



(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 109232549 A

(43)申请公布日 2019.01.18

(21)申请号 201710559306.4	<i>C07D 211/14</i> (2006.01)
(22)申请日 2017.07.11	<i>C07D 211/32</i> (2006.01)
(71)申请人 江苏恩华药业股份有限公司	<i>A61P 25/18</i> (2006.01)
地址 221000 江苏省徐州市徐州经济开发区杨山路18号	<i>A61P 25/08</i> (2006.01)
	<i>A61P 25/20</i> (2006.01)
	<i>A61P 25/28</i> (2006.01)
(72)发明人 窦飞 陈寅 靖鹏 邱印利	<i>A61P 3/04</i> (2006.01)
于民权 张桂森	<i>A61P 25/00</i> (2006.01)
	<i>A61P 25/14</i> (2006.01)
(51) Int. Cl.	
<i>C07D 413/04</i> (2006.01)	
<i>C07D 413/14</i> (2006.01)	
<i>C07D 295/088</i> (2006.01)	
<i>C07D 295/096</i> (2006.01)	
<i>A61K 31/5377</i> (2006.01)	
<i>A61K 31/4545</i> (2006.01)	
<i>A61K 31/496</i> (2006.01)	
<i>A61K 31/5375</i> (2006.01)	

权利要求书3页 说明书21页

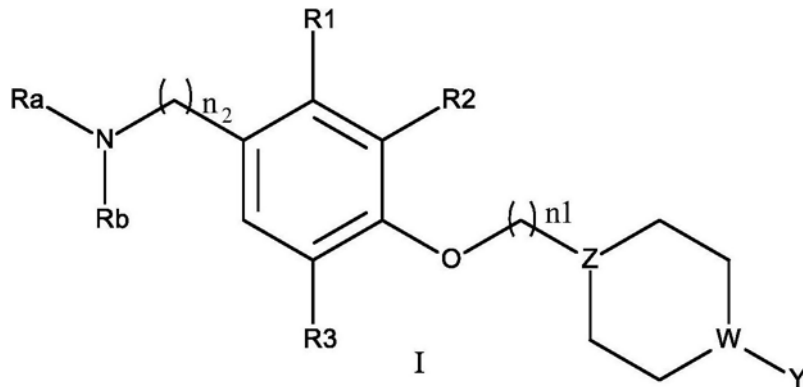
(54)发明名称

一种治疗精神分裂症的化合物及其应用

(57)摘要

本发明提供一种H3受体化合物及其应用,本发明提供的化合物体外实验表明,与H3亲和力高,提示能改善阴性症状和认知障碍;与利培酮相比,对H1的亲和力弱,产生体重增加的副作用可能性较小。

1. 一种化合物, 其为式I所示化合物或者式I所示化合物的立体异构体、互变异构体、氮氧化物、溶剂化物、代谢产物、药学上可接受的盐或它的前药



上述通式中,

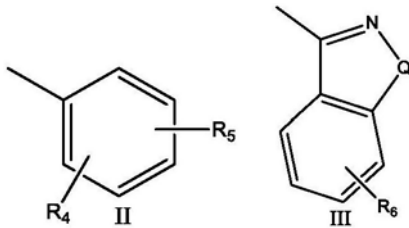
n_1 为3或4,

n_2 为1或2;

Z为CH或N

R_1, R_2 或 R_3 分别独立地代表氢、卤素、 C_1-C_5 的烷基、取代的 C_1-C_5 的烷基或 C_1-C_5 的烷氧基;

W为CH, N或O; W上可以无取代或者可以进一步被Y取代; 其中Y为氢, 式II或式III取代;



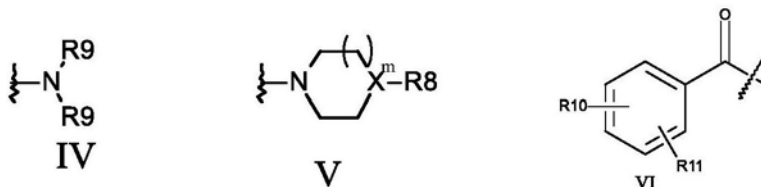
Q为O或S;

R_4, R_5 或 R_6 分别独立地为氢、卤素、 C_1-C_5 的烷基、取代的 C_1-C_5 的烷基或 C_1-C_5 的烷氧基;

R_a 和 R_b 分别独立地为任选取代的含有1~5个碳原子的直链或支链烷基, 所述取代的取代基选自烷基、氰基、羟基、卤素、 $-CN$ 、 $-N(CN)_2$ 和 $-C(CN)_3$ 中的少之一,

或者N连同与其相连的 R_a 和 R_b 共同形成含有至少一个O, N或羰基的五~七元环, 所述五~七元环任选地被任选取代的含有1~5个碳原子的烷基、任选取代的芳基、任选取代的噻吩、 C_1-10 烷基甲酸酯基取代, 所述取代的取代基选自烷基、氰基、羟基、卤素、 $-CN$ 、 $-N(CN)_2$ 和 $-C(CN)_3$ 中的至少之一。

2. 根据权利要求1所述的化合物, 其特征在于, N连同与其相连的 R_a 和 R_b 共同形成式IV或式V化合物,



R_9 为取代或未取代的 C_1-5 烷基; 为甲基或者乙基;

m为0, 1或2;

X为O, N, 或CH中的一种; X上可以无取代或者可以进一步被 R_8 取代, 其中 R_8 为氢, 取代或

未取代的C₁₋₅烷基,羟基、取代或者未取代的苯基、式III化合物,式VI化合物,其中所述的苯基的取代基为卤素;其中,式VI化合物上的取代基R₁₀、R₁₁为卤素。

3. 根据权利要求1或2任一所述的化合物或药学上可接受的盐,其特征在于:所述的未取代的C₁₋₅烷基选自甲基、乙基、丙基、丁基、戊基或异戊基,取代的C₁₋₅烷基选自C₁₋₅卤代烷基。

4. 根据权利要求1或2任一所述的化合物或药学上可接受的盐,其特征在于:所述的卤素为氟、氯、溴、碘。

5. 根据权利要求1所述的化合物或药学上可接受的盐,其特征在于,所述的C_{1-C5}的烷氧基为甲氧基、乙氧基。

6. 根据权利要求1所述的化合物或药学上可接受的盐,其特征在于,所述的取代的苯基为苄基、苄乙基、苄丙基、甲基苄基、甲氧基苄基、甲氧基苄基、氟苄基、氟苄基。

7. 根据权利要求1所述的化合物或其药学上可接受的盐,其特征在于所述的通式I所示的化合物或其药学上可接受的盐选自以下任意一种化合物或其药学上可接受的盐:

(1) 5-氟-3-(1-(3-(4-(吗啉代甲基)苯氧基)丙基)哌啶基-4-基)苯并[d]异恶唑;

(2) 6-氟-3-(1-(3-(4-(哌啶基-1-基甲基)苯氧基)丙基)哌啶基-4-基)苯并[d]异恶唑;

(3) 6-氟-3-(1-(3-(4-((4-甲基哌啶基-1-基)甲基)苯氧基)丙基)哌啶基-4-基)苯并[d]异恶唑;

(4) 6-氟-3-(1-(3-(4-(吡咯烷-1-基甲基)苯氧基)丙基)哌啶基-4-基)苯并[d]异恶唑;

(5) 3-(1-(3-(4-((3,5-二甲基哌啶基-1-基)甲基)苯氧基)丙基)哌啶基-4-基)-5-氟苯并[d]异恶唑;

(6) 1-(4-(3-(4-(5-氟苯并[d]异恶唑啉-3-基)哌啶基-1-基)丙氧基)苯甲基)哌啶基-4-醇;

(7) N-乙基-N-(4-(3-(4-(5-氟苯并[d]异恶唑啉-3-基)哌啶基-1-基)丙氧基)苯甲基)乙胺;

(8) 3-(1-(3-(4-((2,6-二甲基吗啉代)甲基)苯氧基)丙基)哌啶基-4-基)-6-氟苯并[d]异恶唑;

(9) 6-氟-3-(1-(3-(4-((4-甲基哌啶-1-基)甲基)苯氧基)丙基)哌啶基-4-基)苯并[d]异恶唑;

(10) 3-(1-(3-(4-((4-乙基哌啶-1-基)甲基)苯氧基)丙基)哌啶基-4-基)-6-氟苯并[d]异恶唑;

(11) 6-氟-3-(1-(3-(4-((4-苯基哌啶-1-基)甲基)苯氧基)丙基)哌啶基-4-基)苯并[d]异恶唑;

(12) 4-(4-(3-(4-(苯并[d]异噻唑-3-基)哌啶-1-基)丙氧基)苯甲基)吗啉;

(13) 6-氟-3-(1-(4-(3-(吗啉代丙氧基)苯甲基)哌啶基-4-基)苯并[d]异恶唑;

(14) 6-氟-3-(1-(4-(3-(哌啶基-1-基)丙氧基)苯甲基)哌啶基-4-基)苯并[d]异恶唑;

(15) 6-氟-3-(1-(4-((1-甲基哌啶基-4-基)氧基)苯甲基)哌啶基-4-基)苯并[d]异恶唑;

- (16) 6-氟-3-(1-(4-(3-(哌啶基-1-基)丙氧基)苯乙基)哌啶基-4-基)苯并[d]异恶唑；
- (17) 6-氟-3-(1-(4-(3-吗啉代丙氧基)苯乙基)哌啶基-4-基)苯并[d]异恶唑；
- (18) 6-氟-3-(1-(4-(3-(4-甲基哌啶-1-基)丙氧基)苯乙基)哌啶基-4-基)苯并[d]异恶唑；
- (19) 6-氟-3-(1-(4-(3-(4-甲基哌啶基-1-基)丙氧基)苯乙基)哌啶基-4-基)苯并[d]异恶唑；
- (20) 4-(3-(4-(2-(4-(2,3-二氯苯基)哌啶-1-基)乙基)苯氧基)丙基)吗啉；
- (21) 1-(2,3-二氯苯基)-4-(4-(3-(哌啶基-1-基)丙氧基)苯乙基)哌啶；
- (22) 1-(2,3-二氯苯基)-4-(4-(3-(4-甲基哌啶-1-基)丙氧基)苯乙基)哌啶；
- (23) 1-(2,3-二氯苯基)-4-(4-(3-(4-甲基哌啶基-1-基)丙氧基)苯乙基)哌啶；
- (24) (2,4-二氟苯基)(1-(4-(3-吗啉代丙氧基)苯乙基)哌啶基-4-基)甲酮；
- (25) (2,4-二氟苯基)(1-(4-(3-(哌啶基-1-基)丙氧基)苯乙基)哌啶基-4-基)甲酮；
- (26) 6-氟-3-(1-(3-(4-(2-吗啉代乙基)苯氧基)丙基)哌啶基-4-基)苯并[d]异恶唑；
- (27) 6-氟-3-(1-(3-(4-(2-(哌啶基-1-基)乙基)苯氧基)丙基)哌啶基-4-基)苯并[d]异恶唑；
- (28) 6-氟-3-(1-(3-(4-(2-(4-甲基哌啶基-1-基)乙基)苯氧基)丙基)哌啶基-4-基)苯并[d]异恶唑；
- (29) 6-氟-3-(1-(3-(4-(2-(4-甲基哌啶-1-基)乙基)苯氧基)丙基)哌啶基-4-基)苯并[d]异恶唑；
- (30) 4-(3-(4-(2-(哌啶基-1-基)乙基)苯氧基)丙基)吗啉；
- (31) N,N-二乙基-2-(4-(3-吗啉代丙氧基)苯基)乙胺。
8. 一种药物组合物,其特征在于含有权利要求1~7任一项所述的化合物,任选地进一步包含药学上可接受的赋形剂、载体、佐剂、溶媒或它们的组合。
9. 权利要求1~7任一项所述的化合物或者权利要求8所述的药物组合物在制备药物中的用途,所述药物用于治疗个体中由H3受体介导的疾病或病症的用途。
10. 根据权利要求9所述的用途,其特征在于,所述的由H3受体介导的疾病或病症是癫痫、精神分裂症、老年痴呆症、睡眠障碍、过度肥胖、神经痛以及注意缺陷多动症中的一种。

