式所示基团时



E 不得代表:



2. 按照权利要求 1 的化合物, 该化合物是 1-〔2-(苯并环丁烷-1-基)乙基]-4-(2,3-二氢-5-甲氧基苯并呋喃-6-基)哌嗪或其富马酸盐。

3. 按照权利要求 1 的化合物, 该化合物是 4-(2,3-二氢苯并-1,4-二氧杂环己二烯-6-基)-1-(2,3-二氢化茚-2-基甲基)哌嗪或其二盐酸盐。

4. 按照权利要求 1 的化合物, 该化合物是 1-(2,3-二氢化茚-2-基甲基)-4-(2,3-二氢-5-甲氧基苯并呋喃-6-

-基)哌嗪或其盐酸盐。

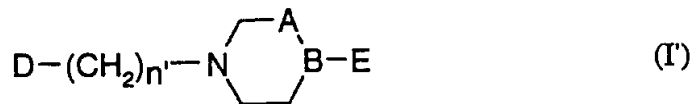
5. 按照权利要求 1 的化合物, 该化合物是 4-(2, 3-二氢苯并-1, 4-二氧杂环己二烯-6-基)-1-(1, 2, 3, 4-四氢萘-2-基甲基)哌嗪。

6. 按照权利要求 1 的化合物, 该化合物是 4-(2, 3-二氢苯并咪唑-5-基)-1-(2, 3-二氢化茚-2-基甲基)哌嗪。

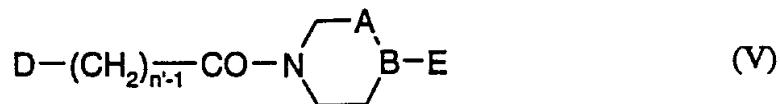
7. 权利要求 1 的化合物的制备方法, 其特征在于其中 A-B 和 E 如权利要求 1 定义的化合物 II 与其中 n 与 D 如权利要求 1 限定而 X 代表卤原子或甲磺酸基或甲苯磺酸基的式 $D-(CH_2)_n-X$ (III) 所示化合物缩合。



8. 权利要求 1 的更确切地与式 I' 对应的化合物的制备方法:



式中 A-B、D 和 E 如权利要求 1 定义, n' 代表整数 1~6, 其特征在于权利要求 7 限定的化合物 II 与其中 D 与 n' 如上限定的化合物 $D-(CH_2)_{n'-1}-CO_2H$ (IV) 缩合, 如此得到的酰胺 V 被还原



式中 A-B、D、E 和 n' 如上定义。

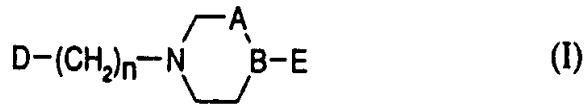
9. 作为 D₄ 受体配体的药物组合物, 含有作为活性组分的权利要求 1~6 中任一项的化合物以及一种或多种药物赋形剂。

10. 权利要求 1~6 中任一项的化合物在制备用于治疗与多巴胺能系统机能失调有关的疾病的药物方面的用途。

说明书

新哌嗪、哌啶与 1, 2, 5, 6 - 四氢吡啶化合物, 其制法及其药物组合物

本发明涉及新型哌嗪、哌啶与 1, 2, 5, 6 - 四氢吡啶化合物, 其制备方法与含有这些化合物的药物组合物。更具体地, 本发明涉及式 I 所示化合物:

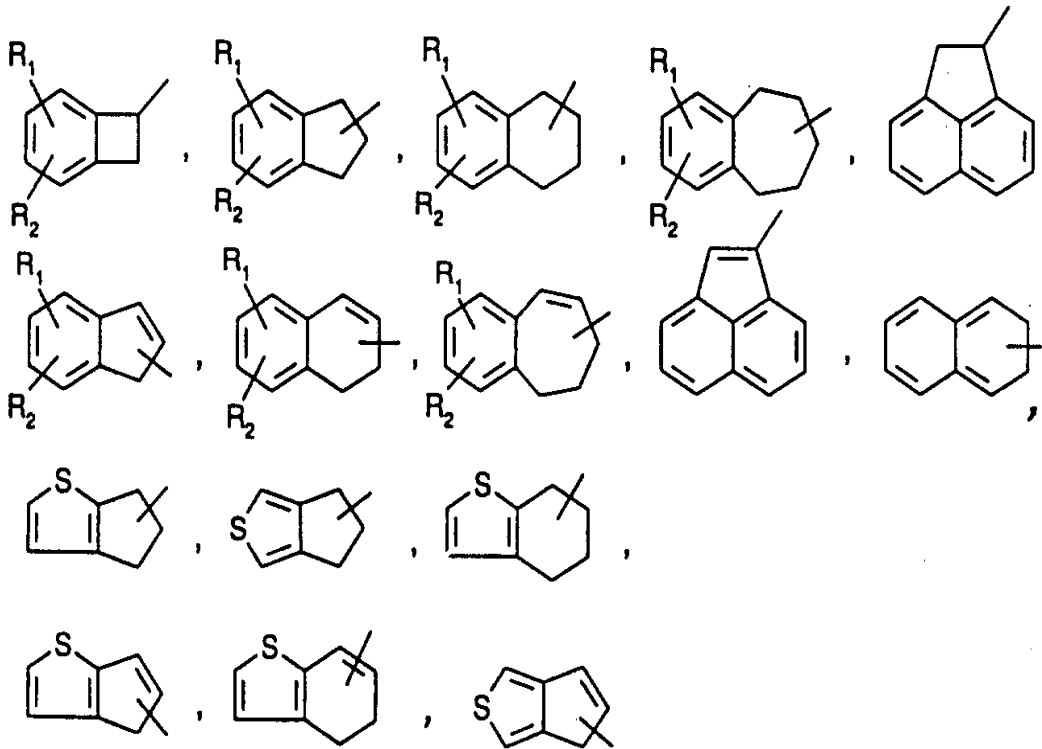


式中

A - B 代表 $CH_2 - CH$ 、 $CH = C$ 或 $CH_2 - N$,

n 代表 0 或 1 - 6 整数,

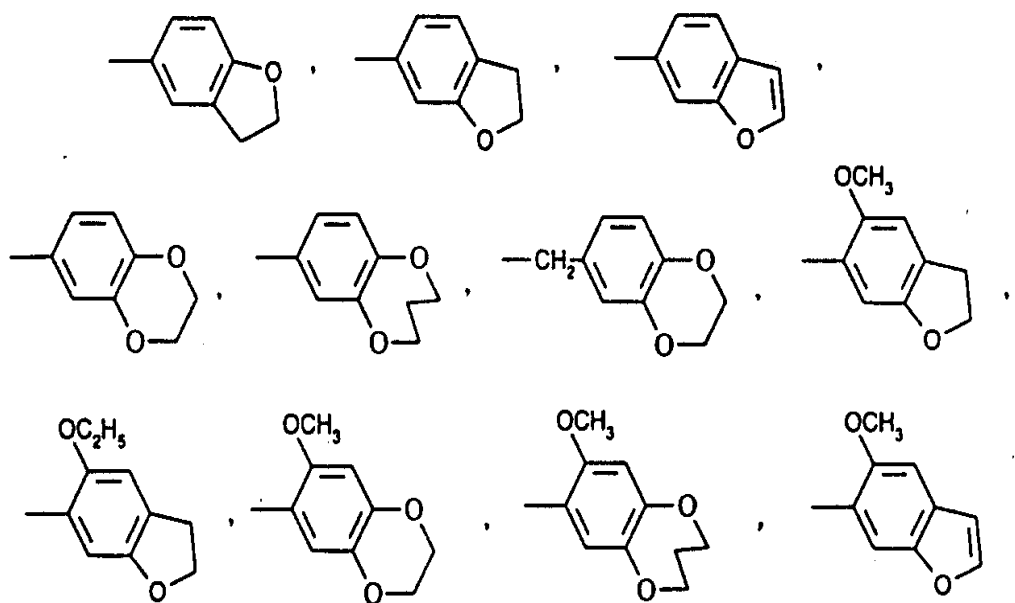
D 代表下列双环体系之一:



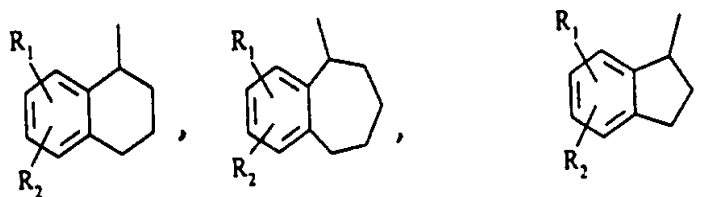
式中:

R_1 与 R_2 可以相同或不同, 分别代表氢或卤原子、 C_1-5 直链或支链烷基或烷氧基或羟基;

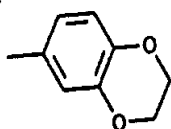
E 代表下列杂环之一:



条件是当 D 代表下式所示基团时:



E 不得代表:



不对称碳原子的存在意味着本发明化合物的分子以同样属于本

发明范围的外消旋混合物或外消旋物以及旋光异构体或对映体的形式存在。此外，本发明化合物可以与药物可接受的酸形成同样被包括在本发明中的无机或有机酸盐。

许多中枢神经系统疾病均与多巴胺能系统有关，这些疾病与该系统的机能亢进如精神分裂症或机能减退如帕金森氏病相联系。抑郁、冲动失常与记忆失常同样属于能够表明多巴胺在其病因学中所起的作用的疾病。迄今为止，人们借助 D₂ 多巴胺能阻抑剂（用于与机能亢进相关的失常）与 D₂ 多巴胺能活化剂（用于与机能减退相关的疾病）治疗这类疾病。然而，采用作为 D₂ 多巴胺能受体阻抑剂的传统的神经抑制剂会产生许多副作用：迟发性运动障碍、恶性神经抑制综合症、血催乳激素过多和经闭。此外，D₂ 多巴胺能受体刺激物会导致恶心与晕车以及心血管副效应。近来，在已知的 D₁ 和 D₂ 受体以外，又发现了其它三种多巴胺能受体：D₃（P. Sokoloff 等人，Nature, 1990, 347, 147），D₄（Van Tol 等人，Nature, 1991, 350, 610）和 D₅（Sunhara 等人，Nature, 1991, 350, 614）。更特别地讲，本发明涉及对于其它多巴胺能受体、尤其是 D₂ 受体具有高选择性的 D₄ 受体拮抗剂或激动剂配体，由于在垂体与基底神经节结构中相对地缺乏 D₄ 受体，它们在不产生 D₂ 配体的已知副作用的同时使这些产物具备有价值的治疗特性。

