

(12) 按照专利合作条约所公布的国际申请

(19) 世界知识产权组织
国际局

(43) 国际公布日
2013 年 2 月 7 日 (07.02.2013)



(10) 国际公布号
WO 2013/017071 A1

(51) 国际专利分类号:

C07D 311/94 (2006.01) A61P 25/22 (2006.01)
C07D 405/12 (2006.01) A61P 25/24 (2006.01)
C07D 413/14 (2006.01) A61P 25/06 (2006.01)
C07D 311/80 (2006.01) A61P 25/08 (2006.01)
A61K 31/496 (2006.01) A61P 25/16 (2006.01)
A61K 31/453 (2006.01) A61P 25/14 (2006.01)
A61K 31/454 (2006.01) A61P 25/28 (2006.01)
A61P 25/18 (2006.01) A61P 9/10 (2006.01)

(21) 国际申请号: PCT/CN2012/079413

(22) 国际申请日: 2012 年 7 月 31 日 (31.07.2012)

(25) 申请语言: 中文

(26) 公布语言: 中文

(30) 优先权:
201110220962.4 2011 年 8 月 3 日 (03.08.2011) CN

(71) 申请人 (对除美国外的所有指定国): 华中科技大学 (HUAZHONG UNIVERSITY OF SCIENCE & TECHNOLOGY) [CN/CN]; 中国湖北省武汉市洪山区珞喻路 1037 号, Hubei 430074 (CN)。江苏恩华药业股份有限公司 (NHWA PHARMA. CORPORATION) [CN/CN]; 中国江苏省徐州市中山北路 289 号, Jiangsu 221007 (CN)。

(72) 发明人: 及

(75) 发明人/申请人 (仅对美国): 张桂森 (ZHANG, Guisen) [CN/CN]; 中国江苏省徐州市中山北路 289 号, Jiangsu 221007 (CN)。陈寅 (CHEN, Yin) [CN/CN]; 中

国江苏省徐州市中山北路 289 号, Jiangsu 221007 (CN)。徐祥清 (XU, Xiangqing) [CN/CN]; 中国江苏省徐州市中山北路 289 号, Jiangsu 221007 (CN)。刘欣 (LIU, Xin) [CN/CN]; 中国湖北省武汉市洪山区珞喻路 1037 号, Hubei 430074 (CN)。赵松 (ZHAO, Song) [CN/CN]; 中国江苏省徐州市中山北路 289 号, Jiangsu 221007 (CN)。刘笔锋 (LIU, Bifeng) [CN/CN]; 中国湖北省武汉市洪山区珞喻路 1037 号, Hubei 430074 (CN)。于民权 (YU, Minquan) [CN/CN]; 中国江苏省徐州市中山北路 289 号, Jiangsu 221007 (CN)。邱印利 (QIU, Yinli) [CN/CN]; 中国江苏省徐州市中山北路 289 号, Jiangsu 221007 (CN)。

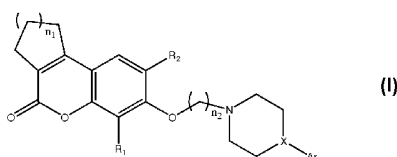
(74) 代理人: 北京永新同创知识产权代理有限公司 (NTD UNIVATION INTELLECTUAL PROPERTY AGENCY LTD.); 中国北京市西城区金融大街 27 号投资广场 A 座 1802, Beijing 100033 (CN)。

(81) 指定国 (除另有指明, 要求每一种可提供的国家保护): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW。

[见续页]

(54) Title: ALICYCLIC[C] BENZOPYRONE DERIVATIVES AND USES THEREOF

(54) 发明名称: 脂环并[c]苯并吡喃酮衍生物及其应用



(57) Abstract: Disclosed are alicyclic[c] benzopyrone derivatives and uses thereof. The said alicyclic[c] benzopyrone derivatives are compounds represented by formula I or their salts. The present compounds not only significantly improve high activity induced by MK-801, but also effectively improve climbing symptom induced by Apomorphine and do not cause EPS within effective dose. These in vitro targets and in vivo pharmacological models are closely related to diseases of the nervous system caused by dopamine dysfunction, especially schizophrenia. Therefore the present compounds can be used for the treatment of central nervous system diseases, especially schizophrenia. ED₅₀ is lower and effect is stronger in two animal models i.e. high activity induced by MK-801 and climbing symptom induced by Apomorphine, while ED₅₀ is higher and therapeutic index is greater in animal models of catalepsy.

(57) 摘要: 本发明公开了一种脂环并[c]苯并吡喃酮衍生物及其应用, 脂环并[c]苯并吡喃酮衍生物, 为式 I 所示的化合物或其盐。本发明的化合物, 既能明显改善 MK-801 诱导的高活动性, 又能有效改善阿扑吗啡诱导的攀爬症状, 并且在有效剂量下不引起 EPS。由于这些体外作用靶点和体内药理模型与多巴胺功能紊乱导致的神经系统疾病, 特别是精神分裂症密切相关, 因此本发明涉及的化合物具有治疗中枢神经系统疾病的作用, 尤其对精神分裂症有治疗作用。在 MK-801 诱导高活动性和阿扑吗啡诱导的攀爬的两个动物模型中 ED₅₀ 更小, 作用更强, 而且在动物僵住症的模型中 ED₅₀ 更大, 治疗指数更大。