一种治疗精神分裂症的化合物及其应用

技术领域：

[0001] 本发明属于医药领域，具体涉及一种治疗精神分裂症的化合物及其应用

背景技术

[0002] 精神性疾病是严重危害人民健康的多发病和常见病的重大疾病之一，随着社会环境的恶化和生活压力的与日俱增，该类疾病发病率呈明显上升趋势。现已成为严重危害人们身体健康和社会发展的—类重要疾病。目前抗精神分裂药物对阳性症状有效，但是对阴性症状和认知障碍疗效很差，同时有较为严重的血糖升高、高泌乳素血症和体重增加等不良反应。因此，研究开发新型抗精神障碍药物，是临床急切的需求。

[0003] 经过几十年的研究，发现D₂，5-HT_{1A}，5-HT_{2A}和H₁等五个受体对精神分裂症非常重要的作用。与D₂受体作用能有效治疗精神分裂症阳性症状。5-羟色胺系统在调节的前额叶皮层的功能中起着重要作用，包括情绪控制，认知行为和工作记忆。前额叶皮层的锥体神经元和GABA中间神经元包含5-羟色胺受体5-HT_{1A}和5-HT_{2A}。5-羟色胺系统在调节的前额叶皮层的功能中起着重要作用，包括情绪控制，认知行为和工作记忆¹。5-HT_{1A}与非典型抗精神病药物治疗相关，能改善阴性症状和认知障碍。5-HT_{2A}受体涉及到感知、情绪调节以及运动控制的各个方面，阻断5-HT_{2A}受体可使多巴胺的释放正常化，而起到抗精神病作用。

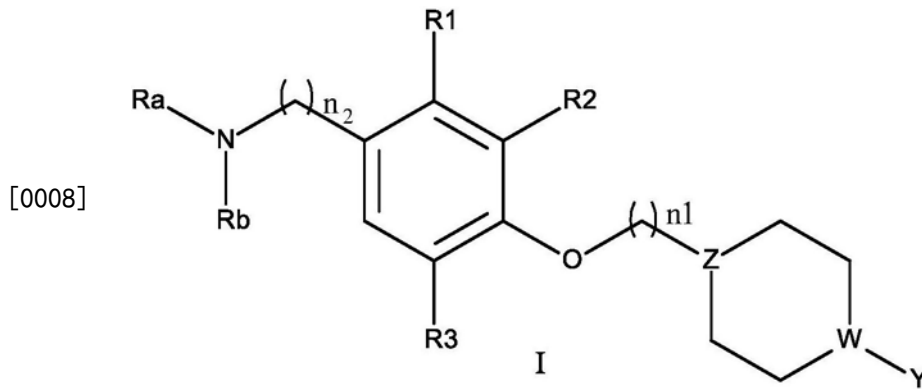
[0004] 组胺(Histamine)，是一种关键性的生物胺，并在中枢神经系统和周围神经系统中作为重要的神经递质。组胺受体隶属于G蛋白偶联受体家族(G-Protein-Coupled-Receptors, GPCRs)，共有4个亚型：H₁，H₂，H₃，H₄。组胺受体各个亚型之间序列同源性不高，为20-38%，其中H₁和H₂最早被发现，H₃和H₄相对发现较晚，最近发现H₄受体参与了炎性调节和免疫调节的过程。组胺H₃受体广泛的分布于中枢神经系统和周围神经系统中。研究发现，H₃受体不仅是一种突出前受体(presynaptic receptor)，可以调节神经元上组胺能神经递质的合成与释放；同时H₃受体还是神经元上的一种异身受体(heteroreceptor)，激活状态下H₃受体通过释放组胺，可以诱导多种神经元递质的释放，如乙酰胆碱能、多巴胺能、GABA、色胺能以及去甲肾上腺素能等神经递质。因此，通过H₃受体可以调节多种神经递质，从而进行多种精神/神经类疾病的治疗，如拮抗H₃受体可以治疗癫痫、精神分裂症、老年痴呆症、睡眠障碍、过度肥胖、神经痛以及注意缺陷多动症等疾病。

[0005] 因此，寻找具有既能治疗阳性症，又能改善精神分裂症的阴性症状和认知障碍，同时降低体重增加的副作用新化合物。

发明内容：

[0006] 为了解决上述技术问题，本发明了相关的解决方案：

[0007] 一方面，本发明提供一种化合物，其为式I所示化合物或者式I所示化合物的立体异构体、互变异构体、氮氧化物、溶剂化物、代谢产物、药学上可接受的盐或它的前药



[0009] 上述通式中，

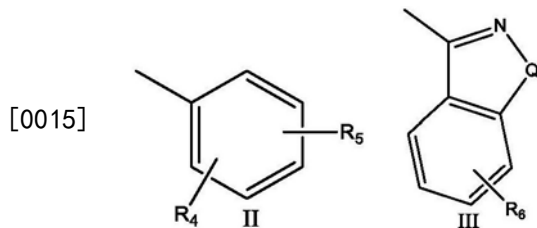
[0010] n_1 为3或4，

[0011] n_2 为1或2；

[0012] Z为CH或N

[0013] R_1, R_2 或 R_3 分别独立地代表氢、卤素、 C_1-C_5 的烷基、取代的 C_1-C_5 的烷基或 C_1-C_5 的烷氧基；

[0014] W为CH, N或O; W上可以无取代或者可以进一步被Y取代; 其中Y为氢, 式II或式III取代;



[0016] Q为O或S;

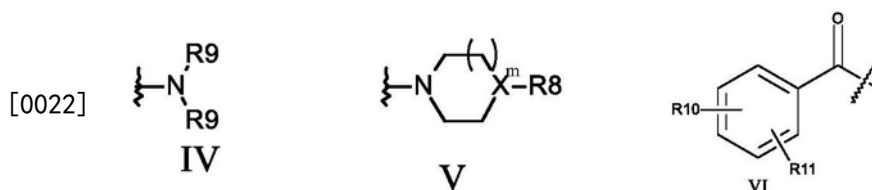
[0017] R_4, R_5 或 R_6 分别独立地为氢、卤素、 C_1-C_5 的烷基、取代的 C_1-C_5 的烷基或 C_1-C_5 的烷氧基；

[0018] R_a 和 R_b 分别独立地为任选取代的含有1~5个碳原子的直链或支链烷基, 所述取代的取代基选自烷基、氰基、羟基、卤素、-CN、-N(CN)₂和-C(CN)₃中的少之一，

[0019] 或者N连同与其相连的 R_a 和 R_b 共同形成含有至少一个O、N或羰基的五~七元环, 所述五~七元环任选地被任选取代的含有1~5个碳原子的烷基、任选取代的芳基、任选取代的噻吩、 C_1-10 烷基甲酸酯基取代, 所述取代的取代基选自烷基、氰基、羟基、卤素、-CN、-N(CN)₂和-C(CN)₃中的至少之一。

[0020] 进一步的, 所述的未取代的 C_1-5 烷基选自甲基、乙基、丙基、丁基、戊基或异戊基, 取代的 C_1-5 烷基选自 C_1-5 卤代烷基。

[0021] 进一步的, 上述发明中的N连同与其相连的 R_a 和 R_b 共同形成式IV或式V化合物,



[0023] R_9 为取代或未取代的 C_1-5 烷基; 为甲基或者乙基;

[0024] m为0,1或2;

[0025] X为O,N,或CH中的一种;X上可以无取代或者可以进一步被R8取代,其中R8为氢,取代或未取代的C₁₋₅烷基,羟基、取代或者未取代的苯基、式III化合物,式VI化合物,其中所述的苯基的取代基为卤素;其中,式VI化合物上的取代基R10、R11为卤素。

[0026] 进一步的,所述的未取代的C₁₋₅烷基选自甲基、乙基、丙基、丁基、戊基或异戊基,取代的C₁₋₅烷基选自C₁₋₅卤代烷基。

[0027] 进一步的,所述的卤素为氟、氯、溴、碘。

[0028] 进一步的,所述的C₁₋₅的烷氧基为甲氧基、乙氧基。

[0029] 进一步的,上述的取代的苯基为苄基、苯乙基、苯丙基、甲基苯基、甲氧基苯基、甲氧基苄基、氟苯基、氟苄基。

[0030] 进一步的,本发明所述的通式I所示的化合物或其药学上可接受的盐选自以下任意一种化合物或其药学上可接受的盐:

[0031] (1) 5-氟-3-(1-(3-(4-(吗啉代甲基)苯氧基)丙基)哌啶基-4-基)苯并[d]异恶唑;

[0032] (2) 6-氟-3-(1-(3-(4-(哌啶基-1-基甲基)苯氧基)丙基)哌啶基-4-基)苯并[d]异恶唑;

[0033] (3) 6-氟-3-(1-(3-(4-((4-甲基哌啶基-1-基)甲基)苯氧基)丙基)哌啶基-4-基)苯并[d]异恶唑;

[0034] (4) 6-氟-3-(1-(3-(4-(吡咯烷-1-基甲基)苯氧基)丙基)哌啶基-4-基)苯并[d]异恶唑;

[0035] (5) 3-(1-(3-(4-((3,5-二甲基哌啶基-1-基)甲基)苯氧基)丙基)哌啶基-4-基)-5-氟苯并[d]异恶唑;

[0036] (6) 1-(4-(3-(4-(5-氟苯并[d]异恶唑啉-3-基)哌啶基-1-基)丙氧基)苯甲基)哌啶基-4-醇;

[0037] (7) N-乙基-N-(4-(3-(4-(5-氟苯并[d]异恶唑啉-3-基)哌啶基-1-基)丙氧基)苯甲基)乙胺;

[0038] (8) 3-(1-(3-(4-((2,6-二甲基吗啉代)甲基)苯氧基)丙基)哌啶基-4-基)-6-氟苯并[d]异恶唑;

[0039] (9) 6-氟-3-(1-(3-(4-((4-甲基哌嗪-1-基)甲基)苯氧基)丙基)哌啶基-4-基)苯并[d]异恶唑;

[0040] (10) 3-(1-(3-(4-((4-乙基哌嗪-1-基)甲基)苯氧基)丙基)哌啶基-4-基)-6-氟苯并[d]异恶唑;

[0041] (11) 6-氟-3-(1-(3-(4-((4-苯基哌嗪-1-基)甲基)苯氧基)丙基)哌啶基-4-基)苯并[d]异恶唑;

[0042] (12) 4-(4-(3-(4-(苯并[d]异噻唑-3-基)哌嗪-1-基)丙氧基)苯甲基)吗啉;