同样应当提及的是，皮层多巴胺能传递的增加在精神分裂症的缺陷综合症治疗过程中起着关键作用。

与本发明最相关的先有技术涉及 1 - (2, 3 - 二氢 - 1, 4 - 苯二氧杂环己二烯 - 6 - 基) - 哌嗪化合物，参见 US 5242 925 (5 - 羟色胺拮抗物/激动剂)，EP 0300908 (抗心律失常药)。

EP0072960 与 EP 0072961 (抗过敏药)。这些专利即未包括也未提及构成本发明主题的化合物，因而不可能影响本发明的专利性。

因此，本发明化合物不同于先有技术化合物之处不仅在于其化学结构而且还在于其药理和治疗活性。其活性如下所示：

体外

通过克隆的人体 D₂ 与 D₄ 受体结合试验表征

体内

a) 使用药理模型：

- 在下列结构中合成多巴胺：前额皮质（中皮层路径）、依附核（nucleus accumbens）与嗅结节（中缘路径）、纹状体（黑纹状体路径）。功能性多巴胺拮抗剂能导致这些结构中合成的多巴胺增多。

- 在上述结构中进行透析研究，其间本发明的产物被表征为对于多巴胺能、去甲肾上腺素能或 5-羟色胺能活性所产生的功效的函数。与依附核和纹状体相比，额皮质中多巴胺释放量有选择地增加可以预测抗抑郁、抗精神病与治疗记忆错误的效果。

上述活性已被证实。

b) 采用治疗模型：

尤其是进行下列试验：

- 抑制由于小鼠体内的阿朴吗啡引发的直立状态（抗精神病特性）。

- 抑制被隔离小鼠的进攻性（抗冲动与抗焦虑特性）。

另外，尤其通过在大鼠体内进行的僵住症引发试验中缺乏活性这一事实可以说明不存在副作用。

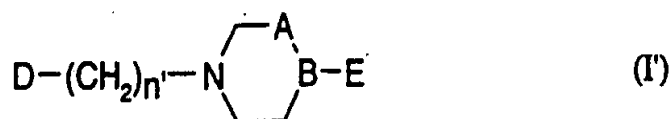
因此，在其作为 D₄ 受体的选择性配体的活性方面，本发明产物可被用于防止与多巴胺能系统失调有关的疾病。更具体地，要求保护的是与上述试验中的活性有关的它们在治疗冲动失常与记忆障碍过程作为抗精神病药与抗抑郁药的适用性以及作为抗焦虑药的适用性。

本发明还涉及化合物 I 的制备方法，该方法的特征在于其中 A - B 与 E 如上所述的化合物 II 与其中 n 与 D 如上限定而 X 代表卤原子或甲磺酸基或甲苯磺酸基的式 D - (CH₂)_n - X (III) 所示化合物缩合。

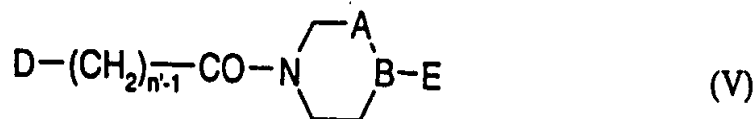


该缩合反应尤其适合在适宜的溶剂如甲乙酮、甲基异丁基酮、甲苯、二甲基甲酰胺或二甲基乙酰胺中在反应期间形成的酸接受体存在下于 20 - 150 °C 进行。举例来说，适用作接受体的有碱金属碳酸盐如碳酸钠或叔胺如三乙胺。

此外，其中 n 不等于 0 的化合物 I，也就是说，更确切地对应于式 I' 的其中 A - B、D 与 E 如上限定而 n' 为整数 1 - 6 的化合物同样可以按照其特征如下的上述方法的变通方式制备：



- 上述化合物 II 与其中 D 与 n' 如上限定的式 D - (CH₂)_{n'} - CO₂H (IV) 所示化合物缩合，如此得到的式 V 所示酰胺被还原



式中

A - B、D、E 与 n' 如上限定。

化合物 II 与 IV 的缩合反应尤其适合在适宜的溶剂如 CH_2Cl_2 中、在羰基二咪唑存在下进行。

酰胺 V 的还原反应有利地借助处在醚或四氢呋喃中的氢化铝锂或者借助处在四氢呋喃中的甲硼烷 - 甲硫醚或者处于甲苯中的烷氧基铝氢化钠如 Red Al[®] 来进行。

用于制备化合物 I' 的后一种方法同样被包括在本发明中。

此外，作为新型中间体产物的酰胺 V 构成本发明一部分。

如下面实施例所述，式 II、III 与 IV 所示的原料为已知化合物或者按照已知方法由公知化合物制备的产物。

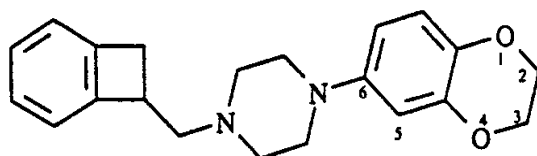
化合物 I 与生理上可耐受的酸形成盐。这些盐同样属于本发明范围。

本发明同样涉及药物组合物，其中含有作为活性组分的通式 I 所示化合物或者其生理上可耐受的盐，与其混合或缔合的适宜药物赋形剂如葡萄糖、乳糖、滑石、乙基纤维素、硬脂酸镁或可可油。如此获得的药物组合物的常见剂型含有 0.1 - 100 毫克活性组分。举例来说，它们根据病症可以片剂、胶囊、糖衣丸剂、注射液或口服液的形式通过口服、直肠或非肠道途径以 0.1 - 100 毫克活性组分的剂量每日分 1 - 3 次给药。

下列实施例描述本发明，采用 Kofler 热板 (K) 在显微镜 (M.K.) 下测定熔点。

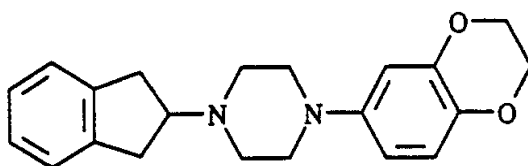
实施例 1 1 - (苯并环丁 - 1 - 基甲基) - 4 - (2, 3 - 二

氮苯并-1,4-二氧杂环己二烯-6-基)哌嗪



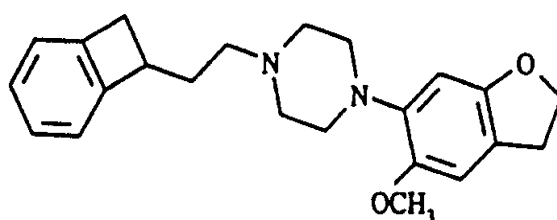
将 2.26 克 (7.8×10^{-3} 摩尔) 1-羟甲基苯并环丁烷甲苯磺酸酯、1.7 克 (7.8×10^{-3} 摩尔) 4-(2,3-二氢苯并-1,4-二氧杂环己二烯-6-基)哌嗪、2.16 克 (15.6×10^{-3} 摩尔) K_2CO_3 与 50 毫升甲基异丁基酮混合在一起。在 $100^\circ C$ 加热 8 小时, 随后冷却。浓缩并将残余物溶于水与乙酸乙酯。分离后用 1N HCl 萃取有机相。用 1N NaOH 使水相呈碱性并且用 CH_2Cl_2 萃取, 用 $MgSO_4$ 干燥。所得到的油状物经闪式色谱(洗脱剂 $CH_2Cl_2/CH_3OH: 95/5$) 提纯, 产生与标题化合物对应的油状物 1 克(产率 = 38%), 在乙腈中制备其二盐酸化物。M.P. $242 - 245^\circ C$ 。

实施例 2 4-(2,3-二氢苯并-1,4-二氧杂环己二烯-6-基)-1-(2,3-二氢茚-2-基)哌嗪



按照实施例 1 进行, 不同的是使用甲苯磺酸 2,3-二氢茚-2-醇酯替代 1-羟甲基苯并环丁烷甲苯磺酸酯, 得到的标题化合物的熔点为 $183 - 185^\circ C$ 。

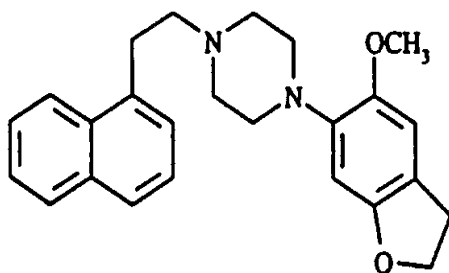
实施例 3 1-[2-(苯并环丁烷-1-基)乙基]-4-(2,3-二氢-5-甲氧苯并呋喃-6-基)哌嗪



将 2.21 克 (8.2 毫摩尔) 4 - (2, 3 - 二氢 - 5 - 甲氧苯并呋喃 - 6 - 基) 哌嗪 (制备 1)、1.72 克 (8.2 毫摩尔) 2 - (苯并环丁 - 1 - 基) - 1 - 溴乙烷、3.48 克 (32.8 毫摩尔) 碳酸钠与 33 毫升甲基异丁基酮回流加热 14 小时。蒸发至干后被溶于 200 毫升乙酸乙酯和 100 毫升 1N NaOH 溶液, 倾析后用 100 毫升 NaCl 饱和溶液洗涤有机相。MgSO₄ 干燥并蒸发。在硅胶上色谱提纯 (洗脱剂 CH₂Cl₂/CH₃OH: 98/2) 残余物得到 2.1 克预期产物。通过添加 2 % 富马酸的乙醇溶液, 得到 1.7 克标题化合物的反丁烯二酸盐。

M.P. 193 - 194 °C.