WO 2013/017071 A1



(84) **指定国** (除另有指明, 要求每一种可提供的地区保护): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), 欧亚 (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), 欧洲 (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG,

CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG)。

本国际公布:

— 包括国际检索报告(条约第 21 条(3))。

说明书

脂环并[c]苯并吡喃酮衍生物及其应用

技术领域

本发明属于药物化学领域，具体涉及一种脂环并[c]苯并吡喃酮衍生物及其在预防或治疗中枢神经系统疾病中的应用。

背景技术

传统上习惯把通过阻断多巴胺 D₂ 受体发挥药理作用的抗精神病药物称为第一代抗精神病药物，即“典型”抗精神病药物（如氟哌啶醇），它们治疗精神分裂症阳性症状有突破性，但未能治疗阴性症状和认知障碍。典型抗精神病药物一般有严重的锥体外系副作用（EPS），并且对三分之一的精神分裂症病人无效。

20 世纪 60 年代以后，又陆续开发了一系列新一代抗精神病药，包括齐拉西酮（Ziprasidone）、利培酮（Risperidone）等，被称为第二代抗精神病药物，即新型抗精神病药。虽然它们各自的药理作用不完全一致，但却具有共同的药理特征，即对 5-羟色胺(5-HT)受体(5-HT_{1A}、5-HT_{2A}、5-HT_{2C})和去甲肾上腺素(NA)受体(α₁、α₂)的亲和力远比对 D₂ 受体的要高，导致 D₂ / 5-HT_{2A} 的比值较低。其临床效果与第一代抗精神病药物相比有更多优势，不但对阳性症状与传统抗精神病药同样有效，而且对阴性症状、认知缺陷症状有效，作用谱更广。但是这些药物有 QT 间隙延长，高泌乳素血症和体重增加等不良反应。因此寻找能对精神分裂症阳性、阴性症状和认知障碍有效，而且副作用小的药物是现在研究的热点。

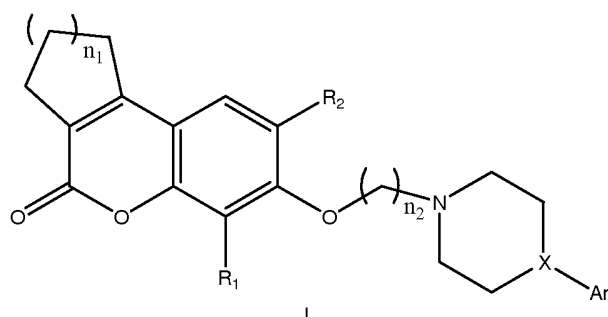
5-羟色胺系统在调节的前额叶皮层（PFC）的功能中起着重要作用，包括情绪控制，认知行为和工作记忆。PFC 的锥体神经元和 GABA 中间神经元包含了几个具有特别高密度羟色胺受体亚型 5-HT_{1A} 和 5-HT_{2A}。最近得到证明 PFC 和 NMDA 受体通道是 5-HT_{1AR} 的目标，这两个受体调节大脑皮层兴奋性神经元，从而影响认知功能。实际上，各种临床前数据表明 5-HT_{1AR} 可能是抗精神病药发展药物的新目标。非典型抗精神病药物（如奥氮平（olanzapine）、阿立哌唑（aripiprazole）等）对 5-HT_{1AR} 的高亲和力及其低的 EPS 副作用均说明 5-羟色胺系统在调节前额叶皮层（PFC）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。PFC 的锥体神经元和 GABA 中间神经元包含了几个具有特别高密度 5-羟色胺受体亚型 5-HT_{1A} 和 5-HT_{2A}。最近研究表明 5-HT_{1A} 激动剂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。在应用非典型抗精神病药物氯氮平治疗精神分裂症中，人们发现 5-HT_{2A} 在其中起着很重要的作用，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。另外，5-HT_{2C} 受体与体重增加密切相关。

D₃ 受体在脑内的分布情况主要选择性分布于边缘系统，脑内有两条主要 DA 神经通路，一条是黑质纹状体通路，调控运动功能，另一条是中脑腹侧被盖区伏隔核前额叶皮层 DA 通路，与学习认知和情感活动密切相关，其功能异常将导致精神分裂症，该 DA 通路也是脑内奖赏效应(reward effects)的主要通路，D_{3R} 在两条 DA 神经通路中都有分布，并和其他 DA 受体亚型间存在着复杂相互作用，可能作为抗精神病药物治疗的一个目标，选择性 D₃ 受体的拮抗作用能减少精神分裂症的消极和认知症状，此外能阻止锥体外系副作用，包括迟发性运动障碍，帕金森病。因此，寻找多受体结合、副作用小的抗精神分裂症药物对临床治疗具有重要意义。

发明内容

本发明的目的之一是提供一种新的具有更好药学活性的脂环并[c]苯并吡喃酮衍生物，以满足临床应用的需要。

本发明化合物为以下式所示的脂环并[c]苯并吡喃酮衍生物或其盐：



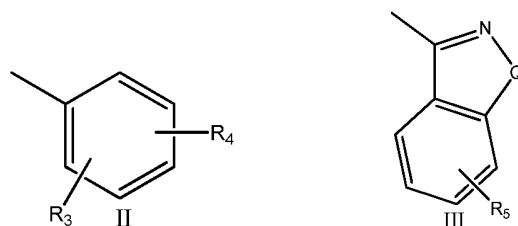
其中：

n_1 为1、2或3；

n_2 为3、4或5；

X为CH或N；

Ar为式II或式III；



其中：

Q为O或S；

R_1 , R_2 , R_3 , R_4 或 R_5 分别独立地代表氢、卤素、未取代的C1-C5烷基、被卤素取代的C1-C5烷基、未取代的C1-C5烷氧基、或者被卤素取代的C1-C5烷氧基，其中所述的C1-C5烷基和C1-C5烷氧基优选地被氟取代。