[0043] (13) 6-氟-3-(1-(4-(3-(吗啉代丙氧基)苯甲基)哌啶基-4-基)苯并[d]异恶唑;

[0044] (14) 6-氟-3-(1-(4-(3-(哌啶基-1-基)丙氧基)苯甲基)哌啶基-4-基)苯并[d]异恶唑;

[0045] (15) 6-氟-3-(1-(4-((1-甲基哌啶基-4-基)氧基)苯甲基)哌啶基-4-基)苯并[d]异恶唑;

- [0046] (16) 6-氟-3-(1-(4-(3-(哌啶基-1-基)丙氧基)苯乙基)哌啶基-4-基)苯并[d]异恶唑；
- [0047] (17) 6-氟-3-(1-(4-(3-吗啉代丙氧基)苯乙基)哌啶基-4-基)苯并[d]异恶唑；
- [0048] (18) 6-氟-3-(1-(4-(3-(4-甲基哌啶基-1-基)丙氧基)苯乙基)哌啶基-4-基)苯并[d]异恶唑；
- [0049] (19) 6-氟-3-(1-(4-(3-(4-甲基哌啶基-1-基)丙氧基)苯乙基)哌啶基-4-基)苯并[d]异恶唑；
- [0050] (20) 4-(3-(4-(2-(4-(2,3-二氯苯基)哌啶基-1-基)乙基)苯氧基)丙基)吗啉；
- [0051] (21) 1-(2,3-二氯苯基)-4-(4-(3-(哌啶基-1-基)丙氧基)苯乙基)哌啶；
- [0052] (22) 1-(2,3-二氯苯基)-4-(4-(3-(4-甲基哌啶基-1-基)丙氧基)苯乙基)哌啶；
- [0053] (23) 1-(2,3-二氯苯基)-4-(4-(3-(4-甲基哌啶基-1-基)丙氧基)苯乙基)哌啶；
- [0054] (24) (2,4-二氟苯基)(1-(4-(3-吗啉代丙氧基)苯乙基)哌啶基-4-基)甲酮；
- [0055] (25) (2,4-二氟苯基)(1-(4-(3-(哌啶基-1-基)丙氧基)苯乙基)哌啶基-4-基)甲酮；
- [0056] (26) 6-氟-3-(1-(3-(4-(2-吗啉代乙基)苯氧基)丙基)哌啶基-4-基)苯并[d]异恶唑；
- [0057] (27) 6-氟-3-(1-(3-(4-(2-(哌啶基-1-基)乙基)苯氧基)丙基)哌啶基-4-基)苯并[d]异恶唑；
- [0058] (28) 6-氟-3-(1-(3-(4-(2-(4-甲基哌啶基-1-基)乙基)苯氧基)丙基)哌啶基-4-基)苯并[d]异恶唑；
- [0059] (29) 6-氟-3-(1-(3-(4-(2-(4-甲基哌啶基-1-基)乙基)苯氧基)丙基)哌啶基-4-基)苯并[d]异恶唑；
- [0060] (30) 4-(3-(4-(2-(哌啶基-1-基)乙基)苯氧基)丙基)吗啉；
- [0061] (31) N,N-二乙基-2-(4-(3-吗啉代丙氧基)苯基)乙胺。
- [0062] 另一方面,本发明提供一种药物组合物,其含有本发明任一项所述的化合物,任选地进一步包含药学上可接受的赋形剂、载体、佐剂、溶媒或它们的组合。
- [0063] 另一方面,本发明所述的化合物或所述的药物组合物在制备药物中的用途,所述药物用于治疗个体中由H3受体介导的疾病或病症的用途。
- [0064] 进一步的,本发明所述的所述的由H3受体介导的疾病或病症是癫痫、精神分裂症、老年痴呆症、睡眠障碍、过度肥胖、神经痛以及注意缺陷多动症中的一种。
- [0065] 发明详述:
- [0066] 本文使用的术语“药学上可接受的盐”指本发明化合物的相对无毒的、无机酸或有机酸加成盐。例如,参见S.M.Berge等人,“Pharmaceutical Salts,”J.Pharm.Sci.1977,66, 1-19。
- [0067] 本发明化合物的药学上可接受的盐包括但不限于选自以下组中的盐:草酸盐、盐酸盐、氢溴酸盐、氢碘酸盐、硝酸盐、硫酸盐、硫酸氢盐、磷酸盐、酸式磷酸盐、乙酸盐、乳酸盐、柠檬酸盐、酒石酸盐、马来酸盐、富马酸盐、甲磺酸盐、葡糖酸盐、糖二酸盐、苯甲酸盐、乙磺酸盐、苯磺酸盐或对甲苯磺酸盐。
- [0068] 另一方面,本发明涉及式I化合物可接受的光学异构体。

[0069] 另一方面,本发明还涉及一种药物组合物,含有本发明任一所述的化合物,任选地进一步包含药学上可接受的赋形剂、载体、佐剂、溶媒或它们的组合。

[0070] 另一方面,本发明所述的药物组合物在制备药物中的用途,所述药物用于预防或治疗精神类疾病,任选地所述精神类疾病为神经痛。本发明所述的药物组合物还用于制备其他中枢神经系统疾病药物,例如用于精神分裂症、治抑郁症、记忆障碍以及与智力、学习相关的功能障碍性疾病的药物。

[0071] 本发明化合物的有效剂量可与如惰性稀释剂或某种载体一起口服。可将其包于明胶胶囊中或压制成片。为口服治疗的目的,本发明化合物可与赋形剂一起使用并以片剂、锭剂、胶囊、混悬剂、糖浆剂等形式使用。这些制剂应含有至少0.5wt%的本发明的活性化合物,但可根据特定的剂型变化,占单位重量的4%至约70%是便利的。在这样的组合物中活性化合物的量应达到适当的剂量。本发明优先的组合物和制剂的口服单位剂量含有1.0-300毫克的本发明活性化合物。

[0072] 本发明提供的化合物及其药学上可接受的盐,溶剂化物和水合物可以与药学上可以接受的载体或稀释剂联合应用组成药物制剂。药学上可接受的适当的载体包括惰性固体填充剂或稀释剂和无菌水溶液或有机溶液。

[0073] 本发明化合物的用量取决于疾病或病症的类型和严重性,还取决于对象的特征,例如一般健康、年龄、性别、体重和药物耐受性。技术人员能够根据这些或其它因素来确定适当的剂量。通常所用的中枢神经系统药物的有效剂量是技术人员熟知的。每日总剂量通常在约0.05mg到2000mg之间。

[0074] 本发明涉及药物组合物,其每单位剂量能提供约0.01到1000mg的活性成分。组合物可通过任何适当的途径施用,例如胶囊形式口服,以注射液的形式胃肠外施用,以膏剂或洗剂的形式局部施用,以栓剂的形式直肠施用,以贴片的传递系统的形式经皮施用。

[0075] 本发明提供的化合物可与适当的固体或液体载体或稀释剂组合形成胶囊、片剂、丸剂、散剂、糖浆剂、溶液剂等。片剂、丸剂、胶囊等包含约0.01到约99重量百分比的活性成分和粘合剂例如明胶、玉米淀粉、阿拉伯树胶;赋形剂例如磷酸氢钙;崩解剂例如玉米淀粉、马铃薯淀粉或藻酸;润滑剂例如硬脂酸镁;和甜味剂例如蔗糖、乳糖。当制剂形式为胶囊时,除上述类型的原料外,还可包含液体载体,例如油脂。

[0076] 对于胃肠外施用,本发明提供的化合物可与无菌水或有机介质组合形成可注射的溶液或悬液。

[0077] 有益效果:

[0078] 本发明提供的化合物体外实验表明,与H3亲和力高,提示能改善阴性症状和认知障碍;与利培酮相比,对H1的亲和力弱,产生体重增加的副作用可能性较小。

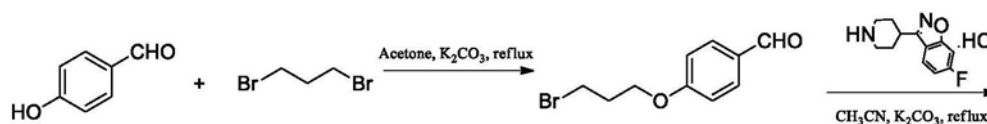
具体实施方式

[0079] 下面的实施例只是以说明为目的而不作为本发明的限制。

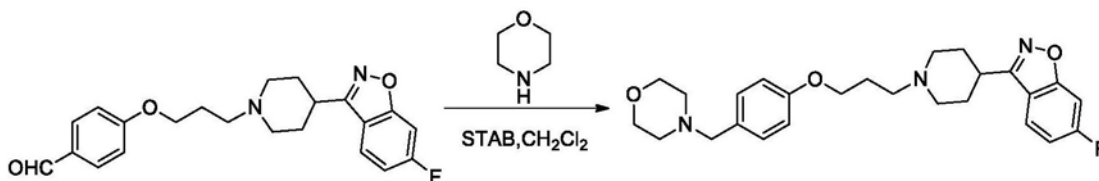
[0080] A、合成方面的实施例

[0081] 实施例1、6-氟-3-(1-(4-(3-吗啉代丙氧基)苯甲基)哌啶基-4-基)苯并[d]异恶唑(1)

[0082] 反应式1



[0083]



[0084] 1) 取4-羟基苯甲醛6.1g, 1,3-二溴丙烷15.0g, 碳酸钾20.7g, 加入丙酮50ml, 加热回流反应6小时。TLC检测, 反应完毕, 冷至室温, 蒸干溶剂, 加入适量二氯甲烷, 水洗, 分去水层, 有机层加无水硫酸镁干燥, 蒸干溶剂, 得浅黄色油状物, 柱层析得白色固体9.4g, 熔点186-188°C, 收率78.3%。

[0085] 2) 取第一步产物4.7g, 无水碳酸钾8.0g, 乙腈50ml, 6-氟-3-(哌啶基-4-基)苯并[d]异恶唑盐酸盐5.5g, 加热回流反应6小时, 冷至室温, 过滤, 蒸干溶剂, 用洗脱剂石油醚:乙酸乙酯2:1过柱得浅黄色油状物6.1g, 收率82.4%。

[0086] 3) 取第二步产物0.7g, 加入吗啉0.35g, 三乙酰氧基硼氢化钠0.84g和二氯甲烷30ml, 室温反应12小时, 用1mol/ml氢氧化钠溶液洗, 分去水层, 有机层加无水硫酸镁干燥, 蒸干溶剂, 得浅黄色油状物, 柱层析得黄色固体0.62g, 熔点:96-98°C, 收率68.6%。¹H NMR (600MHz, CDCl₃) δ7.40 (dd, J=18.0, 12.0Hz, 1H), 7.20 (dd, J=19.2, 3.6Hz, 1H), 7.15-7.06 (m, 3H), 6.92-6.83 (m, 2H), 4.04 (t, J=17.9Hz, 2H), 3.65 (s, 2H), 3.56 (t, J=9.4Hz, 4H), 2.78 (p, J=15.8Hz, 1H), 2.57-2.34 (m, 10H), 1.90-1.64 (m, 4H), 1.42-1.55 (m, 2H)。MS (ESI) m/z 454.2 ([M+H]⁺)。

[0087] 实施例2、6-氟-3-(1-(3-(4-(哌啶基-1-基甲基)苯氧基)丙基)哌啶基-4-基)苯并[d]异

[0088] 恶唑(2)