实施例 4 1 - (2, 3 - 二氢 - 5 - 甲氧苯并呋喃 - 6 - 基) - 4 - [2 - (萘 - 1 - 基) 乙基] 哌嗪

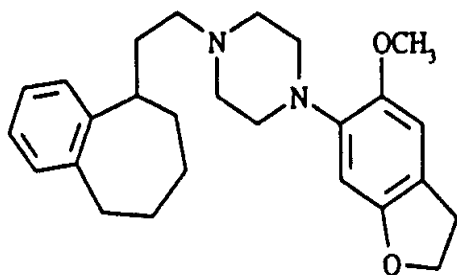


按照实施例 3 进行, 不同的是采用 2 - (萘 - 1 - 基) - 1 - 溴乙烷替代 2 - (苯并环丁烷 - 1 - 基) - 1 - 溴乙烷。

所得到的标题化合物的反丁烯二酸盐自乙醇中重结晶后的熔点为 177 - 179 °C.

实施例 5 4 - [2 - (苯并环庚烷 - 1 - 基) 乙基] - 1 - (2,

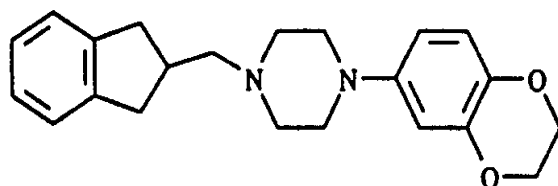
3 - 二氢 - 5 - 甲氧基苯并呋喃 - 6 - 基) 哌嗪



按照实施例 3 进行, 不同的是使用 2 - (苯并环庚烷 - 1 - 基) 乙醇甲磺酸酯替代 2 - (苯并环丁烷 - 1 - 基) - 1 - 溴乙烷。

所得到的标题化合物的反丁烯二酸盐自乙醇中重结晶后的熔点为 225 - 227 °C。

实施例 6 4 - (2, 3 - 二氢苯并 - 1, 4 - 二氧杂环己二烯 - 6 - 基) - 1 - (2, 3 - 二氢茚 - 2 - 基甲基) 哌嗪



步骤 1 “酰胺”

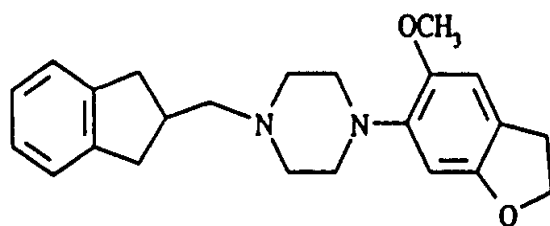
将 4.9 克 (29.5 毫摩尔) 羰基二咪唑一次全部加入 4.9 克 (29.5 毫摩尔) 溶于 50 毫升 CH_2Cl_2 中的 2, 3 - 二氢茚 - 2 - 基甲酸。待气体停止蒸发后, 使反应物接触 1 小时, 随后迅速滴加溶于 50 毫升 CH_2Cl_2 中的 6.4 克 (29.5 毫摩尔) 4 - (2, 3 - 二氢苯并 - 1, 4 - 二氧杂环己二烯 - 6 - 基) 哌嗪。使反应物接触过夜, 将其转移至分液漏斗并且用 1N HCl 萃取。使酸相冷却并呈碱性, 用乙酸乙酯萃取。得到 8.3 克 (产率 = 69%) 预期酰胺, 不必提纯便可以使用。

步骤 2, 标题化合物

将 8 克 (21.9 毫摩尔) 上述得到的酰胺于 100 毫升 THF 中的溶液倾入 0.8 克 LiAlH_4 于 30 毫升 THF 中的悬浮液, 反应物接触过夜, 该混合物依次被 H_2O (0.54 毫升)、20 % NaOH (0.44 毫升) 与 H_2O (2 毫升) 分解。过滤沉淀, 用 THF 洗涤, 蒸发后得到对应于所需产物的油品。通过将乙醚的氯化氢溶液缓慢地加至被溶于乙腈的该碱中, 得到 1.5 克标题化合物的二盐酸化物, M.P.: 220 - 222 $^{\circ}\text{C}$ 。

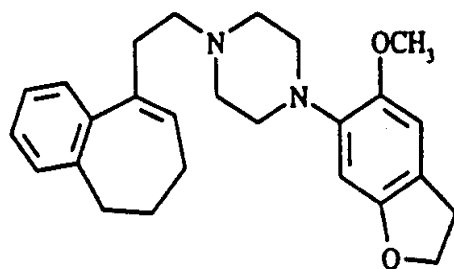
实施例 7

1 - (2, 3 - 二氢茚 - 2 - 基甲基) - 4 - (2, 3 - 二氢 - 5 - 甲氧基苯并呋喃 - 6 - 基) 哌嗪



按照实施例 6 进行, 不同的是在步骤 1 中使用 4 - (2, 3 - 二氢 - 5 - 甲氧基苯并呋喃 - 6 - 基) 哌嗪 (制备 1) 替代 4 - (2, 3 - 二氢苯并 - 1, 4 - 二氧杂环己二烯 - 6 - 基) 哌嗪。通过将乙醚的氯化氢溶液缓慢地加至溶于乙醚的该碱得到标题化合物的盐酸化物, M.P.: 201 - 204 $^{\circ}\text{C}$ 。

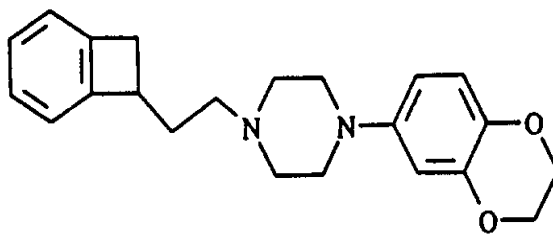
实施例 8 4 - [2 - (苯并环庚 - 1 - 烯 - 1 - 基) 乙基] - 1 - (2, 3 - 二氢 - 5 - 甲氧基苯并呋喃 - 6 - 基) 哌嗪



按照实施例 6 进行,不同的是在步骤 1 中一方面使用 4 - (2, 3 - 二氢 - 5 - 甲氧基苯并呋喃 - 6 - 基)哌嗪替代 4 - (2, 3 - 二氢苯并 - 1, 4 - 二氧杂环己二烯 - 6 - 基)哌嗪,另一方面,用 2 - (苯并环庚 - 1 - 烯 - 1 - 基)乙酸替代 2, 3 - 二氢化茚 - 2 - 基甲酸。

自乙醇中重结晶后得到的标题化合物的反丁烯二酸盐的熔点为 207 ~ 209 °C。

实施例 9 1 - [2 - (苯并环丁烷 - 1 - 基)乙基] - 4 - (2, 3 - 二氢苯并 - 1, 4 - 二氧杂环己二烯 - 6 - 基)哌嗪



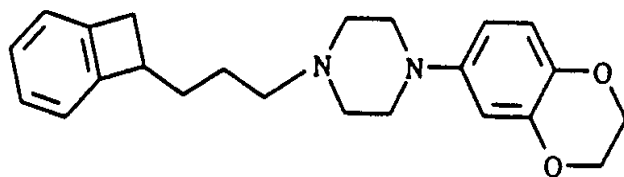
步骤 1, “酰胺”

与实施例 6 的步骤 1 相同,不同的是采用苯并环丁烷 - 1 - 基乙酸代替 2, 3 - 二氢化茚 - 2 - 基甲酸。

步骤 2, 标题化合物

将 7.92 毫升 (79.2 毫摩尔) 甲硼烷 - 甲醚硫滴加至 7.9 毫摩尔处于 150 毫升无水 THF 中的上述获得的酰胺。回流加热 6 小时。降回至室温后,通过滴入 16 毫升甲醇随后回流加热 3 小时分解该混合物。蒸除溶剂后,得到对应于标题化合物 (产率 = 93 %) 的油品,其盐酸化物的熔点为 200 ~ 204 °C。

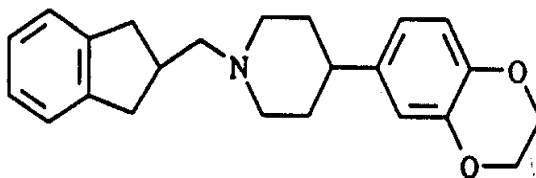
实施例 10 1 - [3 - (苯并环丁烷 - 1 - 基)丙基] - 4 - (2, 3 - 二氢苯并 - 1, 4 - 二氧杂环己二烯 - 6 - 基)哌嗪



按照实施例 9 的标题化合物部分进行, 不同的是采用实施例 6 步骤 1 的操作方法, 其中采用 3 - (苯并环丁烷 - 1 - 基) 丙酸代替 2, 3 - 二氢茚 - 2 - 基甲酸, 得到酰胺 (产率 = 79 %), 二盐酸化物的熔点为 196 ~ 199 °C.

实施例 11

4 - (2, 3 - 二氢苯并 - 1, 4 - 二氧杂环己二烯 - 6 - 基) - 1 - (2, 3 - 二氢茚 - 2 - 基甲基) 哌啶



步骤 1 “酰胺”

与实施例 6 步骤 1 相同, 不同的是采用 4 - (2, 3 - 二氢苯并 - 1, 4 - 二氧杂环己二烯 - 6 - 基) 哌啶 (制备 2) 替代 4 - (2, 3 - 二氢苯并 - 1, 4 - 二氧杂环己二烯 - 6 - 基) 哌啶。借助由 $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_2\text{COOC}_2\text{H}_5$: 95/5 混合物组成的洗脱剂在硅胶上进行闪蒸色谱后, 得到产率为 61 % 的预期的酰胺。

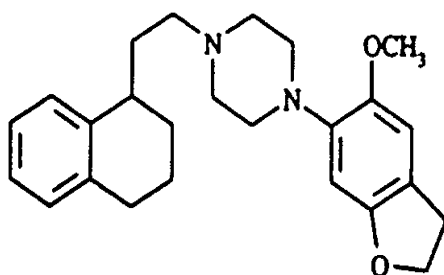
步骤 2 标题化合物

与实施例 9 的步骤 2 相同, 标题化合物的二盐酸化物的熔点为 218 ~ 220 °C (产率 = 42 %).