优选地，所述C1-C5烷基为甲基。

优选地，所述C1-C5烷基被氟取代，例如为三氟甲基。

优选地，所述C1-C5烷氧基为甲氧基。

优选地， R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 和 R_5 所代表的卤素为氯或氟。

在式I中，当 n_1 为1或2、 n_2 为3或4时， R_1 和 R_2 选自氢、卤素或C1-C5烷基，优选氢、氯或甲基。

在式I中，当Ar为式II时，X为N， R_3 或 R_4 选自氢、卤素、C1-C5烷基、被卤素取代的C1-C5烷基、C1-C5烷氧基、以及被卤素取代的C1-C5烷氧基，优选地， R_3 或 R_4 选自氢、氯、氟、甲基、三氟甲基或甲氧基。

在式I中，当Ar为式III时，Q优选O或S，X选自N或CH， R_5 选自氢或卤素，优选氢或氟。

上述脂环并[c]苯并吡喃酮衍生物，优选如下化合物或其盐：

- (1) 7-{ 3-[4-(2,3-二甲基苯基)哌嗪-1-基]-丙氧基}-2,3-二氢-1H-环戊烯并[c]苯并吡喃-4-酮、
- (2) 7-{ 3-[4-(2,3-二氯苯基)哌嗪-1-基]-丙氧基}-2,3-二氢-1H-环戊烯并[c]苯并吡喃-4-酮、
- (3) 7-{ 3-[4-(3-三氟甲基苯基)哌嗪-1-基]-丙氧基}-2,3-二氢-1H-环戊烯并[c]苯并吡喃-4-酮、
- (4) 7-{ 3-[4-(2-甲氧基苯基)哌嗪-1-基]-丙氧基}-2,3-二氢-1H-环戊烯并[c]苯并吡喃-4-酮、

- (5) 7-{3-[4-(3-(6-氟-苯并异噻唑)-1-哌啶基)-正丙氧基]}-2,3-二氢-1H-环戊烯并[c]苯并吡喃-4-酮、
(6) 7-{3-[4-(2-甲氧基苯基)哌嗪-1-基]-丙氧基}-6-甲基-2,3-二氢-1H-环戊烯并[c]苯并吡喃-4-酮、
(7) 7-{4-[4-(2-甲氧基苯基)哌嗪-1-基]-丁氧基}-2,3-二氢-1H-环戊烯并[c]苯并吡喃-4-酮、
(8) 7-{4-[4-(4-甲氧基苯基)哌嗪-1-基]-丁氧基}-2,3-二氢-1H-环戊烯并[c]苯并吡喃-4-酮、
(9) 7-{4-[4-(4-氟苯基)哌嗪-1-基]-丁氧基}-2,3-二氢-1H-环戊烯并[c]苯并吡喃-4-酮；
(10) 7-{4-[4-(3-(6-氟-苯并异噻唑)-1-哌啶基)-丁氧基]}-2,3-二氢-1H-环戊烯并[c]苯并吡喃-4-酮、
(11) 7-{4-[4-(2-甲氧基苯基)哌嗪-1-基]-丁氧基}-6-甲基-2,3-二氢-1H-环戊烯并[c]苯并吡喃-4-酮、
(12) 7-{4-[4-(3-(1,2-苯并异噻唑)-1-哌嗪基)-丁氧基]}-6-甲基-2,3-二氢-1H-环戊烯并[c]苯并吡喃-4-酮、
(13) 7-{4-[4-(2-甲氧基苯基)哌嗪-1-基]-丁氧基}-6-氯-2,3-二氢-1H-环戊烯并[c]苯并吡喃-4-酮、
(14) 7-{4-[4-(3-(1,2-苯并异噻唑)-1-哌嗪基)-正丁氧基]}-6-氯-2,3-二氢-1H-环戊烯并[c]苯并吡喃-4-酮、
(15) 7-{4-[4-(3-(6-氟-苯并异噻唑)-1-哌啶基)-丁氧基]}-6-氯-2,3-二氢-1H-环戊烯并[c]苯并吡喃-4-酮、
(16) 7-{4-[4-(3-(6-氟-苯并异噻唑)-1-哌啶基)-丁氧基]}-8-氯-2,3-二氢-1H-环戊烯并[c]苯并吡喃-4-酮、
(17) 7-{4-[4-(2-甲氧基苯基)哌嗪-1-基]-丁氧基}-8-氯-2,3-二氢-1H-环戊烯并[c]苯并吡喃-4-酮、
(18) 3-{4-[4-(3-(6-氟-苯并异噻唑)-1-哌啶基)-丁氧基]}-7,8,9,10-四氢苯并[c]苯并吡喃-6-酮、
(19) 3-{4-[4-(2-甲氧基苯基)哌嗪-1-基]-丁氧基}-7,8,9,10-四氢苯并[c]苯并吡喃-6-酮、
(20) 3-{4-[4-(2-甲氧基苯基)哌嗪-1-基]-丁氧基}-4-甲基-7,8,9,10-四氢苯并[c]苯并吡喃-6-酮、或
(21) 3-{4-[4-(3-(6-氟-苯并异噻唑)-1-哌啶基)-丁氧基]}-4-甲基-7,8,9,10-四氢苯并[c]苯并吡喃-6-酮。