[0089] 将吗啉换成哌啶, 按实施例1的方法制备目标化合物, 结构式如表1中编号(2)所示。¹H-NMR (600MHz, CDCl₃) δ7.42 (dd, J=18.0, 11.9Hz, 1H), 7.21 (dd, J=19.2, 3.6Hz, 1H), 7.16-7.05 (m, 3H), 6.94-6.81 (m, 2H), 4.05 (t, J=11.6Hz, 2H), 3.66 (s, 2H), 2.77 (p, J=19.0Hz, 1H), 2.60-2.30 (m, 10H), 2.00-1.64 (m, 4H), 1.62-1.18 (m, 8H)。MS (ESI) m/z 452.3 ([M+H]⁺)。

[0090] 实施例3、6-氟-3-(1-(3-(4-(4-甲基哌啶基-1-基)甲基)苯氧基)丙基)哌啶基-4-基)苯并[d]异恶唑(3)

[0091] 将吗啉换成4-甲基哌啶, 按实施例1的方法制备目标化合物, 结构式如表1中编号(3)。¹H-NMR (600MHz, CDCl₃) δ7.41 (dd, J=18.0, 12.1Hz, 1H), 7.21 (dd, J=19.2, 3.6Hz, 1H), 7.18-7.05 (m, 3H), 6.95-6.82 (m, 2H), 4.05 (t, J=18.1Hz, 2H), 3.66 (s, 2H), 2.77 (p, J=19.0Hz, 1H), 2.63-2.31 (m, 10H), 1.94-1.58 (m, 6H), 1.58-1.41 (m, 3H), 1.27-1.37 (m, 2H), 0.86 (d, J=14.4Hz, 3H)。MS (ESI) m/z 466.3 ([M+H]⁺)。

[0092] 实施例4、6-氟-3-(1-(3-(4-(吡咯烷-1-基甲基)苯氧基)丙基)哌啶基-4-基)苯并[d]异恶唑(4)

[0093] 将吗啉换成吡咯烷,按实施例1的方法制备目标化合物,结构式如表1中编号(4)。¹H-NMR (600MHz, CDCl₃) δ7.41 (dd, J=18.0, 12.1Hz, 1H), 7.21 (dd, J=19.2, 3.6Hz, 1H), 7.17-7.03 (m, 3H), 6.96-6.75 (m, 2H), 4.05 (t, J=17.6Hz, 2H), 3.66 (s, 2H), 2.76 (p, J=19.0Hz, 1H), 2.60-2.27 (m, 10H), 1.92-1.61 (m, 8H), 1.55-1.42 (m, 2H). MS (ESI) m/z 438.6 ([M+H]⁺).

[0094] 实施例5、3-(1-(3-(4-((3,5-二甲基哌啶基-1-基)甲基)苯氧基)丙基)哌啶基-4-基)-5-氟苯并[d]异恶唑(5)

[0095] 将吗啉换成3,5-二甲基哌啶,按实施例1的方法制备目标化合物,结构式如表1中编号(5)。¹H-NMR (600MHz, CDCl₃) δ7.41 (dd, J=18.0, 12.1Hz, 1H), 7.22 (dd, J=19.2, 3.6Hz, 1H), 7.12 (m, 3H), 6.89 (m, 2H), 4.05 (t, J=18.1Hz, 2H), 3.59 (s, 2H), 2.71 (m, 3H), 2.47 (m, 6H), 2.05 (dd, J=29.7, 17.8Hz, 2H), 1.78 (m, 7H), 1.51 (d, J=19.0Hz, 2H), 0.95 (d, J=15.1Hz, 6H), 0.84 (m, 1H). MS (ESI) m/z 480.6 ([M+H]⁺).

[0096] 实施例6、1-(4-(3-(4-(5-氟苯并[d]异恶唑啉-3-基)哌啶基-1-基)丙氧基)苯甲基)哌啶基-4-醇(6)

[0097] 将吗啉换成4-羟基哌啶,按实施例1的方法制备目标化合物,结构式如表1中编号(6)。¹H-NMR (600MHz, CDCl₃) δ7.43 (dd, J=17.9, 12.0Hz, 1H), 7.25 (dd, J=19.2, 3.6Hz, 1H), 7.15-7.05 (m, 3H), 6.93-6.82 (m, 2H), 4.04 (t, J=18.2Hz, 2H), 3.70-3.54 (m, 3H), 2.76 (t, J=19.0Hz, 1H), 2.59-2.33 (m, 10H), 1.97-1.81 (m, 3H), 1.81-1.59 (m, 5H), 1.55-1.42 (m, 2H). MS (ESI) m/z 468.6 ([M+H]⁺).

[0098] 实施例7、N-乙基-N-(4-(3-(4-(5-氟苯并[d]异恶唑啉-3-基)哌啶基-1-基)丙氧基)苯甲基)乙胺(7)

[0099] 将吗啉换成二乙基胺,按实施例1的方法制备目标化合物,结构式如表1中编号(7)。¹H-NMR (600MHz, CDCl₃) δ7.37 (dd, J=15.0, 9.9Hz, 1H), 7.18 (dd, J=15.9, 2.9Hz, 1H), 7.15-6.95 (m, 3H), 6.92-6.71 (m, 2H), 4.03 (t, J=15.1Hz, 2H), 3.64 (s, 2H), 2.74 (dd, J=31.5, 15.8Hz, 1H), 2.59-2.25 (m, 10H), 1.96-1.62 (m, 4H), 1.54-1.42 (m, 2H), 1.01 (t, J=12.6Hz, 6H). MS (ESI) m/z 439.6 ([M+H]⁺).

[0100] 实施例8、3-(1-(3-(4-((2,6-二甲基吗啉代)甲基)苯氧基)丙基)哌啶基-4-基)-6-氟苯并[d]异恶唑(8)

[0101] 将吗啉换成2,6-二甲基吗啉,按实施例1的方法制备目标化合物,结构式如表1中编号(8)。¹H-NMR (600MHz, CDCl₃) δ7.41 (dd, J=15.0, 10.1Hz, 1H), 7.22 (dd, J=16.0, 3.0Hz, 1H), 7.16-6.99 (m, 3H), 6.98-6.73 (m, 2H), 4.05 (t, J=15.1Hz, 2H), 3.79-3.40 (m, 4H), 2.85-2.67 (m, 3H), 2.60-2.20 (m, 8H), 1.96-1.63 (m, 4H), 1.50-1.42 (m, 2H), 1.12 (d, J=11.5Hz, 6H). MS (ESI) m/z 482.3 ([M+H]⁺).

[0102] 实施例9、6-氟-3-(1-(3-(4-((4-甲基哌嗪-1-基)甲基)苯氧基)丙基)哌啶基-4-基)苯并[d]异恶唑(9)

[0103] 将吗啉换成4-甲基哌嗪,按实施例1的方法制备目标化合物,结构式如表1中编号(9)。¹H-NMR (600MHz, CDCl₃) δ7.41 (dd, J=15.0, 10.1Hz, 1H), 7.21 (dd, J=16.0, 3.0Hz, 1H), 7.17-7.03 (m, 3H), 6.96-6.72 (m, 2H), 4.05 (t, J=15.2Hz, 2H), 3.66 (s, 2H), 2.77 (p, J=15.8Hz, 1H), 2.57-2.40 (m, 10H), 2.39-2.27 (m, 4H), 2.14 (s, 3H), 1.95-1.64 (m, 4H), 1.54-

1.43 (m, 2H) .MS (ESI) m/z 467.3 ([M+H]⁺) .

[0104] 实施例10、3-(1-(3-(4-((4-乙基哌嗪-1-基)甲基)苯氧基)丙基)哌啶基-4-基)-6-氟苯并[d]异恶唑(10)

[0105] 将吗啉换成4-乙基哌嗪,按实施例1的方法制备目标化合物,结构式如表1中编号(10)。¹H-NMR (600MHz, CDCl₃) δ7.41 (dd, J=15.0, 10.1Hz, 1H), 7.21 (dd, J=16.0, 3.0Hz, 1H), 7.17-7.03 (m, 3H), 6.93-6.76 (m, 2H), 4.05 (t, J=15.1Hz, 2H), 3.66 (s, 2H), 2.77 (p, J=15.8Hz, 1H), 2.57-2.33 (m, 12H), 2.32-2.18 (m, 4H), 1.97-1.62 (m, 4H), 1.56-1.43 (m, 2H), 1.03 (t, J=12.6Hz, 3H) .MS (ESI) m/z 481.3 ([M+H]⁺) .

[0106] 实施例11、6-氟-3-(1-(3-(4-((4-苯基哌嗪-1-基)甲基)苯氧基)丙基)哌啶基-4-基)苯并[d]异恶唑(11)

[0107] 将吗啉换成4-苯基哌嗪,按实施例1的方法制备目标化合物,结构式如表1中编号(11)。¹H-NMR (600MHz, CDCl₃) δ7.36 (dd, J=14.9, 10.0Hz, 1H), 7.22-7.12 (m, 3H), 7.12-7.03 (m, 3H), 6.94-6.81 (m, 4H), 6.81-6.62 (m, 1H), 4.02 (t, J=15.1Hz, 2H), 3.64 (s, 2H), 3.17 (t, J=10.3Hz, 4H), 2.75 (p, J=15.8Hz, 1H), 2.60 (t, J=10.3Hz, 4H), 2.56-2.26 (m, 6H), 1.96-1.61 (m, 4H), 1.56-1.43 (m, 2H) .MS (ESI) m/z 429.3 ([M+H]⁺) .

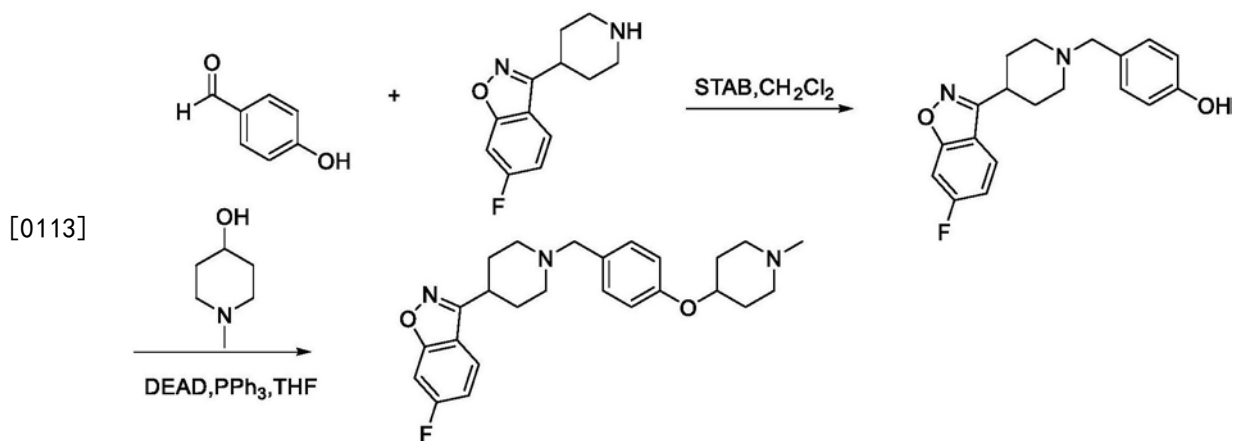
[0108] 实施例12、6-4-(4-(3-(4-(苯并[d]异噻唑-3-基)哌嗪-1-基)丙氧基)苯甲基)吗啉(12)将6-氟-3-(哌啶基-4-基)苯并[d]异恶唑换成4-(苯并[d]异噻唑-3-基)哌嗪,按实施例1的方法制备目标化合物,结构式如表1中编号(12)。¹H-NMR (600MHz, CDCl₃) δ8.40 (dd, J=14.9, 3.0Hz, 1H), 8.11-8.05 (m, 1H), 7.86 (dd, J=15.0, 3.1Hz, 1H), 7.75-7.69 (m, 1H), 7.22-6.99 (m, 2H), 6.98-6.37 (m, 2H), 4.04 (t, J=15.1Hz, 2H), 3.87 (t, J=10.3Hz, 4H), 3.65 (s, 2H), 3.56 (t, J=9.4Hz, 4H), 3.43 (t, J=10.3Hz, 4H), 2.51-2.40 (m, 6H), 1.94-1.64 (m, 2H) .MS (ESI) m/z 454.2 ([M+H]⁺) .