实施例 12

1 - (2, 3 - 二氢 - 5 - 甲氧基苯并呋喃 - 6 - 基) - 4 - [2

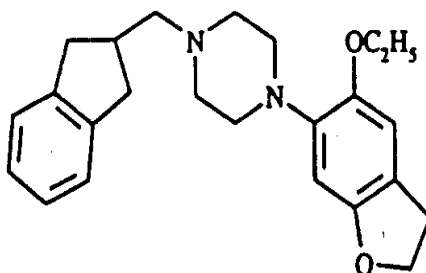
- (1, 2, 3, 4-四氢萘-1-基)乙基]哌嗪



以1, 2, 3, 4-四氢萘-1-基乙酸和4-(2, 3-二氢-5-甲氧基苯并呋喃-6-基)哌嗪为原料按实施例9进行。标题化合物的反丁烯二酸盐自乙醇中重结晶, 熔点: 219 - 220 °C。

实施例 13

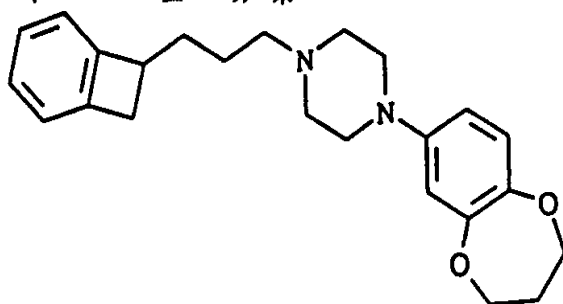
1-(2, 3-二氢-5-乙氧基苯并呋喃-6-基)-4-[(2, 3-二氢茚-2-基)甲基]哌嗪



由4-(2, 3-二氢-5-乙氧基苯并呋喃-6-基)哌嗪(制备4)按照实施例9所述制备。标题化合物的反丁烯二酸盐的熔点为183 - 185 °C (乙醇)。

实施例 14

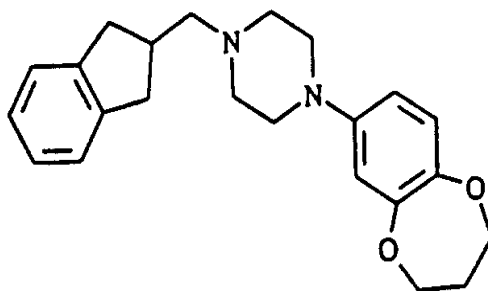
1-[3-(苯并环丁烷-1-基)丙基]-4-(苯并-1, 5-二氧杂环庚三烯-7-基)哌嗪



以 3 - (苯并环丁烷 - 1 - 基) 丙酸与 4 - (苯并 - 1, 5 - 二氧杂环庚三烯 - 7 - 基) 哌嗪为原料按实施例 9 所述制备, 标题化合物的反丁烯二酸盐的熔点为 168 - 170 °C (乙醇) .

实施例 15

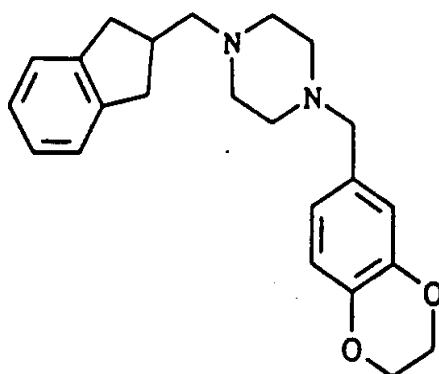
4 - (苯并 - 1, 5 - 二氧杂环庚三烯 - 7 - 基) - 1 - [(2, 3 - 二氢茛 - 2 - 基) 甲基] 哌嗪



由 4 - (苯并 - 1, 5 - 二氧杂环庚三烯 - 7 - 基) 哌嗪按照实施例 9 进行. 标题化合物的半富马酸盐的熔点为 179 - 181 °C (乙醇) .

实施例 16

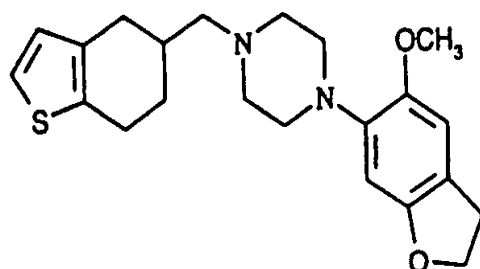
4 - [(2, 3 - 二氢茛并 - 1, 4 - 二氧杂环己二烯 - 6 - 基) 甲基] - 1 - [(2, 3 - 二氢化茛 - 2 - 基) 甲基] 哌嗪



以 4 - [(2, 3 - 二氢苯并 - 1, 4 - 二氧杂环己二烯 - 6 - 基) 甲基] 哌嗪为原料按照实施例 9 进行, 标题化合物的二富马酸盐的熔点为 217 - 220 °C (乙醇) .

实施例 17

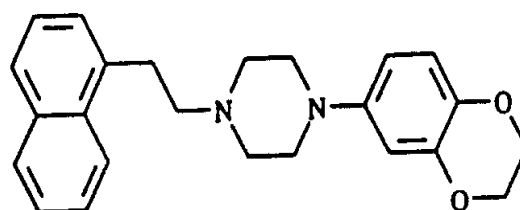
4 - [(2, 3 - 二氢 - 5 - 甲氧基苯并呋喃 - 6 - 基)] - 1 - (4, 5, 6, 7 - 四氢苯并 [b] 噻吩 - 5 - 基) 甲基] 哌嗪



以 4, 5, 6, 7 - 四氢苯并 [b] 噻吩 - 5 - 基甲酸与 4 - (2, 3 - 二氢 - 5 - 甲氧基苯并呋喃 - 6 - 基) 哌嗪为原料按照实施例 9 制备. 标题化合物的反丁烯二酸盐的熔点为 198 - 200 °C (乙醇)

实施例 18

1 - (2, 3 - 二氢苯并 - 1, 4 - 二氧杂环己二烯 - 6 - 基) - 4 - [2 - (萘 - 1 - 基) 乙基] 哌嗪

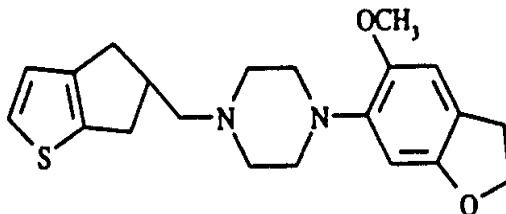


以萘 - 1 - 基乙酸为原料按照实施例 9 所述制备, 标题化合物

的二盐酸化物的熔点为 223 - 232 °C (甲醇)。

实施例 19

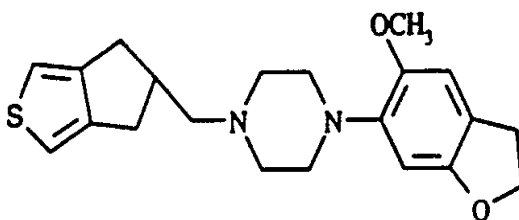
1 - [(环戊二烯并 [b] 噻吩 - 5 - 基) 甲基] - 4 - (2, 3 - 二氢 - 5 - 甲氧基苯并呋喃 - 6 - 基) 哌嗪



以 (环戊二烯并 [b] 噻吩 - 5 - 基) 甲酸 (制备 8) 和 4 - (2, 3 - 二氢 - 5 - 甲氧基苯并呋喃 - 6 - 基) 哌嗪为原料按照实施例 9 制备, 标题化合物的反丁烯二酸盐的熔点为 186 - 190 °C (乙醇)。

实施例 20

1 - [(环戊二烯并 [c] 噻吩 - 5 - 基) 甲基] - 4 - (2, 3 - 二氢 - 5 - 甲氧基苯并呋喃 - 6 - 基) 哌嗪

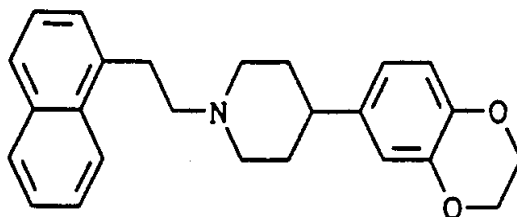


按照实施例 9 以 (环戊二烯并 [c] 噻吩 - 5 - 基) 甲酸 (制备 7) 与 4 - (2, 3 - 二氢 - 5 - 甲氧基苯并呋喃 - 6 - 基) 哌嗪为原料进行, 标题化合物的熔点为 156 - 158 °C。

实施例 21

4 - (2, 3 - 二氢苯并 - 1, 4 - 二氧杂环己二烯 - 6 - 基)

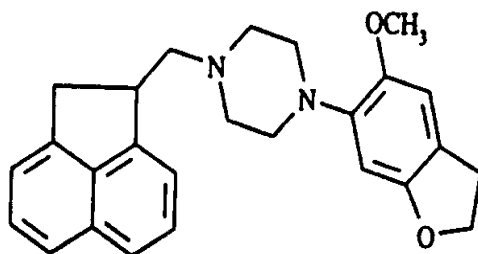
- 1 - [2 - (萘 - 1 - 基) 乙基] 哌嗪



按照实施例 11 进行, 不同的是在步骤 1 中使用萘 - 1 - 基乙酸代替 2, 3 - 二氢茚 - 2 - 基甲酸。标题化合物的盐酸化物的熔点为 220 - 223 °C (乙腈)。