本发明的另一目的是提供一种包含本发明化合物的药物组合物，其可用于预防或治疗中枢神经系统疾病。

本发明的另一目的是提供本发明化合物在制备用于预防或治疗中枢神经系统疾病的药物中的应用。

本发明的另一目的是提供一种预防或治疗中枢神经系统疾病的方法，其包括给药本发明的化合物。

具体实施方式

本申请中提及的文献通过引用整个纳入本文。此外，除非另有标明，本文中用以表述诸如数量、浓度、构成要素和化合物组之类的范围应被理解为涵盖其所有可能的子范围，而且所述范围应包括其端点，以及范围内所有的整数和分数。

定义

除非另外说明，本文中所用的全部科学和技术术语具有本领域技术人员通常所理解的含义，为了更好地理解本发明，提供以下定义，若与常规理解的含义冲突，则以本文中的定义为准。

除非另有说明，本文中的术语“C1-C5烷基”是指含有1-5个碳原子的直链或支链的烷基，其实例包括甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、仲丁基、叔丁基、正戊基、异戊基和新戊基等。

除非另有说明，本文中的术语“C1-C5烷氧基”是指含有1-5个碳原子的直链或支链烷基通过氧原子与母体结构相连的基团，其实例包括甲氧基、乙氧基、丙氧基、异丙氧基、丁氧基、戊氧基等。

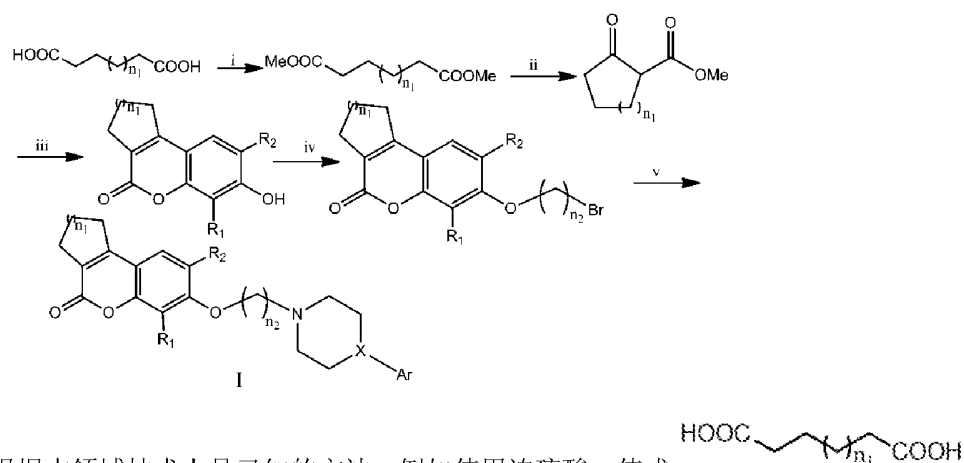
除非另有说明，本文中的术语“卤素”是指氟、氯、溴或碘。

所述的盐为含有药学上可接受的阴离子的盐：如盐酸盐、氢溴酸盐、氢碘酸盐、硝酸盐、硫酸盐或硫酸氢盐、磷酸盐或酸式磷酸盐、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、葡萄糖酸盐、糖二酸盐、苯甲酸盐、乙磺酸盐、苯磺酸盐或对甲苯磺酸盐等。

所述脂环并[c]苯并吡喃酮衍生物的制备方法，包括如下步骤：

先合成脂环并[c]苯并吡喃酮的母体，然后通过一个碳链与哌嗪基或哌啶基取代的1,2-苯并异噻唑

或1,2-苯并异噻唑连接而成，反应通式如下：



在步骤(i)中，根据本领域技术人员已知的方法，例如使用浓硫酸，使式的脂族二元羧酸与无水甲醇在回流下反应，得到相应的二酯衍生物。

在步骤(ii)中，在大约0℃下，所得的二酯衍生物在诸如无水三氯化铝的路易斯酸作用下于有机溶剂如二氯甲烷中反应，然后在有机碱如三乙胺中继续反应。

在步骤(iii)中，步骤(ii)中得到的氧代环烷酸甲酯化合物与间苯二酚衍生物在诸如五水硝酸铋的试剂存在下于大约80℃的温度下反应。

在步骤(iv)中，步骤(iii)中得到的产物与诸如1,3-二溴丙烷或1,4-二溴丁烷的烷基二卤化物在诸如无水碳酸钾的碱存在下于有机溶剂如丙酮中于回流下反应。

在步骤(v)中，步骤(iv)中得到的产物在诸如乙腈的有机溶剂中于诸如无水碳酸钾的碱以及诸如碘化钾的催化剂存在下与芳基哌嗪或哌啶衍生物在回流下进行反应，最终得到式I的化合物。