[0109] 实施例13、6-氟-3-(1-(4-(3-吗啉代丙氧基)苯甲基)哌啶基-4-基)苯并[d]异恶唑(13)将吗啉换成6-氟-3-(哌啶基-4-基)苯并[d]异恶唑,6-氟-3-(哌啶基-4-基)苯并[d]异恶唑换成吗啉,按实施例1的方法制备目标化合物,按实施例1的方法制备目标化合物,结构式如表1中编号(13)。¹H-NMR (600MHz, CDCl₃) δ7.39 (dd, J=14.9, 10.0Hz, 1H), 7.19 (dd, J=15.9, 2.9Hz, 1H), 7.16-7.03 (m, 3H), 6.93-6.69 (m, 2H), 4.04 (t, J=15.1Hz, 2H), 3.65 (s, 2H), 3.59-3.38 (m, 5H), 2.66-2.36 (m, 6H), 2.36-2.25 (m, 4H), 2.00-1.63 (m, 4H), 1.55-1.42 (m, 2H) .MS (ESI) m/z 453.2 ([M+H]⁺) .

[0110] 实施例14、6-氟-3-(1-(4-(3-(哌啶基-1-基)丙氧基)苯甲基)哌啶基-4-基)苯并[d]异恶唑(14)

[0111] 将吗啉换成6-氟-3-(哌啶基-4-基)苯并[d]异恶唑,6-氟-3-(哌啶基-4-基)苯并[d]异恶唑换成吗啉,按实施例1的方法制备目标化合物,结构式如表1中编号(14)。¹H-NMR (600MHz, CDCl₃) δ7.41 (dd, J=15.0, 10.1Hz, 1H), 7.21 (dd, J=15.9, 2.9Hz, 1H), 7.17-7.03 (m, 3H), 6.96-6.63 (m, 2H), 4.05 (t, J=14.9Hz, 2H), 3.66 (s, 2H), 3.49 (p, J=16.0Hz, 1H), 2.68-2.12 (m, 10H), 1.97-1.61 (m, 4H), 1.58-1.44 (m, 6H), 1.44-1.21 (m, 2H) .MS (ESI) m/z 452.3 ([M+H]⁺) .

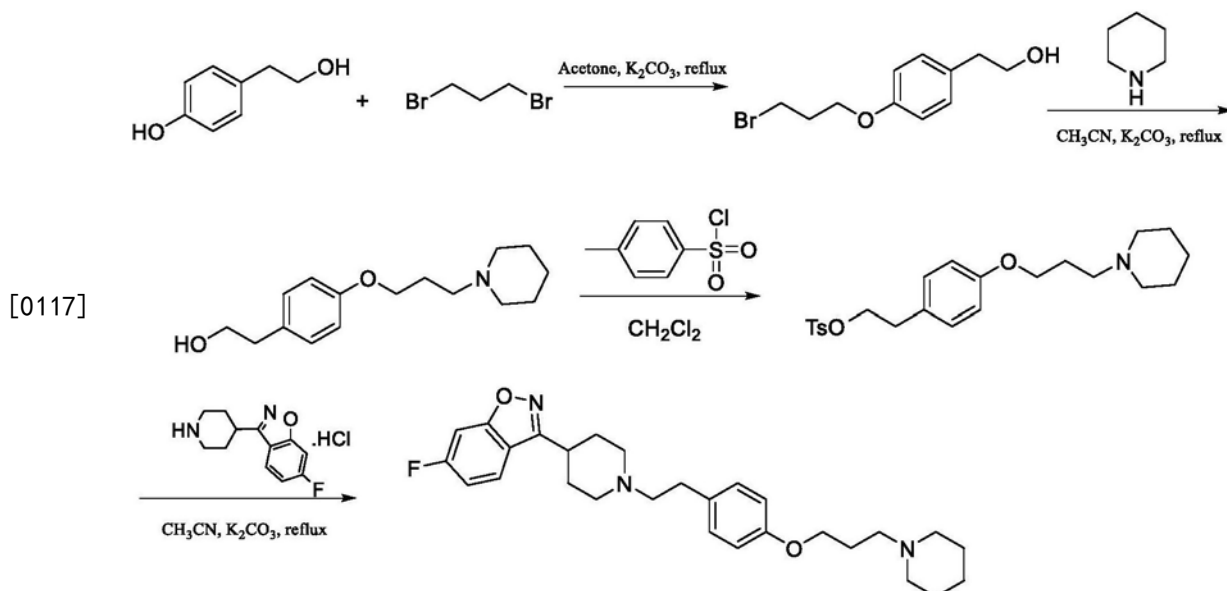
[0112] 实施例15、6-氟-3-(1-(4-((1-甲基哌啶基-4-基)氧基)苯甲基)哌啶基-4-基)苯并[d]异恶唑(15)



[0114] 1) 取4-羟基苯甲醛6.1g, 加入6-氟-3-(哌啶基-4-基) 苯并[d]异恶唑13.2g, 三乙酰氧基硼氢化钠21.2g和二氯甲烷100ml, 室温反应12小时, 用1mol/ml氢氧化钠溶液洗, 分去水层, 有机层加无水硫酸镁干燥, 蒸干溶剂, 得浅黄色油状物, 柱层析得黄色固体8.4g, 熔点: 122-123°C, 收率51.5%。

[0115] 2) 取第一步产物1.2g, 加入N-甲基-4-哌啶醇0.84g, 三苯基磷2.2g和20ml四氢呋喃, 冰浴冷却条件下向其中缓慢滴加1.3gDEAD, 滴加完毕后室温反应8小时。用饱和氯化钠溶液洗, 分去水层, 有机层加无水硫酸镁干燥, 蒸干溶剂, 得浅黄色油状物, 柱层析得黄色油状物0.85g, 收率54.8%。¹H-NMR (600MHz, CDCl₃) δ 7.41 (dd, J=15.0, 10.1Hz, 1H), 7.21 (dd, J=16.0, 3.0Hz, 1H), 7.17-7.00 (m, 3H), 6.97-6.71 (m, 2H), 3.76 (p, J=14.7Hz, 1H), 3.66 (s, 2H), 3.49 (p, J=15.9Hz, 1H), 2.56-2.36 (m, 8H), 2.18 (s, 3H), 2.16-2.01 (m, 2H), 1.96-1.82 (m, 2H), 1.81-1.68 (m, 2H), 1.55-1.42 (m, 2H). MS (ESI) m/z 424.2 ([M+H]⁺).

[0116] 实施例16、6-氟-3-(1-(4-(3-(哌啶基-1-基)丙氧基)苯乙基)哌啶基-4-基) 苯并[d]异恶唑 (16)



[0118] 1) 取4-羟基苯乙醇6.9g, 1,3-二溴丙烷14.9g, 碳酸钾20.7g, 加入丙酮50ml, 加热回流反应6小时。TLC检测, 反应完毕, 冷至室温, 蒸干溶剂, 加入适量二氯甲烷, 水洗, 分去水层, 有机层加无水硫酸镁干燥, 蒸干溶剂, 得浅黄色油状物, 柱层析得白色固体9.3g, 熔点 102-104°C, 收率72.3%。

[0119] 2) 取第一步产物5.2g,无水碳酸钾8.0g,乙腈50ml,哌啶3.4g,加热回流反应6小时,冷至室温,过滤,蒸干溶剂,用洗脱剂石油醚:乙酸乙酯1:2过柱得浅黄色油状物4.3g,收率81.8%。

[0120] 3) 取第二步产物2.6g溶于30ml二氯甲烷,常温搅动下滴入用10ml溶解的2.8g对甲基苯磺酰氯,滴加完室温反应12小时,用1mol/ml氢氧化钠溶液洗,分去水层,有机层加无水硫酸镁干燥,蒸干溶剂,得浅黄色油状物,柱层析得黄色油状物3.8g,收率91.5%。

[0121] 4) 取第三步产物2.1g,无水碳酸钾2.1g,乙腈50ml,6-氟-3-(哌啶基-4-基)苯并[d]异恶唑盐酸盐1.3g,加热回流反应6小时,冷至室温,过滤,蒸干溶剂,用洗脱剂二氯甲烷:甲醇30:1过柱得浅黄色固体1.9g,熔点123-124,收率83.2%。¹H NMR (600MHz, CDCl₃) δ 7.40 (dd, J=15.0, 9.9Hz, 1H), 7.20 (dd, J=15.9, 2.9Hz, 1H), 7.15-7.05 (m, 3H), 6.93-6.66 (m, 2H), 4.04 (t, J=14.3Hz, 2H), 2.90-2.60 (m, 5H), 2.59-2.28 (m, 10H), 1.98-1.63 (m, 4H), 1.63-1.43 (m, 6H), 1.43-1.18 (m, 2H). MS (ESI) m/z 466.3 ([M+H]⁺).

[0122] 实施例17、6-氟-3-(1-(4-(3-吗啉代丙氧基)苯乙基)哌啶基-4-基)苯并[d]异恶唑(17)将哌啶换成吗啉,按实施例16的方法制备目标化合物,结构式如表1中编号(17)。¹H-NMR (600MHz, CDCl₃) δ 7.41 (dd, J=15.0, 10.1Hz, 1H), 7.22 (dd, J=16.0, 3.0Hz, 1H), 7.16-7.07 (m, 3H), 6.96-6.65 (m, 2H), 4.05 (t, J=15.2Hz, 2H), 3.55 (t, J=9.4Hz, 4H), 2.86-2.60 (m, 5H), 2.56-2.31 (m, 10H), 1.96-1.63 (m, 4H), 1.55-1.42 (m, 2H). MS (ESI) m/z 468.3 ([M+H]⁺).

[0123] 实施例18、6-氟-3-(1-(4-(3-(4-甲基哌嗪-1-基)丙氧基)苯乙基)哌啶基-4-基)苯并[d]异恶唑(18)

[0124] 将哌啶换成N-甲基哌嗪,按实施例16的方法制备目标化合物,结构式如表1中编号(18)。¹H-NMR (600MHz, CDCl₃) δ 7.39 (dd, J=15.0, 10.0Hz, 1H), 7.20 (dd, J=16.0, 3.1Hz, 1H), 7.16-7.05 (m, 3H), 6.92-6.79 (m, 2H), 4.04 (t, J=15.2Hz, 2H), 2.86-2.60 (m, 5H), 2.57-2.33 (m, 6H), 2.28 (s, 8H), 2.13 (s, 3H), 1.91-1.66 (m, 4H), 1.55-1.43 (m, 2H). MS (ESI) m/z 481.3 ([M+H]⁺).