实施例 22

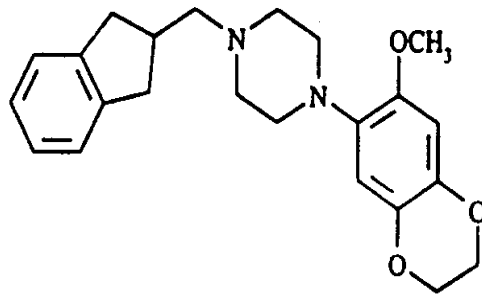
1 - (茈 - 1 - 基) 甲基] - 4 - (2, 3 - 二氢 - 5 - 甲氧基苯并呋喃 - 6 - 基) 哌嗪



以茈 - 1 - 基甲酸与 4 - (2, 3 - 二氢 - 5 - 甲氧基苯并呋喃 - 6 - 基) 哌嗪为原料按照实施例 9 制备, 标题化合物的富马酸盐的熔点为 226 - 228 °C (乙醇)。

实施例 23

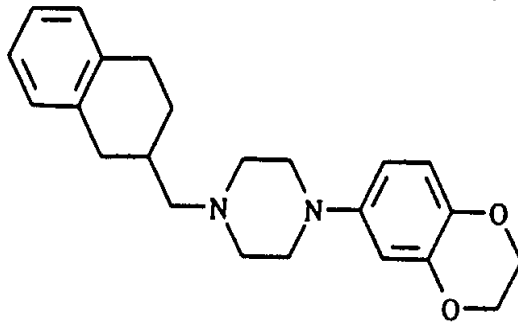
4 - (2, 3 - 二氢 - 7 - 甲氧基苯并 - 1, 4 - 二氧杂环己二烯 - 6 - 基) - 1 - [(2, 3 - 二氢茚 - 2 - 基) 甲基] 哌嗪



以 4 - (2, 3 - 二氢 - 7 - 甲氧基苯并 - 1, 4 - 二氧杂环己二烯 - 6 - 基) 哌嗪 (制备 5) 按照实施例 9 进行。标题化合物的富马酸盐的熔点为 176 - 178 °C (乙醇)。

实施例 24

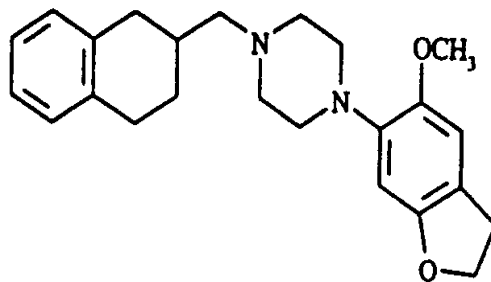
4 - (2, 3 - 二氢苯并 - 1, 4 - 二氧杂环己二烯 - 6 - 基) - 1 - [(1, 2, 3, 4 - 四氢化萘 - 2 - 基) 甲基] 哌嗪



以 1, 2, 3, 4 - 四氢化萘 - 2 - 基甲酸为原料按照实施例 9 制备。标题化合物的盐酸化物的熔点为 226 ~ 229 °C (甲醇)。

实施例 25

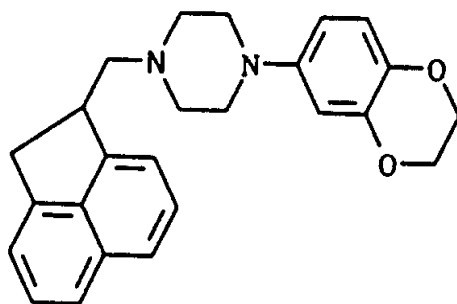
4 - (2, 3 - 二氢 - 5 - 甲氧基苯并呋喃 - 6 - 基) - 4 - [(1, 2, 3, 4 - 四氢化萘 - 2 - 基) 甲基] 哌嗪



以 1, 2, 3, 4 - 四氢化萘 - 2 - 基甲酸和 4 - (2, 3 - 二氢 - 5 - 甲氧基苯并呋喃 - 6 - 基) 哌嗪为原料按照实施例 9 制备, 标题化合物的富马酸盐的熔点为 219 - 221 °C (乙醇)。

实施例 26

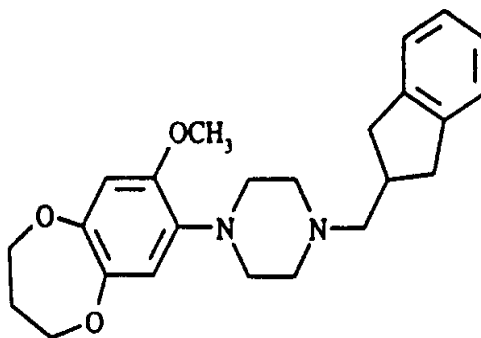
1 - (萘 - 1 - 基甲基) - 4 - (2, 3 - 二氢苯并 - 1, 4 - 二氧杂环己二烯 - 6 - 基) 哌嗪



以萘 - 1 - 基甲酸为原料按照实施例 9 制备, 标题化合物的盐酸盐熔点为 192 - 196 °C (乙醚)。

实施例 27

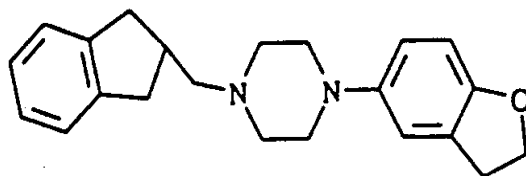
1 - [(2, 3 - 二氢茛 - 2 - 基) 甲基] - 4 - (8 - 甲氧基苯并 - 1, 5 - 二氧杂环庚三烯 - 7 - 基) 哌嗪



以 4 - (8 - 甲氧基苯并 - 1, 5 - 二氧杂环庚三烯 - 7 - 基) 哌嗪 (制备 6) 按照实施例 9 制备, 标题化合物的熔点为 120 - 122 °C (乙醇)。

实施例 28:

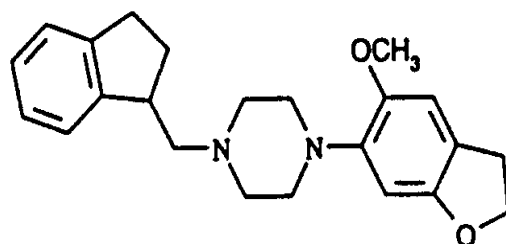
4 - (2, 3 - 二氢苯并呋喃 - 5 - 基) - 1 - (2, 3 - 二氢化茛 - 2 - 基甲基) 哌嗪



以 4 - (2, 3 - 二氢苯并呋喃 - 5 - 基) 哌嗪为原料按照实施例 9 制备, 标题化合物的富马酸盐的熔点为 182 - 182 °C (乙醇).

实施例 29

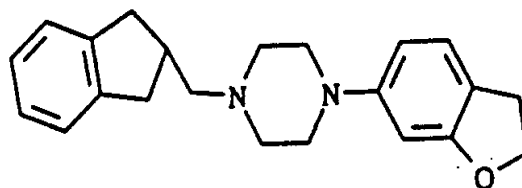
4 - (2, 3 - 二氢 - 5 - 甲氧基苯并呋喃 - 6 - 基) - 1 - (2, 3 - 二氢化茛 - 1 - 基甲基) 哌嗪



以 2, 3 - 二氢化茛 - 1 - 基甲酸与 4 - (2, 3 - 二氢 - 5 - 甲氧基苯并呋喃 - 6 - 基) 哌嗪为原料按照实施例 9 进行. 标题化合物的富马酸盐的熔点为 195 - 197 °C (乙醇).

实施例 30

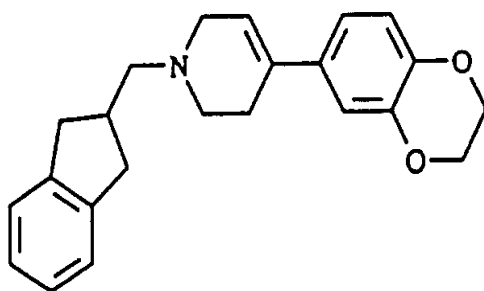
4 - (2, 3 - 二氢苯并呋喃 - 6 - 基) - 1 - (2, 3 - 二氢化茛 - 2 - 基甲基) 哌嗪



以 4 - (2, 3 - 二氢苯并呋喃 - 6 - 基) 哌嗪为原料按照实施例 9 制备, 标题化合物的半富马酸盐的熔点为 171 - 173 °C (乙醇) .

实施例 31:

4 - (2, 3 - 二氢苯并 - 1, 4 - 二氧杂环己二烯 - 6 - 基)
- 1 - [(2, 3 - 二氢茚 - 2 - 基) 甲基] - 1, 2, 3, 6
- 四氢吡啶



步骤 1: “酰胺”

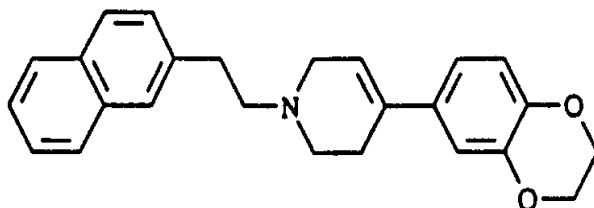
与实施例 6 的步骤 1 相同, 不同的是使用 4 - (2, 3 - 二氢苯并 - 1, 4 - 二氧杂环己二烯 - 6 - 基) - 1, 2, 3, 6 - 四氢吡啶 (制备 3) 替代 4 - (2, 3 - 二氢苯并 - 1, 4 - 二氧杂环己二烯 - 6 - 基) 哌嗪.

步骤 2: 标题化合物

将 4.4 毫升 (15.8 毫摩尔) 红铝^R (3.5M, 于甲苯中) 滴入 1.9 克 (5.2 毫摩尔) 上述制备的酰胺于 60 毫升甲苯中的溶液. 在 50 °C 加热 2 小时, 室温下搅拌过夜. 用冰浴冷却并且用 2.2 毫升乙醇与 2.6 毫升水依次水解. 滤除铝盐, 将滤液蒸发至干. 以闪式色谱提纯 1.4 克所得到的油状物. 标题化合物的富马酸盐的熔点为 160 - 167 °C (乙醇). 产率: 25 %.