反应通式中， n_1 、 n_2 、X、Ar、Q、 R_1 、 R_2 和 R_3 的定义如前所述。

本发明还涉及一种药物组合物，其包含预防或治疗有效量的式I化合物或其盐和药学上可接受的载体。其中所述载体包括但不限于香料、甜味剂、液体或固体填料或稀释剂等常用载体物质。所述组合物可采用本领域公知的方法制成常见的药用制剂，包括但不限于片剂、胶囊、粉剂、糖浆、液剂、悬浮剂或针剂。所述制剂中通常含有重量百分比为1-99%的有效成分。

体外试验证明，本发明化合物对多巴胺 D_2 、 D_3 、5HT $_{1A}$ 和5HT $_{2A}$ 受体具有较高的亲和力，而与5HT $_{2C}$ 的亲和力低。本发明化合物既能明显改善MK-801诱导的高活动性，又能有效改善阿扑吗啡诱导的攀爬症状，并且在有效剂量下不引起EPS。由于这些体外作用靶点和体内药理模型与多巴胺功能紊乱导致的神经系统疾病，特别是精神分裂症密切相关，因此本发明涉及的化合物具有预防或治疗中枢神经系统疾病的作用，尤其对精神分裂症有治疗作用。本发明化合物可应用于制备治疗或预防中枢神经系统疾病药物，所述中枢神经系统疾病包括精神障碍、焦虑症、人格障碍、抑郁症、狂躁症、偏头痛、癫痫或痉挛性障碍、儿童期障碍、帕金森病、认知障碍、神经变性、神经毒性和局部缺血、郁症、记忆障碍以及与智力、学习相关的功能障碍性疾病，优选精神分裂症。

本发明化合物可通过口服或静脉注射施加于需要治疗的患者，剂量一般为0.001~30mg/kg体重天，可根据患者的年龄、病情等具体情况由医师决定。

式I的化合物是对申请号为201110080555.1的已申请专利所涉及的苯并吡喃酮类衍生物的发展和改进。本发明的优选化合物与 D_2 、 D_3 、5HT $_{1A}$ 和5HT $_{2A}$ 受体亲和力更高，与5HT $_{2C}$ 受体亲和力低，在MK-801诱导高活动性和阿扑吗啡诱导的攀爬的两个动物模型中ED $_{50}$ 更小，作用更强，而且在动物僵住症的模型中ED $_{50}$ 更大，治疗指数更大。动物模型比较和体外受体结果比较分别列于表5和表6。

具体实施方式

一般而言，可以通过以上通用反应路线所示的方法，或者通过其变形，使用易得的原料、试剂和常规的合成操作，制备本发明的化合物。在这些反应中，还可能使用本领域已知但未在本文中提及的不同形式。原料或是可商购的，或是按照实施例所述合成的，或是可以通过本领域技术人员公知的方法得到。

下面的实施例只是以说明为目的而不作为本发明的限制。

实施例1、7-{3-[4-(2,3-二甲基苯基)哌嗪-1-基]-丙氧基}-2,3-二氢-1H-环戊烯并[c]苯并吡喃-4-酮

1) 7.3g 己二酸 (50 mmol) 和 40ml 无水甲醇加入到烧瓶中，在搅拌下缓慢滴加 2ml 浓硫酸，加热，回流反应 5 小时，冷却至室温，减压蒸去溶剂，用 30ml 二氯甲烷和 25ml 水稀释，水层用二氯甲烷 (30mlX2) 萃取，合并有机层，有机层用饱和的碳酸氢钠溶液洗至中性，然后用饱和 NaCl 洗涤，用无水硫酸镁干燥，过滤，减压蒸去溶剂，得己二酸二甲酯 8g，收率 91.9%。

2) 取己二酸二甲酯 8.7g (50 mmol)，无水三氯化铝 (20g)，100ml 干燥的二氯甲烷，在冰浴下冷却至 0℃。在 0℃ 条件下缓慢滴加三乙胺 (氢氧化钠干燥，45ml)，滴加完毕，撤去冰浴，在室温下反应 4 小时，TLC 监测反应完毕，将反应液缓慢倾入冰水混合物中，搅拌 30 分钟，分出有机层，水层用二氯甲烷 (50mlX2) 萃取，合并有机层，有机层用水洗，然后用饱和 NaCl 洗涤，用无水硫酸镁干燥，过滤，减压蒸去溶剂，得 2-氧代环戊羧酸甲酯 5.1g，收率 71.8%。

3) 取 2-氧代环戊羧酸甲酯 7.1g (50mmol)，间苯二酚 5.5g (50mmol)，五水硝酸铋，加热至 80℃，反应 4 小时，停止反应，冷至室温，将反应液倾入水中，有浅黄色固体析出，搅拌 30 分钟，过滤，得固体，用 95% 的乙醇重结晶的白色固体 5.8g，收率 57.4%。

4) 取第三步产物 5g，无水碳酸钾 6g，丙酮 50ml，1,3-二溴丙烷 8g，加热回流反应 6 小时，冷至室温，过滤，蒸干溶剂，得浅黄色油状物，过柱得白色固体 5g。

5) 取第四步产物 0.51g，加入 2,3-二甲基苯基哌嗪盐酸盐 0.61g，无水碳酸钾 2g，碘化钾 0.2g 和乙腈 25ml，加热回流反应 12 小时，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 0.48g。

$^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ 2.03-2.26 (m, 10H), 2.59-2.66 (m, 6H), 2.89-3.04 (m, 8H), 4.11 (t, 2H, J=12.8Hz), 6.84-6.94 (m, 4H), 7.06-7.08 (m, 1H), 7.33(d, 1H, J=8.4Hz)

MS (ESI) m/z 433.3([M+H]⁺).