[0125] 实施例19、6-氟-3-(1-(4-(3-(4-甲基哌啶基-1-基)丙氧基)苯乙基)哌啶基-4-基)苯并[d]异恶唑(19)

[0126] 将哌啶换成4-甲基哌啶,按实施例16的方法制备目标化合物,结构式如表1中编号(19)。¹H-NMR (600MHz, CDCl₃) δ 7.39 (dd, J=14.9, 10.0Hz, 1H), 7.20 (dd, J=16.0, 3.0Hz, 1H), 7.14-7.05 (m, 3H), 6.96-6.70 (m, 2H), 4.06 (t, J=15.2Hz, 2H), 2.86-2.59 (m, 5H), 2.58-2.26 (m, 10H), 1.96-1.58 (m, 6H), 1.58-1.17 (m, 5H), 0.86 (d, J=12.3Hz, 3H). MS (ESI) m/z 480.3 ([M+H]⁺).

[0127] 实施例20、4-(3-(4-(2-(4-(2,3-二氯苯基)哌嗪-1-基)乙基)苯氧基)丙基)吗啉(20)将哌啶换成吗啉,6-氟-3-(哌啶基-4-基)苯并[d]异恶唑盐酸盐换成2,3-二氯苯基哌嗪盐酸盐,按实施例16的方法制备目标化合物,结构式如表1中编号(20)。¹H-NMR (600MHz, CDCl₃) δ 7.25-7.05 (m, 2H), 7.02-6.86 (m, 2H), 6.86-6.71 (m, 2H), 6.52 (dd, J=14.6, 3.4Hz, 1H), 4.03 (t, J=15.1Hz, 2H), 3.53 (t, J=9.4Hz, 4H), 3.42 (s, 8H), 2.81-2.59 (m, 4H), 2.47 (t, J=15.4Hz, 2H), 2.32 (t, J=9.4Hz, 4H), 1.93-1.61 (m, 2H). MS (ESI) m/z 478.2 ([M+H]⁺).

- [0128] 实施例21、1-(2,3-二氯苯基)-4-(4-(3-(哌啶基-1-基)丙氧基)苯乙基)哌啶(21)
- [0129] 将6-氟-3-(哌啶基-4-基)苯并[d]异恶唑盐酸盐换成2,3-二氯苯基哌啶盐酸盐,按实施例16的方法制备目标化合物,结构式如表1中编号(21)。¹H-NMR(600MHz,CDCl₃) δ 7.18-7.08(m,2H),7.07-6.76(m,4H),6.55(dd,J=14.7,3.5Hz,1H),4.05(t,J=15.2Hz,2H),3.44(s,8H),2.81-2.60(m,4H),2.51-2.40(m,6H),2.02-1.69(m,2H),1.58-1.43(m,4H),1.42-1.25(m,2H)。MS(ESI)m/z 476.2([M+H]⁺)。
- [0130] 实施例22、1-(2,3-二氯苯基)-4-(4-(3-(4-甲基哌啶-1-基)丙氧基)苯乙基)哌啶(22)将哌啶换成N-甲基哌啶,6-氟-3-(哌啶基-4-基)苯并[d]异恶唑盐酸盐换成2,3-二氯苯基哌啶盐酸盐,按实施例16的方法制备目标化合物,结构式如表1中编号(22)。¹H-NMR(600MHz,CDCl₃) δ 7.25-7.09(m,2H),7.02(dd,J=14.9,3.4Hz,1H),6.98-6.78(m,3H),6.55(dd,J=14.7,3.5Hz,1H),4.05(t,J=15.2Hz,2H),3.44(s,8H),2.88-2.57(m,4H),2.48(t,J=15.3Hz,2H),2.29(s,8H),2.14(s,3H),1.94-1.68(m,2H)。MS(ESI)m/z 491.2([M+H]⁺)。
- [0131] 实施例23、1-(2,3-二氯苯基)-4-(4-(3-(4-甲基哌啶基-1-基)丙氧基)苯乙基)哌啶(23)将哌啶换成4-甲基哌啶,6-氟-3-(哌啶基-4-基)苯并[d]异恶唑盐酸盐换成2,3-二氯苯基哌啶盐酸盐,按实施例16的方法制备目标化合物,结构式如表1中编号(23)。¹H-NMR(600MHz,CDCl₃) δ 7.18-7.07(m,2H),7.05-6.88(m,2H),6.87-6.78(m,2H),6.53(dd,J=14.7,3.3Hz,1H),4.04(t,J=15.1Hz,2H),3.43(s,8H),2.83-2.59(m,4H),2.57-2.25(m,6H),1.99-1.42(m,5H),1.39-1.27(m,2H),0.86(d,J=12.3Hz,2H)。MS(ESI)m/z 490.2([M+H]⁺)。
- [0132] 实施例24、(2,4-二氟苯基)(1-(4-(3-吗啉代丙氧基)苯乙基)哌啶基-4-基)甲酮(24)将哌啶换成吗啉,6-氟-3-(哌啶基-4-基)苯并[d]异恶唑盐酸盐换成(2,4-二氟苯基)(哌啶基-4-基)甲酮盐酸盐,按实施例16的方法制备目标化合物,结构式如表1中编号(24)。¹H-NMR(600MHz,CDCl₃) δ 7.85-7.78(m,1H),7.23-7.07(m,3H),6.99-6.92(m,1H),6.91-6.79(m,2H),4.05(t,J=15.2Hz,2H),3.55(t,J=9.4Hz,4H),3.33(p,J=16.1Hz,1H),2.81-2.60(m,4H),2.56-2.31(m,10H),2.16-2.04(m,2H),1.94-1.68(m,4H)。MS(ESI)m/z 473.3([M+H]⁺)。
- [0133] 实施例25、(2,4-二氟苯基)(1-(4-(3-(哌啶基-1-基)丙氧基)苯乙基)哌啶基-4-基)甲酮(25)
- [0134] 将6-氟-3-(哌啶基-4-基)苯并[d]异恶唑盐酸盐换成(2,4-二氟苯基)(哌啶基-4-基)甲酮盐酸盐,按实施例16的方法制备目标化合物,结构式如表1中编号(25)。¹H-NMR(600MHz,CDCl₃) δ 7.85-7.78(m,1H),7.24-7.07(m,3H),7.00-6.93(m,1H),6.90-6.74(m,2H),4.05(t,J=15.1Hz,2H),3.33(p,J=16.1Hz,1H),2.84-2.61(m,4H),2.58-2.32(m,10H),2.16-2.04(m,2H),1.94-1.71(m,4H),1.59-1.43(m,4H),1.41-1.32(m,2H)。MS(ESI)m/z 471.3([M+H]⁺)。
- [0135] 实施例26、6-氟-3-(1-(3-(4-(2-吗啉代乙基)苯氧基)丙基)哌啶基-4-基)苯并[d]异恶唑(26)
- [0136] 将哌啶换成6-氟-3-(哌啶基-4-基)苯并[d]异恶唑盐酸盐,6-氟-3-(哌啶基-4-基)苯并[d]异恶唑盐酸盐换成吗啉,按实施例16的方法制备目标化合物,结构式如表1中编号(26)。¹H-NMR(600MHz,CDCl₃) δ 7.41(dd,J=15.0,10.1Hz,1H),7.21(dd,J=15.9,2.9Hz,

1H), 7.17-7.03 (m, 3H), 6.96-6.74 (m, 2H), 4.05 (t, J=15.1Hz, 2H), 3.56 (t, J=9.4Hz, 4H), 2.85-2.61 (m, 5H), 2.61-2.27 (m, 10H), 1.94-1.60 (m, 4H), 1.55-1.42 (m, 2H). MS (ESI) m/z 468.3 ([M+H]⁺).

[0137] 实施例27、6-氟-3-(1-(3-(4-(2-(哌啶基-1-基)乙基)苯氧基)丙基)哌啶基-4-基)苯并[d]异恶唑(27)

[0138] 将哌啶换成6-氟-3-(哌啶基-4-基)苯并[d]异恶唑盐酸盐,6-氟-3-(哌啶基-4-基)苯并[d]异恶唑盐酸盐换成哌啶,按实施例16的方法制备目标化合物,结构式如表1中编号(27)。¹H-NMR (600MHz, CDCl₃) δ7.41 (dd, J=15.0, 10.1Hz, 1H), 7.21 (dd, J=16.0, 3.0Hz, 1H), 7.17-7.02 (m, 3H), 6.93-6.59 (m, 2H), 4.05 (t, J=15.1Hz, 2H), 2.90-2.60 (m, 5H), 2.61-2.27 (m, 10H), 1.96-1.61 (m, 4H), 1.62-1.08 (m, 8H). MS (ESI) m/z 466.3 ([M+H]⁺).

[0139] 实施例28、6-氟-3-(1-(3-(4-(2-(4-甲基哌啶基-1-基)乙基)苯氧基)丙基)哌啶基-4-基)苯并[d]异恶唑(28)

[0140] 将哌啶换成6-氟-3-(哌啶基-4-基)苯并[d]异恶唑盐酸盐,6-氟-3-(哌啶基-4-基)苯并[d]异恶唑盐酸盐换成4-甲基哌啶,按实施例16的方法制备目标化合物,结构式如表1中编号(28)。¹H-NMR (600MHz, CDCl₃) δ7.41 (dd, J=15.0, 10.1Hz, 1H), 7.21 (dd, J=16.0, 3.0Hz, 1H), 7.15-7.06 (m, 3H), 6.95-6.78 (m, 2H), 4.05 (t, J=15.0Hz, 2H), 3.48 (p, J=16.0Hz, 1H), 2.85-2.60 (m, 4H), 2.60-2.24 (m, 10H), 1.91-1.59 (m, 6H), 1.58-1.20 (m, 5H), 0.86 (d, J=12.1Hz, 3H). MS (ESI) m/z 480.3 ([M+H]⁺).