实施例 32:

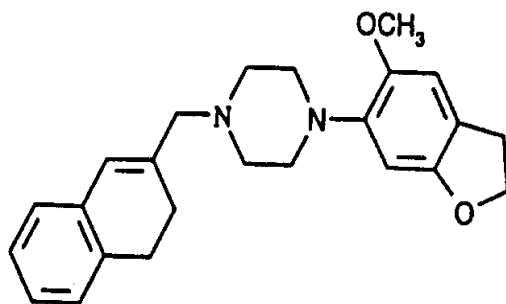
4 - (2, 3 - 二氢苯并 - 1, 4 - 二氧杂环己二烯 - 6 - 基)
- 1 - [2 - (萘 - 1 - 基) 乙基] - 1, 2, 3, 6 - 四氢吡啶



与实施例 28 相同, 不同的是在步骤 1 中使用萘 - 1 - 基乙酸替代 2, 3 - 二氢化茛 - 1 - 基羧酸, 标题化合物的富马酸盐的熔点为 170 ~ 180 °C (乙醇)。

实施例 33

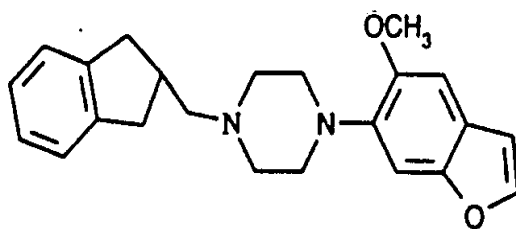
4 - (2, 3 - 二氢 - 5 - 甲氧基苯并呋喃 - 6 - 基) - 1 - [2 - (1, 2 - 二氢化萘 - 3 - 基) 甲基] 哌嗪



按照实施例 31 进行, 不同的是在步骤 1 中使用 1, 2 - 二氢化萘 - 3 - 基甲酸与 4 - (2, 3 - 二氢 - 5 - 甲氧基苯并呋喃 - 6 - 基) 哌嗪。标题化合物的富马酸盐的熔点为 180 - 184 °C (乙醇)。

实施例 34

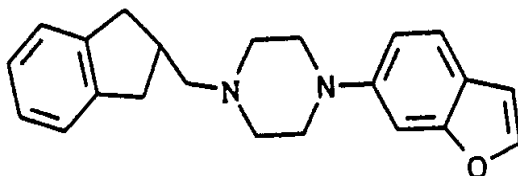
1 - (2, 3 - 二氢化茛 - 2 - 基甲基) - 4 - (5 - 甲氧基苯并呋喃 - 6 - 基) 哌嗪



与实施例 31 相同, 不同的是使用 4 - (5 - 甲氧基苯并呋喃 - 6 - 基) 哌嗪. 标题化合物的富马酸盐的熔点为 188 - 192 °C (乙醇).

实施例 35

4 - (苯并呋喃 - 6 - 基) - 1 - (2, 3 - 二氢茚 - 2 - 基) 哌嗪



与实施例 31 相同, 不同的是使用 4 - (苯并呋喃 - 6 - 基) 哌嗪. 标题化合物的二富马酸盐的熔点为 168 - 170 °C (乙醇).

制备新型起始物料

制备 1

4 - (2, 3 - 二氢 - 5 - 甲氧基苯并呋喃 - 6 - 基) 哌嗪

步骤 1, 2, 3 - 二氢 - 5 - 甲氧基 - 6 - 硝基苯并呋喃

将溶于 15 毫升冰醋酸的 15 克 (100 毫摩尔) 2, 3 - 二氢 - 5 - 甲氧基苯并呋喃在 0 °C 于 15 分钟内滴入于 37.5 毫升水中的 18.7 毫升发烟硝酸. 在 0 °C 搅拌 1 小时, 随后在室温下搅拌 1 个半小时. 将反应混合物倾入 125 毫升水, 过滤所得到的固体. 用水充分洗涤. 干燥后得到 16.9 克预期产物 (产率 = 87 %), M.P. = 108 - 109 °C

步骤 2 6 - 氨基 - 2, 3 - 二氢 - 5 - 甲氧基苯并呋喃.

于常压和室温下氢化于含 100 毫克氧化铂的 100 毫升甲醇中的上述步骤获得的化合物 7.1 克 (36.4 毫摩尔) 3 小时。滤除催化剂与蒸除溶剂后, 获得油状预期胺 5.85 克 (产率 = 97%)。

步骤 3, 标题化合物

5.75 克 (34.8 毫摩尔) 上述得到的胺, 6.2 克 (34.8 毫摩尔) 二(2-氯乙基)胺盐酸化物与 4.81 克 (34.8 毫摩尔) 被溶于 90 毫升氯苯中的碳酸钾回流加热 22 小时。将其倾入水中并且蒸除氯苯。用 12 毫升浓氢氧化钠溶液使水相呈碱性并且每次用 250 毫升乙酸乙酯萃取 2 次, 用 250 毫升饱和 NaCl 溶液洗涤有机相。干燥后, 得到 5.95 克预期产物, 以其盐酸化物的形式被纯化, M.P. > 260 °C。

制备 2

4 - (2, 3 - 二氢苯并 - 1, 4 - 二氧杂环己二烯 - 6 - 基) 哌啶

步骤 1 6 - 溴 - 2, 3 - 二氢苯并 - 1, 4 - 二氧杂环己二烯的镁化合物

将溶于 100 毫升 THF 的 10 克 (46 毫摩尔) 6 - 溴 - 2, 3 - 二氢苯并 - 1, 4 - 二氧杂环己二烯迅速加至 1.1 克 (0.046 克原子) 镁在 20 毫升 THF 中的悬浮液。通过在碘晶体与几滴甲基碘存在下加热来引发反应。反应完成 (约 15 分钟) 后, 回流加热 1 小时。得到非常清澈的溶液。

步骤 2 1 - 苄基 - 4 - (2, 3 - 二氢苯并 - 1, 4 - 二氧杂环己二烯 - 6 - 基) - 4 - 羟基哌啶

6.9 克 (37 毫摩尔) 溶于 80 毫升 THF 的 N - 苄基哌啶 - 4 - 酮在 0 °C 被加至上面获得的格林纳达试剂溶液, 待添加完毕, 在室

温 搅拌 2 小时，随后用饱和 NH_4Cl 溶液水解。浓缩至干，随后将残余物溶于乙醚并且用 NHCl 萃取。用 1N NaOH 溶液使该酸性相呈碱性。随后用乙醚萃取。干燥醚相并蒸发至干。得到 8 克预期产物（产率 = 67%），M.P. = 154 - 156 $^{\circ}\text{C}$ 。

步骤 3 1-苄基-4-(2,3-二氢苯并-1,4-二氧杂环己二烯-6-基)-1,2,3,6-四氢吡啶

将步骤 2 得到的产物 4 克 (12.3 毫摩尔) 加入 50 毫升三氟乙酸。在 60 $^{\circ}\text{C}$ 加热 30 分钟。冷却后用 35% NaOH 溶液中和。用醚萃取，水洗萃取液，用 MgSO_4 干燥，过滤并且蒸发至干。用硅胶（洗脱剂： $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$: 95/5）进行色谱提纯。得到油状所需产物 1.5 克（产率 = 40%）。

步骤 4，标题化合物

将步骤 3 的产物 3.2 克 (10.4 毫摩尔) 溶于 150 毫升乙醇，加入 1.5 克 20% $\text{Pd}(\text{OH})_2/\text{碳}$ ，于室温和 4×10^5 帕压力下进行氢化。滤除催化剂，蒸除滤液至干。得到 1.7 克油状预期产物（产率 = 77%）。

制备 3 4-(2,3-二氢苯并-1,4-二氧杂环己二烯-6-基)-1,2,3,6-四氢吡啶

将 2 克 (6.5 毫摩尔) 制备 2 的步骤 3 中制备的化合物溶于 30 毫升 1,2-二氯乙烷。加入 1.2 毫升 (13 毫摩尔) 氯甲酸乙酯并且加热回流 2 小时，冷却并且蒸发至干。将残余物溶于 30 毫升乙醇与 0.7 克 (13 毫摩尔) KOH ，回流加热一夜。冷却后，加入 20 毫升水与 1.05 克 (19.5 毫升) KOH ，回流加热 2 天。蒸除乙醇后，用水稀释混合物并且用乙酸乙酯萃取，用 MgSO_4 干燥，过滤后蒸干，

得到 1.4 克标题化合物 (产率: 100%)。

制备 4 4 - (2, 3 - 二氢 - 5 - 乙氧基苯并咪唑 - 6 - 基) 哌嗪

重复制备 1, 不同的是在步骤 1 中用 2, 3 - 二氢 - 5 - 乙氧基苯并咪唑替代 2, 3 - 二氢 - 5 - 甲氧基苯并咪唑。得到褐色固体 (m.p. = 68 - 69 °C)。

制备 5 4 - (2, 3 - 二氢 - 7 - 甲氧基苯并 - 1, 4 - 二氧杂环己二烯 - 6 - 基) 哌嗪

重复制备 1, 不同的是在步骤 1 中用 2, 3 - 二氢 - 7 - 甲氧基苯并 - 1, 4 - 二氧杂环己二烯代替 2, 3 - 二氢 - 5 - 甲氧基苯并咪唑。标题化合物的盐酸盐的熔点为 180 - 182 °C。

制备 6

4 - (8 - 甲氧基苯并 - 1, 5 - 二氧杂环庚三烯 - 7 - 基) 哌嗪

重复制备 1, 不同的是用 8 - 甲氧基苯并 - 1, 5 - 二氧杂环庚三烯代替 2, 3 - 二氢 - 5 - 甲氧基苯并咪唑, 标题化合物的盐酸盐的熔点为 187 - 189 °C。