实施例2、7-{3-[4-(2,3-二氯苯基)哌嗪-1-基]-丙氧基}-2,3-二氢-1H-环戊烯并[c]苯并吡喃-4-酮

将2,3-二甲基苯基哌嗪盐酸盐换成2,3-二氯苯基哌嗪盐酸盐，按实施例1的方法制备目标化合物。

$^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ 2.03-2.23 (m, 4H), 2.60-2.68 (m, 6H), 2.89 (t, 2H, J=15.2Hz), 3.02-3.08 (m, 6H), 4.11 (t, 2H, J=12.4Hz), 6.84-6.98 (m, 3H), 7.14-7.16 (m, 2H), 7.33 (d, 1H, J=8.4Hz)

MS (ESI) m/z 473.2([M+H]⁺).

实施例3、7-{3-[4-(3-三氟甲基苯基)哌嗪-1-基]-丙氧基}-2,3-二氢-1H-环戊烯并[c]苯并吡喃-4-酮

将2,3-二甲基苯基哌嗪盐酸盐换成3-三氟甲基苯基哌嗪盐酸盐，按实施例1的方法制备目标化合物。

$^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ 2.03-2.23 (m, 4H), 2.59-2.66 (m, 6H), 2.89 (t, 2H, J=14.8Hz), 3.04 (t, 2H, J=15.8Hz), 3.26 (t, 4H, J=10Hz), 4.11 (t, 2H, J=12.4Hz), 6.84-6.87 (m, 2H), 7.06-7.11 (m, 3H), 7.32-7.34 (m, 2H)

MS (ESI) m/z 473.3([M+H]⁺).

实施例 4、7-{3-[4-(2-甲氧基)哌嗪-1-基]-丙氧基}-2,3-二氢-1H-环戊烯并[c]苯并吡喃-4-酮

将2,3-二甲基苯基哌嗪盐酸盐换成2-甲氧基苯基哌嗪盐酸盐,按实施例1的方法制备目标化合物。

^1H NMR(CDCl_3) δ 2.05-2.21 (m, 4H), 2.62(t, 2H, J=14.4Hz), 2.70(s, br, 4H), 2.87-2.89 (m, 2H), 3.02-3.12 (m, 6H), 3.87 (s, 3H), 4.10(t, 2H, J=12.4 Hz), 6.84-7.00 (m, 6H), 7.32-7.34 (m, 1H)

MS (ESI) m/z 435.3([M+H] $^+$).

实施例 5、7-{3-[4-(3-(6-氟-苯并异噁唑)-1-哌啶基)-正丙氧基]-2,3-二氢-1H-环戊烯并[c]苯并吡喃-4-酮

将2,3-二甲基苯基哌嗪盐酸盐换成6-氟-3-(4-哌啶基)-1,2-苯并异噁唑盐酸盐,按实施例1的方法制备目标化合物。

^1H NMR(CDCl_3) δ 1.90-2.20 (m, 10H), 2.61(t, 2H, J=14.8Hz), 2.88-2.91 (m, 2H), 3.03-3.11(m, 5H), 4.11(t, 2H, J=12.4 Hz), 6.85-6.87 (m, 2H), 7.06-7.07 (m, 1H), 7.23-7.35 (m, 2H), 7.70-7.73 (m, 1H)

MS (ESI) m/z 463.3([M+H] $^+$).

实施例 6、7-{3-[4-(2-甲氧基苯基)哌嗪-1-基]-丙氧基}-6-甲基-2,3-二氢-1H-环戊烯并[c]苯并吡喃-4-酮

用2-甲基间苯二酚为原料,按实施例4的方法制备目标化合物。

^1H NMR(CDCl_3) δ 2.06-2.21 (m, 4H), 2.33 (s, 3H), 2.65-3.12(m, 14H), 3.87(s, 3H), 4.13(t, 2H, J=12.8Hz), 6.83-7.01 (m, 5H), 7.22-7.27 (m, 1H)

MS (ESI) m/z 449.3([M+H] $^+$)

实施例 7、7-{4-[4-(2-甲氧基苯基)哌嗪-1-基]-丁氧基}-2,3-二氢-1H-环戊烯并[c]苯并吡喃-4-酮

用1,4-二溴丁烷代替1,3-二溴丙烷,按实施例4的方法制备目标化合物。

^1H NMR(CDCl_3) δ 1.74-1.89 (m, 4H), 2.19-2.21 (m, 3H), 2.52(t, 2H, J=14.4Hz), 2.71(s, br, 4H), 2.87-2.90 (m, 2H), 3.02-3.13 (m, 5H), 3.86 (s, 3H), 4.05(t, 2H, J=12.4Hz), 6.83-7.00 (m, 6H), 7.32-7.34 (m, 4H)

MS (ESI) m/z 449.3([M+H] $^+$)