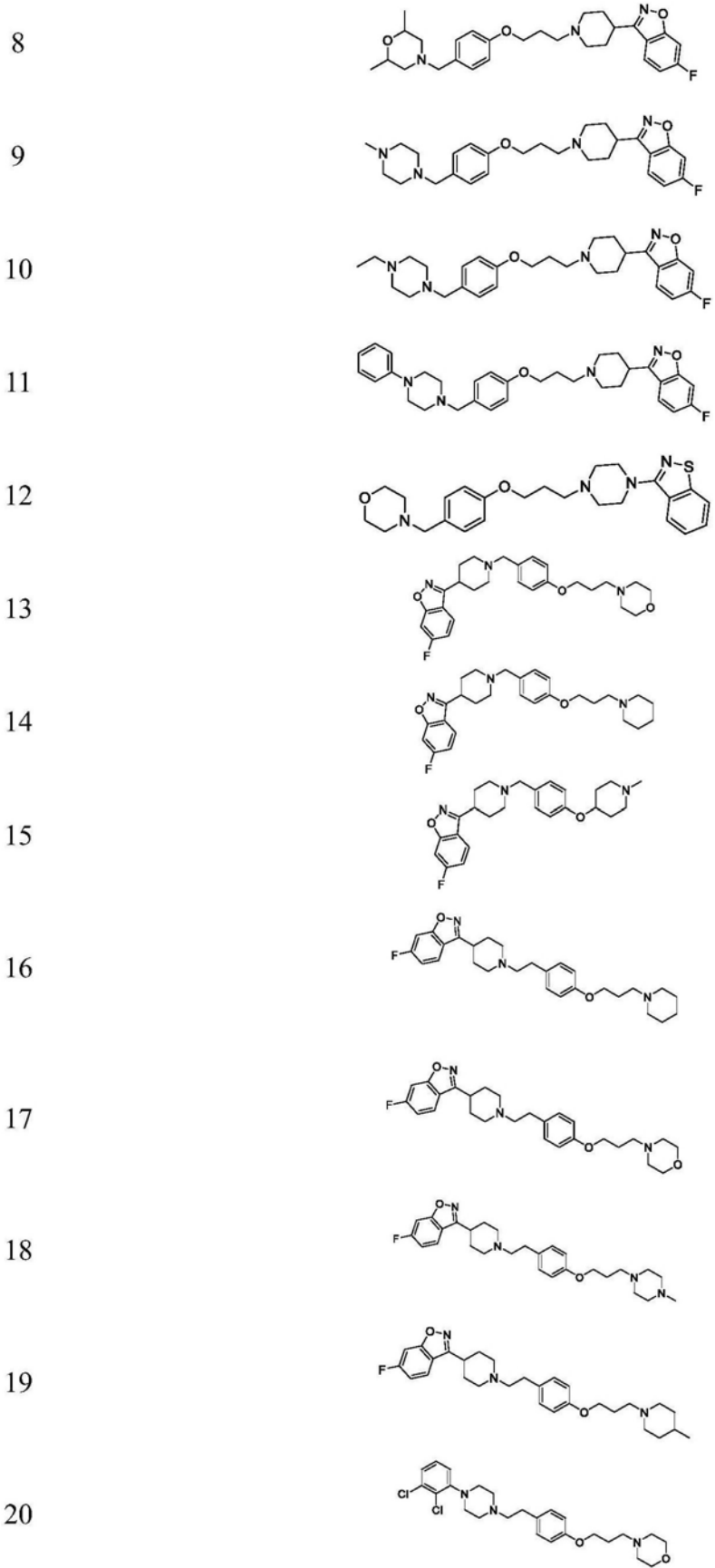
[0141] 实施例29、6-氟-3-(1-(3-(4-(2-(4-甲基哌啶-1-基)乙基)苯氧基)丙基)哌啶基-4-基)苯并[d]异恶唑(29)

[0142] 将哌啶换成6-氟-3-(哌啶基-4-基)苯并[d]异恶唑盐酸盐,6-氟-3-(哌啶基-4-基)苯并[d]异恶唑盐酸盐换成N-甲基哌啶,按实施例16的方法制备目标化合物,结构式如表1中编号(29)。¹H-NMR (600MHz, CDCl₃) δ7.41 (dd, J=15.0, 10.0Hz, 1H), 7.21 (dd, J=16.0, 3.0Hz, 1H), 7.17-7.03 (m, 3H), 6.96-6.61 (m, 2H), 4.05 (t, J=14.9Hz, 2H), 3.47 (dd, J=32.0, 16.0Hz, 1H), 2.79-2.61 (m, 4H), 2.58-2.33 (m, 6H), 2.29 (s, 8H), 2.14 (s, 3H), 1.92-1.65 (m, 4H), 1.55-1.42 (m, 2H). MS (ESI) m/z 481.3 ([M+H]⁺).

[0143] 表1实施例1~31制备的化合物编号及其结构式

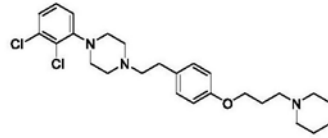
[0144]

编号	化合物结构
1	
2	
3	
4	
5	
6	
7	

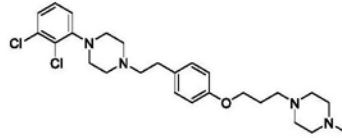


[0146]

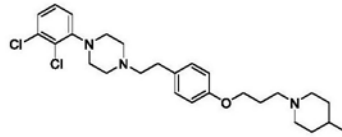
21



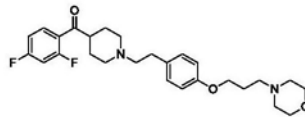
22



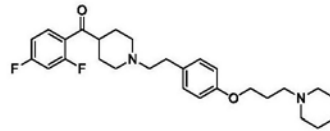
23



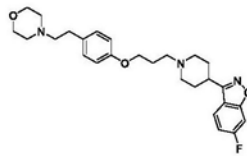
24



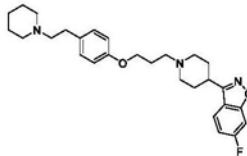
25



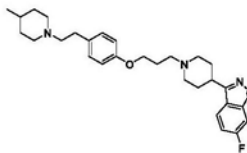
26



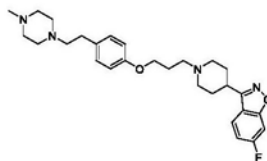
27



28



29



[0147] B、药理方面的实施例

[0148] 实施例32

[0149] 5-HT_{1A}膜的制备

[0150] 大鼠断头,冰上操作,迅速取脑皮层,加入3ml缓冲液(0.05M的Tris-HCl缓冲液,含0.1%的抗坏血酸、10um优降宁和4mM CaCl₂)于4档3-4s匀浆,匀浆4次,然后加入5ml缓冲液(0.05M的Tris-HCl缓冲液,含0.1%的抗坏血酸、10um优降宁和4mM CaCl₂),于37℃孵化10min,孵化完后试管用天平调整重量,在12000r,4℃离心20min,弃上清液,加入3ml缓冲

液,用旋涡混合器混匀,再加入5ml缓冲液,离心,重复三次离心,离心完毕,弃上清液,将沉淀于-80℃储存备用。

[0151] 受体结合实验材料:

[0152] 同位素配基³H-8-OH-DPAT (67.0Ci/mmol),购自PerkinElmer公司;5-HT,购自RBI公司;GF/C玻璃纤维滤纸,购自Whatman公司;Tris进口分装;PPO、POPOP购自上海试剂一厂;脂溶性闪烁液。Beckman LS-6500型多功能液体闪烁计数仪。

[0153] 实验方法:

[0154] (1) 先将制备好的膜用适量的缓冲液,用匀浆机分散均匀,将15只试管混入到100ml的容器中,加入适量的缓冲液呈50ml膜的混悬液,备用。

[0155] (2) 各反应管分别加入膜制备物100μL,缓冲液100μL。

[0156] (3) 总结合管(TB)加入100μL缓冲液,非特异性结合管(NB)加入5-HT100μL(终浓度10⁻⁵M),各受试化合物特异性结合管(SB)加入100μL受试化合物(终浓度10⁻⁵M);

[0157] (4) 各反应管分别加入放射性配体³H-8-OH-DPAT 10μL(各反应管均设2个平行管,加样时各管置于冰上)。

[0158] (5) 将各反应管37℃温孵10min,反应完毕,结合的配基通过减压快速过滤,用冰冷的试验缓冲液充分洗涤,将滤片取出放到3ml闪烁杯中,加入2ml的甲苯闪烁液并混匀;

[0159] (6) 将闪烁瓶放入液闪计数仪计数

[0160] 抑制率(I%) = (总结合管cpm—化合物cpm) / (总结合管cpm—非特异结合管cpm) × 100%

[0161] 化合物每次实验做两复管,进行两次单独实验。实验结果见表2

[0162] 实施例33

[0163] 5-HT_{2A}膜的制备

[0164] 大鼠断头,冰上操作,迅速取脑皮层,加入3ml缓冲液(0.05M的Tris-HCl缓冲液:取6.05gTris溶于1000ml双蒸水中,用浓HCl调PH为7.5)于4档3-4s匀浆,匀浆4次,然后加入5ml缓冲液,于37℃孵化10min,孵化完后试管用天平调整重量,在12000r,4℃离心20min,弃上清液,加入3ml缓冲液,用旋涡混合器混匀,再加入5ml缓冲液,离心,(重复三次离心),离心完毕,弃上清液,将沉淀于-80℃储存备用。

[0165] 受体结合实验材料:

[0166] 同位素配基 [³H]-Ketanserin (67.0Ci/mmol),购自PerkinElmer公司;Methysergide,购自RBI公司;GF/C玻璃纤维滤纸,购自Whatman公司;Tris进口分装;PPO、POPOP购自上海试剂一厂;脂溶性闪烁液。Beckman LS-6500型多功能液体闪烁计数仪。

[0167] 实验方法:

[0168] (1) 先将制备好的膜用适量的缓冲液,用匀浆机分散均匀,将15只试管混入到100ml的容器中,加入适量的缓冲液呈50ml膜的混悬液,备用。

[0169] (2) 各反应管分别加入膜制备物100μL,缓冲液100μL。

[0170] (3) 总结合管(TB)加入100μL缓冲液,非特异性结合管(NB)加入Methysergide 100μL(终浓度10⁻⁵M),各受试化合物特异性结合管(SB)加入100μL受试化合物(终浓度10⁻⁵M);

[0171] (4) 各反应管分别加入放射性配体³H-Ketanserin 10μL(各反应管均设2个平行管,加样时各管置于冰上)。

[0172] (5) 将各反应管37℃温孵15min,反应完毕,结合的配基通过减压快速过滤,用冰冷的试验缓冲液充分洗涤,将滤片取出放到3ml闪烁杯中,加入2ml的甲苯闪烁液并混匀;

[0173] (6) 将闪烁瓶放入液闪计数器计数

[0174] 抑制率(I%) = (总结合管cpm—化合物cpm) / (总结合管cpm—非特异结合管cpm) × 100%

[0175] 化合物每次实验做两复管,进行两次单独实验。实验结果见表2

[0176] 实施例34

[0177] D₂膜的制备

[0178] 大鼠断头,冰上操作,迅速取脑纹状体,加入3ml缓冲液(0.05M的Tris-HCl缓冲液,含NaCl 120mM、KCl 5mM、MgCl₂ 1mM、CaCl₂ 1mM),于4档3-4s匀浆,匀浆4次,然后加入5ml缓冲液,将匀浆完的试管用天平调整重量,在12000r,4℃离心20min,弃上清液,加入3ml缓冲液,用旋涡混合器混匀,再加入5ml缓冲液,离心,重复三次离心,离心完毕,弃上清液,将沉淀于-80℃储存备用。

[0179] 受体结合实验材料:

[0180] 同位素配基³H-Spiperone (67.0Ci/mmol),购自PerkinElmer公司;Butaclamol,购自RBI公司;GF/C玻璃纤维滤纸,购自Whatman公司;Tris进口分装;PPO、POPOP购自上海试剂一厂;脂溶性闪烁液。Beckman LS-6500型多功能液体闪烁计数器。

[0181] 实验方法:

[0182] (1) 先将制备好的膜用适量的缓冲液,用匀浆机分散均匀,将15只试管混入到100ml的容器中,加入适量的缓冲液呈50ml膜的混悬液,备用。

[0183] (2) 各反应管分别加入膜制备物100μL,缓冲液100μL。

[0184] (3) 总结合管(TB)加入100μL缓冲液,非特异性结合管(NB)加入100μLButaclamol(终浓度10⁻⁵M),各受试化合物特异性结合管(SB)加入100μL受试化合物(终浓度10⁻⁵M);