制备 7 环戊二烯并 [c] 噻吩 - 5 - 基甲酸

步骤 1: 环戊二烯并 [c] 噻吩 - 5, 5 - 二甲酸二乙酯

室温下, 将 4.5 克 (15.0 毫摩尔) 3, 4 - 二 - (溴甲基) 噻吩 (如 J. Prakt. Chem. 1972, 314(2), 334-352 所述进行合成)、2.3 毫升 (15.0 毫摩尔) 丙二酸二乙酯、4.3 克 (31.0 毫摩尔) 碳酸钾和 75 毫升甲乙酮混合在一起。回流加热 20 小时, 蒸干后将其溶于 200 毫升 CH₂Cl₂, 每次用 50 毫升水洗涤 2 次。用 MgSO₄ 干燥, 蒸发, 用

硅胶进行色谱提纯，洗脱剂： CH_2Cl_2 ，得到 1.8 克所需化合物（产率：45%）。

步骤 2 环戊二烯并 [c] 噻吩 - 5, 5 - 二甲酸

将 2.2 克（38.8 毫摩尔）KOH 于 2.2 毫升水中的溶液一次性加入 2.6 克处于 5 毫升乙醇中的上述化合物（9.7 毫摩尔）中。回流加热 6 小时。蒸发至干。残余物被溶于 50 毫升 N 盐酸并且每次用 80 毫升乙醚萃取 3 次。用硫酸镁干燥合并的醚相，浓缩后得到 1.85 克目的化合物（产率：88%）。

步骤 3：环戊二烯并 [c] 噻吩 - 5 - 基甲酸

将 1.8 克（8.5 毫摩尔）于 8.5 毫升 N, N - 二甲基乙酰胺中的上述化合物回流加热 1 小时。蒸干后将其溶于 100 毫升乙醚并且每次用 50 毫升水洗 4 次。MgSO₄ 干燥后，蒸发。得到 1.32 克所需化合物（产率 94%）。

制备 8 环戊二烯并 [b] 噻吩 - 5 - 基甲酸

步骤 1：3 - (噻吩 - 3 - 基) - 3 - 氧代丙酸甲酯

在 0℃ 在 10 分钟内分批地将 24 克（0.6 毫摩尔）NaH（60%）加至 25.2 克（0.2 毫摩尔）于 600 毫升碳酸二甲酯中的 3 - 乙酰噻吩中，回流加热 30 分钟，冷却后将其倾入 1 升含有 53 毫升乙酸的水/冰混合物每次用 250 毫升乙醚萃取 3 次。MgSO₄ 干燥合并的有机相。蒸发后，用硅胶进行色谱提纯，洗脱剂为 CH_2Cl_2 ，得到 17 克目的化合物（产率 = 46%）。

步骤 2：4 - 氧代 环戊二烯并 [b] 噻吩 - 5 - 基甲酸甲酯

室温下，将 4.9 克（26.6 毫摩尔）上述酮酯加至 7.8 克（58.5 毫摩尔）于 75 毫升硝基甲烷中的氯化铝，搅拌 15 分钟。在 10 分钟

内滴加 25 毫升硝基甲烷中的 2.9 毫升 (31.9 毫摩尔) 2-甲氧基乙酰氯, 在 80 °C 下加热 3 小时。冷却后将其倾入 100 毫升 10 % 草酸水溶液, 每次用 100 毫升乙醚萃取 3 次, 每次用 150 毫升 NaHCO₃ 饱和水溶液洗涤合并的醚相 2 次, 用 MgSO₄ 干燥, 浓缩, 用硅胶色谱提纯残余物, 得到 2.85 克目的产物 (产率: 55 %)。

步骤 3: 环戊二烯并 [b] 噻吩-5-基甲酸甲酯

在一研钵中将 7 克 (107.2 克原子) 锌与 0.78 克 (2.9 毫摩尔) 氯化汞紧密混合, 随后在含 0.3 毫升浓盐酸的 10 毫升水中剧烈搅拌 10 分钟。荡除水相, 依次加入 6 毫升水、12 毫升浓盐酸与 2.8 克 (14.3 毫摩尔) 处于 15 毫升甲苯中的上述化合物。回流加热 18 小时, 冷却, 分离汞齐, 每次用 20 毫升乙醚萃取 2 次, 每次用 20 毫升 10 % 碳酸钠水溶液洗涤合并的有机相 2 次, 用 MgSO₄ 干燥并浓缩, 用硅胶色谱提纯 (洗脱剂: CH₂Cl₂ + 2 % 乙酸乙酯), 得到 1.15 克目的化合物 (产率: 44 %)。

步骤 4, 环戊二烯并 [b] 噻吩-5-基甲酸

将 1.05 克 (5.8 毫摩尔) 上述化合物与 3.5 毫升 (7 毫摩尔) 2N NaOH 于 6 毫升甲醇中的溶液在室温下搅拌 24 小时, 随后蒸发至干, 将其溶于 50 毫升水, 每次用 25 毫升乙醚洗涤 2 次, 用 N 盐酸酸化, 每次用 40 毫升乙醚萃取 3 次, 用 MgSO₄ 干燥合并的醚相, 浓缩得到 0.86 克目的化合物 (产率: 88 %)。

实施例 30

药理研究

体外确定对人体 D₄ 受体的亲合性

由受体生物公司 (MD. 美国) 购买由用人体 D₄ 受体转染的 CHO

细胞制得的膜。用 30 微克膜蛋白、0.5 毫摩尔 [^3H] 螺旋哌丁苯与最终体积为 1 毫升的冷配体在 25 °C 分三份培养 60 分钟。培养缓冲液含有 50mM 三羟甲基氨基甲烷 - HCl (pH=7.4)、120mM NaCl、5mM KCl、5mM MgCl₂ 和 1mM EDTA。培育之后，用被 0.1 % 聚乙烯亚胺浸渍的 WHATMAN GF/B 滤膜过滤培养介质，每次用 2 毫升冷却缓冲液洗涤 3 次。通过液体闪烁计数测定滤膜上保留的放射性。借助用于测定 IC₅₀ 值的非线性回归法分析结合等温线。借助 Cheng-Prusoff 方程它们被转化为抑制常数 (Ki)

$$K_i = \frac{IC_{50}}{1 + L/K_d}$$

式中 L 为游离 [^3H] 螺旋哌丁苯的浓度，K_d 为人体 D₄ 受体 (70pM) 的 [^3H] 螺旋哌丁苯解离常数。

本发明产物的 D₄ 受体的 Ki 值小于 $5 \times 10^{-8}\text{M}$ 。

确定对人体 D₂ 受体的亲和力。

此处所用的步骤已在文献中详细描述过。CHO 细胞借助人体 D₂ 受体的 cDNA 编码以稳定的方式被转染，为了进行结合研究，这些膜用 0.1M [^{125}I] - 碘代止吐灵培养，特定的结合大于 90 %。IC₅₀ 与 Ki 值如上确定与计算。本发明产物的 D₂ 受体的 Ki 值大于 10^{-6}M 。

体内

a) 药理模型

将体重 250 ~ 280 克的雄性 Wistar 鼠 (Iffa Credo, Illskirchem France) 放在 12 小时/12 小时/明/暗循环 (于上午 7 点 30 开启照明) 中。它们能够自由地摄入食物与饮水；实验室的温度为 $21 \pm 1\text{ }^\circ\text{C}$ ，

湿度为 $60 \pm 5\%$ 。

多巴胺转变：本发明产物与参比产物对多巴胺转变所产生的效果于皮下注射之后确定。30分钟后，切割鼠头并且解剖鼠脑以便提取纹状体、依附核、额皮质与嗅结节。这些组织在50微升 HClO_4 0.1M (含有0.5% $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_5$ 与 0.5% EDTA Na_2) 中被均化并且在 4°C 被离心分离 (15000 克) 15分钟。在流动相中稀释上清液并且将其注入被恒温控制在 25°C 的 HPLC 柱 (Hypersil ODS $5\ \mu\text{m}$, C18, 150X 4.6 毫米, 热分离产物公司, Les Ulis, 法国)。HPLU 流动相由 100mM KH_2PO_4 、0.1mM EDTA、0.5mM 辛基磺酸钠和 5% 用 H_3PO_4 被调至 $\text{PH} = 3.15$ 的甲醇组成。

该流动相以 1 毫升/分钟的流速借助 BECK MAN 116 系被注入。借助其工作电极电势相对于 Ag/AgCl 参比电极为 850 毫伏的 Waters M460 检测器进行电化学检测。多巴胺与二羟基苯乙酸 (DOPAC, 多巴胺的代谢物) 的用量相对于被含于摘除的脑结构中蛋白质的量表示。牛血清白蛋白 (Sigma 化学公司, 圣路易斯, MO) 被用作参考物。DOPAC/多巴胺比值被计算并且被用作转变指数。对于每一次实验, 多巴胺的平均数量 ($\pm\text{SD}$) 与 DOPAC 平均数量之间的比值通过与由被载体 (100%) 处理的动物得到的数值相比较来确定。

本发明产物与参比产物的活性相对于对比值表示并通过下表中的实例被报道。DA: DOPAC 比值 ($\% \pm\text{SD}$)

产物	剂量 (mg/kg)	额皮质	以依附核	嗅结节	纹状体
载体	-	100.0 ± 18.2	100.0 ± 7.8	100.0 ± 7.7	100.0 ± 2.2

氟哌 丁苯	0.63s.c	232.1* ± 8.3	358.5* ± 15.6	298.5* ± 8.9	371.5* ± 17.8
实施 例 6	40.0s.c 160.0p.o	153.0* ± 10.4 167.2* ± 16.1	147.1* ± 9.5 195.4* ± 18.3	125.2* ± 1.6 155.2* ± 8.8	139.3* ± 8.4 197.1* ± 15.3

相对于每一数值 $N > 5$; * $p < 0.05$ /载体

这些结果表明, 与氟哌丁苯相似, 本发明的化合物对每一被研究的区域中多巴胺能传递均产生明显的效果, 这表明它在体内产生良好的活性并且通过口服途径可以形成良好的生物可获得性。