实施例 8、7-{4-[4-(4-甲氧基苯基)哌嗪-1-基]-丁氧基}-2,3-二氢-1H-环戊烯并[c]苯并吡喃-4-酮

将2-甲氧基苯基哌嗪盐酸盐换成4-甲氧基苯基哌嗪盐酸盐,按实施例7的方法制备目标化合物。

^1H NMR(CDCl_3) δ 1.71-1.87(m, 4H), 2.19 (t, 2H, J=14.8Hz), 2.47 (t, 2H, J=14.8Hz), 2.62-2.64(m, 4H), (t, 4H, J=10Hz), 2.89 (t, 2H, J=15.2Hz), 3.04 (t, 2H, J=15.2Hz), 3.09-3.11(m, 4H), 3.77(s, 3H), 4.05(t, 2H, J=12.4Hz), 6.82-6.92(m, 6H), 7.32(d, 1H, J=8.4Hz)

MS (ESI) m/z 449.3([M+H] $^+$)

实施例 9、7-{4-[4-(4-氟苯基)哌嗪-1-基]-丁氧基}-2,3-二氢-1H-环戊烯并[c]苯并吡喃-4-酮

将2-甲氧基苯基哌嗪盐酸盐换成4-氟苯基哌嗪盐酸盐,按实施例7的方法制备目标化合物。

^1H NMR(CDCl_3) δ 1.71-1.89(m, 4H), 2.19 (t, 2H, J=15.2Hz), 2.47 (t, 2H, J=14.8Hz), 2.62 (t, 4H, J=10Hz), 2.88 (t, 2H, J=14.8Hz), 3.03 (t, 2H, J=15.2Hz), 3.12(t, 2H, J=9.6Hz), 4.05(t, 2H, J=12.4Hz), 6.82-6.97(m, 6H), 7.32(d, 1H, J=9.2Hz)

MS (ESI) m/z 437.2([M+H] $^+$)

实施例 10、7-{4-[4-(3-(6-氟-苯并异噻唑)-1-哌啶基)-丁氧基]}-2,3-二氢-1H-环戊烯并[c]苯并吡喃-4-酮

将2-甲氧基苯基哌嗪盐酸盐换成6-氟-3-(4-哌啶基)-1,2-苯并异噻唑盐酸盐，按实施例7的方法制备目标化合物。

^1H NMR(CDCl_3) δ 1.74-1.88(m,4H), 2.06-2.21(m,8H), 2.48(t,2H,J=14.8Hz), 2.87-2.89(m,2H), 3.02-3.10(m,5H), 4.06(t,2H,J=12.4Hz), 6.83-6.86(m,2H), 7.04-7.05(m,1H), 7.22-7.27(m,1H), 7.33(d,1H,J=9.2Hz), 7.68-7.71(m,1H)

MS (ESI) m/z 477.3($[\text{M}+\text{H}]^+$)

实施例 11、7-{4-[4-(2-甲氧基苯基)哌嗪-1-基]-丁氧基}-6-甲基-2,3-二氢-1H-环戊烯并[c]苯并吡喃-4-酮

用1,4-二溴丁烷代替1,3-二溴丙烷，按实施例6的方法制备目标化合物。

^1H NMR(CDCl_3) δ 1.76-1.90 (m, 4H), 2.16-2.20 (m, 2H), 2.33 (s, 3H), 2.51(t,2H,J=14.8Hz), 2.67(s,br,4H), 2.87-2.90 (m, 2H), 3.00-3.10 (m, 5H), 3.86 (s, 3H), 4.08(t,2H,J=12 Hz),6.80-6.99 (m, 5H), 7.21-7.23 (m, 1H)

MS (ESI) m/z 463.3($[\text{M}+\text{H}]^+$)

实施例 12、7-{4-[4-(3-(1,2-苯并异噻唑)-1-哌嗪基)-丁氧基]}-6-甲基-2,3-二氢-1H-环戊烯并[c]苯并吡喃-4-酮

将2-甲氧基苯基哌嗪盐酸盐换成3-(1-哌嗪基)-1,2-苯并异噻唑盐酸盐，按实施例11的方法制备目标化合物。

^1H NMR(CDCl_3) δ 1.78-1.92 (m, 4H), 2.17-2.21 (m, 2H), 2.34 (s, 3H), 2.54(t,2H,J=14.4Hz), 2.69-2.72(m, 4H), 2.89-3.03(m, 4H), 3.57-3.59 (m, 4H), 4.10 (t,2H,J=12.4 Hz), 6.81-6.83(m,1H), 7.22-7.27(m, 1H), 7.34-7.37(m, 1H), 7.45-7.49(m, 1H), 7.80-7.82(m, 1H), 7.90-7.92(m, 1H)

MS (ESI) m/z 490.3($[\text{M}+\text{H}]^+$)

实施例 13、7-{4-[4-(2-甲氧基苯基)哌嗪-1-基]-丁氧基}-6-氯-2,3-二氢-1H-环戊烯并[c]苯并吡喃-4-酮

用2-氯间苯二酚代替2-甲基间苯二酚为原料，按实施例11的方法制备目标化合物

^1H NMR(CDCl_3) δ 1.78-1.96 (m, 4H), 2.18-2.22 (m, 2H), 2.51(t,2H,J=14.8Hz), 2.67(s,br,4H),2.87-2.90 (m, 2H), 3.01-3.10 (m, 5H), 3.86 (s, 3H), 4.16(t,2H,J=12.4Hz),6.87-6.93 (m, 5H), 7.26-7.28 (m, 1H)

MS (ESI) m/z 483.3($[\text{M}+\text{H}]^+$)