[0185] (4) 各反应管分别加入放射性配体³H-Spiperone 10μL(各反应管均设2个平行管,加样时各管置于冰上)。

[0186] (5) 将各反应管37℃温孵20min,反应完毕,结合的配基通过减压快速过滤,用冰冷的试验缓冲液充分洗涤,将滤片取出放到3ml闪烁杯中,加入2ml的甲苯闪烁液并混匀;

[0187] (6) 将闪烁瓶放入液闪计数器计数

[0188] 抑制率(I%) = (总结合管cpm—化合物cpm) / (总结合管cpm—非特异结合管cpm) × 100%

[0189] 化合物每次实验做两复管,进行两次单独实验。实验结果见表2。

[0190] 实施例35

[0191] 组胺H₁受体膜的制备

[0192] 豚鼠断头,冰上操作,迅速取豚鼠小脑,加入3mL缓冲液(磷酸二氢钾1.36克,0.1mol/L的氢氧化钠79mL,用双蒸水稀释至200mL),用旋涡混合器混匀,在48000g,4℃离心10min,弃上清液,取沉淀,再加入缓冲液洗涤,重复三次离心,离心完毕,弃上清液,将沉淀于-80℃储存备用。

[0193] 受体结合实验材料:

[0194] 同位素配基³H-pyrilamine (67.0Ci/mmol),购自PerkinElmer公司;

promethazine, 购自RBI公司; GF/C玻璃纤维滤纸, 购自Whatman公司; Tris进口分装; PPO、POPOP购自上海试剂一厂; 脂溶性闪烁液。Beckman LS-6500型多功能液体闪烁计数仪。

[0195] 实验方法:

[0196] 第一步: 先将制备好的膜用适量的缓冲液, 用匀浆机分散均匀, 将15只试管混入到100ml的容器中, 加入适量的匀浆液呈50ml膜的混悬液, 备用。

[0197] 第二步: 各反应管分别加入膜制备物100 μ L。

[0198] 第三步: 总结合管 (TB) 加入100 μ L缓冲液, 非特异性结合管 (NB) 加入100 μ L promethazine (终浓度 10^{-5} M), 各受试化合物特异性结合管 (SB) 加入100 μ L受试化合物 (终浓度 10^{-5} M);

[0199] 第四步: 各反应管分别加入放射性配体 3 H-pyridylamine 10 μ L (各反应管均设2个平行管, 加样时各管置于冰上)。

[0200] 第五步: 将各反应管30 $^{\circ}$ C温孵60min, 反应完毕, 结合的配基通过减压快速过滤, 用冰冷的试验缓冲液充分洗涤, 将滤片取出放到3ml闪烁杯中, 加入2ml的甲苯闪烁液并混匀;

[0201] 第六步: 将闪烁瓶放入液闪计数仪计数

[0202] 抑制率 (I%) = (总结合管cpm - 化合物cpm) / (总结合管cpm - 非特异结合管cpm) \times 100%

[0203] 化合物每次实验做两复管, 进行两次单独实验。实验结果见表2。

[0204] 表2化合物对各受体的 K_i

[0205]

编号	Ki(nM)				
	D ₂	5-HT _{1A}	5-HT _{2A}	H ₃	H ₁
1	1.5	85.5	4.41	166.3	-
2	10.8	89.7	5.1	269.5	-
3	1.7	0.4	3.1	1004.1	-
4	2.15	81.64	8.61	93.70	-
5	10.23	74.82	80.08	19.26	-
6	1.88	165.79	214.73	88.15	-
7	1.66	167.77	2.19	4.81	-
8	10.90	189.57	7.57	263.70	-
9	1.66	11.86	4.66	8.15	985
10	1.13	1.78	27.54	5.93	1367
11	9.62	22.26	19.07	11.48	768
12	3.91	27.08	6.71	4.98	217
13	188.5	212.6	8.9	7.0	-
14	186.7	231.6	99.5	26.9	-
15	165.49	232.35	88.59	6.97	-
16	1.2	0.9	5.4	4.9	1908
17	1.7	107.5	91.7	2.1	1316
18	6.4	273.72	1.02	239.6	-
19	5.70	3.36	9.34	7.11	1468
20	94.0	105.1	53.7	66.3	-
21	175.02	9.27	38.44	91.41	-
22	21.80	10.66	984.10	176.77	-
23	22.68	5.74	160.25	86.36	-
24	374.6	192.9	1007.7	1214.3	-
25	917.67	811.97	1215.36	560.78	-
26	10.5	5.6	8.41	14.0	1268
27	9.68	7.42	9.36	13.4	2019
28	7.41	9.61	42.88	11.9	-
29	13.38	16.38	8.65	270.71	-
利培酮	18.9	85.8	16.8	1105.8	23.8

[0206] 上述体外实验结果表明化合物9,10,26和27对四种受体(D₂,5-HT_{1A},5-HT_{2A}和H₃)有较强的亲和力;与H₃亲和力高,提示能改善阴性症状和认知障碍;与利培酮相比,对H₁的亲和力弱,产生体重增加的副作用可能性较小。

[0207] 实施例36、MK-801诱导的高活动性化合物体内抗精神分裂活性

[0208] 实验动物及试剂

[0209] 健康昆明种小鼠,雌雄各半,体重(20±2)g,由南京青龙山动物养殖中心提供。

[0210] 抗坏血酸,国药集团化学试剂有限公司;

[0211] MK-801,由美国Sigma公司生产,配制方法:用0.1%的维生素C配成1mg/ml的溶液;

[0212] 受试阳性药物:氟哌啶醇、氯氮平、利培酮、奥氮平、阿立哌唑、齐拉西酮、奎硫平;

[0213] 吐温80,浓度10%。

[0214] 实验方法

[0215] 选择体重合格的小鼠,随机分为空白组、模型组、阳性对照组(利培酮组)、药物组。空白组、模型组灌胃10%吐温0.1ml/10g,阳性对照组灌胃给利培酮0.1mg/kg,药物组分别

灌胃给与相应剂量药物。给药后1h空白组腹腔注射0.1%抗坏血酸0.1ml/10g,模型组、阳性对照组(30min)、药物组腹腔注射MK-801溶液0.1mg/kg。其后测定各组小鼠90分钟内自发活动。结果见表3。

[0216] 实施例37、阿扑吗啡诱导小鼠攀爬实验

[0217] 实验动物

[0218] 健康KM小鼠,雄性,体重18~22g,由南京青龙山动物养殖中心提供。

[0219] 主要试剂

[0220] 受试阳性药物:氟哌啶醇、氯氮平、利培酮、奥氮平、阿立哌唑、齐拉西酮、奎硫平;

[0221] 阿扑吗啡,Sigma公司提供,临用前0.9%NaCl(含0.1%维生素C)溶解,现配现用;

[0222] 维生素C,F20061113,国药集团化学试剂有限公司;

[0223] 氯化钠注射液,H32026305,徐州市第五制药厂有限公司。

[0224] 仪器:自制攀爬笼,秒表。

[0225] 实验方法:阿扑吗啡诱导小鼠攀爬实验

[0226] KM小鼠,雄性,体重18~22g,随机分为阴性对照组、模型组、阳性药物各剂量组(利培酮、阿立哌唑、齐拉西酮、奎硫平、奥氮平、氟哌啶醇、氯氮平)以及化合物各剂量组(具体给药剂量见下表),每组10只。阴性对照组和模型组灌胃给予相应溶剂双蒸水,阳性药物组灌胃给予相应阳性药物(溶解时先加微量乙酸,再加双蒸水),化合物各剂量组灌胃给予相应剂量化合物,灌胃体积为0.1ml/10g。灌胃给药1小时后皮下注射阿扑吗啡(1mg/kg),体积为0.1ml/10g。注射阿扑吗啡后,立即放入攀爬笼中,适应5分钟,观察注射阿扑吗啡后第10-11,20-21,30-31分钟的行为并进行评分,评分标准:四足在地板上得分为0;两前足在网笼上得分为1;四只足在网笼上得分为2。结果见表3。

[0227] 实施例38、僵住症实验方法

[0228] 实验动物

[0229] 健康昆明种小鼠,雌雄各半,(22±2)g,由南京青龙山动物养殖中心提供。

[0230] 主要试剂:

[0231] 受试药、氟哌啶醇、氯氮平、利培酮、奥氮平、阿立哌唑、齐拉西酮

[0232] 仪器:

[0233] 自制抓棒器材:小鼠盒内放置直径0.3cm,高于工作台5cm的不锈钢棒。

[0234] 实验方法:

[0235] KM小鼠,雌雄各半,体重20~24g,随机分为阴性对照组、模型组、阳性药物各剂量组(利培酮、阿立哌唑、齐拉西酮、奎硫平、奥氮平、氟哌啶醇、氯氮平)以及化合物各剂量组,每组10只。阴性对照组和模型组灌胃给予相应溶剂双蒸水,阳性药物组灌胃给予相应阳性药物(溶解时先加微量乙酸,再加双蒸水),化合物各剂量组灌胃给予相应剂量化合物,灌胃体积为0.1ml/10g。灌胃给药30min、60min、90min时,将小鼠两只前爪轻柔地放在长20cm,直径0.3cm,高于工作台5.5cm的小棒上,再将动物后肢轻放于盒底面,记录小鼠两只前爪在棒上保持姿势的持续时间,以30s僵直不动为阳性反应。如果小鼠前爪一直没有放下,60s时终止观察。统计每个化合物剂量组阳性反应动物数,结果见表3。

[0236] 实施例39、急性毒性研究

[0237] 序贯法之限度实验取KM小鼠,雌雄各半,随机分为若干组,每组2-5只,分别为各化

合物2000mg/kg组和溶剂组,按0.2ml/10g灌胃给药。观察动物3日内的死亡情况。(如果动物在三日内有3只或3只以上存活,生命状态无明显异常时,继续观察,直至7日后实验结束。如果动物在三日内死亡3只或3只以上时,采用半数致死量法测定其LD50。)

[0238] 半数致死量法试验取KM小鼠,雌雄各半,随机分若干组,每组4只,分别为各化合物1500mg/kg、1000mg/kg、500mg/kg组和溶剂组,按0.2ml/10g灌胃给药,观察动物1-3日内的死亡情况。

[0239] 结果:小鼠单次灌服的LD₅₀大于2000mg/kg,具有较小的急性毒性。

[0240] 表3. 优选化合物体内动物模型试验结果

[0241]

化合物编号	LD ₅₀ (po,mg/kg)	MK-801 诱导高活性 (ED ₅₀ ,po, mg/kg)	阿朴吗啡 诱导的攀 爬 (ED ₅₀ ,po, mg/kg)	僵住症 (catalepsy) (ED ₅₀ ,po,mg/ kg)	僵住症 / MK-801 诱导高活动 性	僵住症 / 阿 朴吗啡诱导 的攀爬
9	1200	0.12	0.16	56	466	350
10	820	0.87	1.01	72	82	71
26	> 2000	0.15	0.09	32	213	355
27	> 2000	0.11	0.13	45	409	346
氟哌啶醇	21	0.11	0.09	0.49	4.45	5.44
氯氮平	152	2.29	4.1	>50	>21.8	>12.2
利培酮	82	0.02	0.05	1.08	54	20.4
奎硫平	805	9.1	2.02	130	14.3	64.35

[0242] 结果表明化合物9,10,26和27在动物模型中剂量小,安全系数高于阳性药。