渗析: 用戊巴比妥 (60 毫克/千克 i.p.) 麻醉大鼠。它们被置于 Kopf 定向装置中并且将导向插管 (脑内导管, Carnegie Medicine, Stotkholm, Sweden) 按照相应的下述 Paxinos 与 Watson 图谱 (1982) 中的坐标植入对侧依附核或具纹带的额皮质中: 依附核 (CMA/12, AP: + 1.6, L: ± 1.4, DV: - 5.7); 纹状体 (CMA/12, AP: + 0.5, L: ± 2.8, DV: - 3) 与具纹带额皮质 (CMA/11, AP: + 2.2, L: ± 0.6, DV: - 0.2)。大鼠被放在分开的笼子里, 直至 5 天后才被用于渗析。于进行渗析的那一天, 缓慢地降低由聚碳酸酯制成的 CMA/12 探头 (纹状体: 长 3 毫米, 外径 0.5 毫米, 依附核: 2 毫米长, 0.5 毫米外径) 和由铜纺制成的 CMA/11 探针 (具纹带的额皮质: 4 毫米长, 0.24 毫米外径) 并且将其保持在那里。这些探针以 1 毫升/分钟的流速被由 147.2mM NaCl、4mM KCl 和磷酸盐缓冲液 (0.1M) 调节至 PH = 7.3 的 2.3mM CaCl₂ 组成的溶液灌注。植入 2 小时后, 在 4 小时内每隔 20 分钟收集 1 次样品。在施用待测试产物之前提取三份基本样品。整个实验期间, 大鼠被放在单独的笼子内。实验完成后, 切

割鼠头，摘除鼠脑并将其冷冻在冷异戊烷中。切割 100 微米厚的部分并且用紫色臭药水着色，这可以确认探针的位置。

同时进行多巴胺、去甲肾上腺素与 5-羟色胺的定量实验：用 20 微升流动相（ NaH_2PO_4 :75mM，EDTA: 20 μ M，十二烷基磺酸钠: 1mM，甲醇: 17.5%，三乙胺: 0.01%，pH:5.70）稀释 20 微升渗析样品，并且用反相柱（Hypersil ODS 5 微米，C18，150 \times 4.6 毫米，热分离产物公司，Les Ulis，法国），被恒温控制在 45 $^{\circ}\text{C}$ ，并且借助库仑检测器（ESA 5014，Coulchem II, Bedford, Mass., U.S.A.）确定其数量。该检测器的第一电极的电势被设定在 - 90 毫伏（还原），而第二电极被设定在 + 280 毫伏（氧化）。流动相借助 Beckman 116 系以 2 毫升/分钟的流速被注入。对于多巴胺、降肾上腺素与 5-羟色胺相对于每个样品的敏感极限为 0.55 fmole。所有本发明产物与参考物质均以 1.0 毫升/千克的体积通过皮下途径被注入。产物被溶于蒸馏水中，必要时加入几滴乳酸。神经递质的数量被表示为 3 个基础数值的平均值的函数。进行方差分析，重复测量时间，随后利用 Newman Keuls 试验（ $p < 0.05$ ）进行统计估评产物的功效。本发明产物与参比产物的活性被表示为施用该产物后与基础值对比（100%）的神经递质的数量的百分比变化。

通过实施例，下表给出多巴胺数量的变化。

平均 \pm SD %

产物	剂量 (mg/kg)	额皮质	嗅结节	纹状体
载体	-	100.0 \pm 14.3	100.0 \pm 8.9	100.00 \pm 5.6

氟哌丁苯	0.63s.c.	148* ± 9	133* ± 7	129* ± 7
实施例 6	40.0s.c.	201* ± 12	103* ± 6	104* ± 8

相对于每一数值 $N > 5$ * $p < 0.05$ 相对于载体

结果表明，与参考产物相反，本发明的产物增大了中皮层多巴胺能传递。这一效果表明本发明产物能够更有效地控制精神分裂症的缺陷综合症并且具备抗抑郁与抗记忆错误的性质。

b) 治疗模型

由鼠体内阿朴吗啡（0.75 毫克/千克，s.c.）引发的直立化

Protais 等人（*Psychopharmacologie*, 1976, 50, 1-6）所述的试验对可能的抗精神病产物的多巴胺能拮抗活性进行了估评。被施用阿朴吗啡并且被置于由垂直棒组成的笼子中的小鼠在大部分时间内均在笼子的顶部保持不动，它的四只爪子抓住垂直棒不放。若在阿朴吗啡之前施用多巴胺能拮抗物，便可以中止这种垂直化行为。

试验：待皮下注射（s.c.）产物或溶剂（对照组）后，将小鼠放在具有垂直棒的圆柱形棒条结构的笼子（直径 14 厘米，高 14 厘米）。30 分钟后，对小鼠施用一剂阿朴吗啡（0.75mg/kg, S.c.）。注射后 10 与 20 分钟对动物进行观察，每次测量之后评分 0（四爪着地）、1（小鼠直立，两只前爪抓住棒）或 2（小鼠四爪紧抱着棒）。直立化评分由 0 - 4（两次测量的总值）。每一实验组包括至少 5 只动物。

统计分析：通过将由被施用一剂产物的每一组得到的评分与采用 Mann Whitney U 试验由对照组（溶剂）得到的评分对比来评估该产物对直立化所产生的功效，概率 $p < 0.05$ 。ID₅₀ 为能够将与对照组的直立化评分相比直立化评分的平均值被减小一半的产物剂量。

结果：作为实例之一，为了描述本发明产物的功效，实施例 6 的化合物的 ID₅₀ 通过皮下途径为 3.88 毫克/千克。

2. 在被孤立的小鼠体内进行的进攻性试验

该试验在被隔离数月的小鼠体内评估产物的种内抗进攻性活性。

动物：选用刚刚到达畜舍的重 22 - 25 克的雄性 CD 小鼠

(Charles River)。到达后，便将这些动物隔离在由不透明黑色聚碳酸酯 (23 × 14 × 13 厘米) 制成的带有格栅盖的独立笼子内，在实验室内放置较长时间 (约 6 个月)。

选择数对小鼠：待隔离 1 个月之后，开始选择将被长期地用于研究的数对带有进攻性的小鼠。每周 1 - 2 次将另一笼子内的小鼠 (入侵者) 放入 (居住者) 小鼠笼内，观察它们是否在试验期间彼此攻击 (追击、咬、嗅)。试验结束时 (最长达 10 分钟)，将其再次隔离在自己的笼子内。若发生攻击，在下次试验中再次对同一对小鼠进行测试；若未发生攻击，这对小鼠中的每一只将被分别与另一只小鼠放在一起进行后续试验。因此在连续试验过程中，以每周 1 - 2 次的速率选择将被用于实验的确定的小鼠对。这一选择基于由一个试验到下一个试验动物的好斗性质的稳定性、第一次进攻的潜伏期的长短以及进攻的频率与持续时间。借助以这种方式选择的动物对，可以在不进行治疗的情况下于试验日前两天每周通过快速试验检查这些参数。

试验：每周进行一次试验。在被放置在一起前 30 分钟，一对中的两只小鼠接受同样的治疗 (产物或溶剂) 并且被隔离在其各自的笼子内。于定时开启 (T₀) 时刻，入侵者小鼠经过 3 分钟被引入居

住者小鼠的笼内。第一次进攻的潜伏期（以秒计）与进攻的次数和总的持续时间（以秒计）被记录下来。同时记录可能发生的其中之一相对于另一者居于优势地位的逆转情况（一般情况下居住者小鼠为居于主导地位的小鼠）。

试验结束时，入侵者返回笼子；动物保持隔离状态直至第二周再次进行快速试验时为止。

统计分析：通过将施用产物的小鼠对（被处理组）的进攻次数与进攻持续时间与由施用溶剂的小鼠对（对照组）得到的数据通过方差分析（ANOVA）与 Dunnett 试验进行对比来评估产物对进攻性的影响，概率 $p < 0.05$ 。

进攻次数或持续时间的 ID_{50} 为能够将每一种这类数值的平均值与对照组中分别得到的数值相比减少至一半的产物剂量。

结果：作为一个实例，为了描述本发明产物活性，实施例 6 的化合物的 ID_{50} 为 0.99 毫克/千克（皮下给药途径）。

3. 在大鼠体内引发僵强症。

延长使用“典型”的精神抑制药或抗精神病药（氟哌丁苯、氯丙嗪）于精神分裂症患者经常导致出现不希望有的帕金森氏类型的锥体外综合症（EPS），尤其是不动现象（Davis 等人，1983）。作为对照情况，“非典型”抗精神病药（氯氮平）几乎不会引起锥体外型综合症。

骤然施用“典型的”抗精神病药于动物体内会引发僵强症，也就是说，动物通常被保持在实验者强加给的不正常状态

（Waldmeier, 1979）。对产物在大鼠体内的僵住能性质进行评估可以了解该产物在被施用于人体后是否有可能导致锥体外型综合

症。

试验：这些动物被置于单独的笼子中，试验前一天撤走食物，但是水按需要摄入。僵住症试验包括将动物的每只后爪放在同一侧的前爪上并且测量动物保持“交叉爪”状态的时间（以秒计，最多30秒）。每一动物经历3次（每2分钟1次）连续试验，将动物移出其笼子并将其放在工作台上。待皮下注射或口服产物或其溶剂后进行那些实验1小时。3次试验的平均值代表每一动物的僵住症的持续时间（秒）。每实验组有5或6只大鼠。

统计分析：通过ANOVA、随后进行Dunnett试验评估产物对僵住症持续时间的功效，概率 $P < 0.05$ 。

僵住症引发的 ED_{50} 是能够在与最大值30秒钟（通过溶剂对照组的数值得到校正）相比在一半的时间内引发僵住症的剂量。

结果：为了描述本发明化合物不具备僵住症能效力，通过皮下给药途径实验例6化合物的 ED_{50} 大于80毫克/千克。相比之下，作为参比抗精神病药的氟哌丁苯经过同种给药途径的 ED_{50} 为0.146毫克/千克。该结果表明在避免其作用机理特别基于 D_2 受体阻断的抗精神病药遇到的锥束体外型副作用方面与 D_2 受体相比 D_4 受体的选择性阻断数值较大。