实施例 14、7-{4-[4-(3-(1,2-苯并异噻唑)-1-哌嗪基)-正丁氧基]}-6-氯-2,3-二氢-1H-环戊烯并[c]苯并吡喃-4-酮

将2-甲氧基苯基哌嗪盐酸盐换成3-(1-哌嗪基)-1,2-苯并异噻唑盐酸盐，按实施例13的方法制备目标化合物。

^1H NMR(CDCl_3) δ 1.76-2.20 (m, 6H), 2.54(t,2H,J=14.4Hz), 2.68-2.70 (m, 4H), 2.85-2.99 (m, 2H),3.01-3.03 (m, 2H), 3.55(s,br,4H), 4.17 (t,2H,J=12Hz), 6.85-6.88 (m, 1H), 7.24-7.36 (m, 2H), 7.43-7.47(m, 1H),7.77-7.80(m, 1H), 7.88-7.91(m, 1H)

MS (ESI) m/z 510.2($[\text{M}+\text{H}]^+$)

实施例 15、7-{4-[4-(3-(6-氟-苯并异噻唑)-1-哌啶基)-丁氧基]}-6-氯-2,3-二氢-1H-环戊烯并[c]苯并吡喃-4-

酮

将2-甲氧基苯基哌嗪盐酸盐换成6-氟-3-(4-哌啶基)-1,2-苯并异噁唑盐酸盐,按实施例13的方法制备目标化合物。

$^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ 1.76-2.23 (m, 12H), 2.51(t,2H,J=14.8Hz), 2.87-2.90 (m, 2H), 3.02-3.11 (m, 5H), 4.17 (t,2H,J=12.4 Hz), 6.88-6.91 (m, 1H), 7.04-7.05(m, 1H), 7.22-7.30 (m, 2H),7.68-7.72(m, 1H)

MS (ESI) m/z 511.3([M+H]⁺)

实施例 16、7-{4-[4-(3-(6-氟-苯并异噁唑)-1-哌啶基)-丁氧基]}-8-氯-2,3-二氢-1H-环戊烯并[c]苯并吡喃-4-酮

用4-氯间苯二酚代替2-氯间苯二酚为原料,按实施例15的方法制备目标化合物。

$^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ 1.79-2.23 (m, 12H), 2.51(t,2H,J=14.4Hz), 2.88-2.92(m,2H), 3.00-3.09 (m, 5H), 4.12(t, 2H, J=12.4 Hz),6.88-6.89 (m, 1H), 7.03-7.05 (m, 1H), 7.23-7.27 (m, 1H),7.42 (s,1H),7.68-7.72(m, 1H)

MS (ESI) m/z 511.3([M+H]⁺)

实施例 17、7-{4-[4-(2-甲氧基苯基)哌嗪-1-基]-丁氧基]}-8-氯-2,3-二氢-1H-环戊烯并[c]苯并吡喃-4-酮

将6-氟-3-(4-哌啶基)-1,2-苯并异噁唑盐酸盐换成2-甲氧基苯基哌嗪盐酸盐,按实施例16的方法制备目标化合物。

$^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ 1.69-1.95 (m, 6H),2.19-2.23 (m, 2H) 2.51(t,2H,J=14.8Hz), 2.68 (s, br, 3H), 2.88-2.91(m, 2H),3.00-3.10 (m, 5H), 3.86(s, 3H) 4.12(t,2H,J=12.4 Hz),6.85-7.00 (m, 5H),7.41(s, 1H)

MS (ESI) m/z 483.3([M+H]⁺)

实施例 18、3-{4-[4-(3-(6-氟-苯并异噁唑)-1-哌啶基)-丁氧基]}-7,8,9,10-四氢苯并[c]苯并吡喃-6-酮

将己二酸换成庚二酸,按实施例10的方法制备目标化合物。

$^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ 1.67-1.87 (m, 10H), 2.06-2.13 (m, 4H), 2.47 (t,2H,J=14.8Hz), 2.56 (t,2H,J=8.8Hz), 2.75 (t,2H,J=8.8Hz), 3.07-3.10 (m, 3H), 4.05 (t,2H,J=12.8Hz), 6.80-6.85 (m, 2H), 7.04-7.05 (m, 1H), 7.22-7.25(m, 1H), 7.45(d,1H, J=8.4Hz), 7.68-7.71(m, 1H)

MS (ESI) m/z 491.3([M+H]⁺)

实施例 19、3-{4-[4-(2-甲氧基苯基)哌嗪-1-基]-丁氧基]}-7,8,9,10-四氢苯并[c]苯并吡喃-6-酮

将6-氟-3-(4-哌啶基)-1,2-苯并异噁唑盐酸盐换成2-甲氧基苯基哌嗪盐酸盐,按实施例18的方法制备目标化合物。

$^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ 1.73-1.87 (m, 8H), 2.47-2.74(m, 10H), 3.11(s,br,4H), 3.86(s,3H) 4.04(t,2H,J=12.4 Hz), 6.78-6.99 (m, 6H), 7.43-7.45 (m, 1H)

MS (ESI) m/z 463.3([M+H]⁺)

实施例 20、3-{4-[4-(2-甲氧基苯基)哌嗪-1-基]-丁氧基}-4-甲基-7,8,9,10-四氢苯并[c]苯并吡喃-6-酮

用2-甲基间苯二酚代替间苯二酚为原料,按实施例19的方法制备目标化合物。

$^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ 1.76-1.88 (m, 8H), 2.32 (s, 3H), 2.48-2.75 (m, 10H), 3.11(s,br,4H), 3.87(s,3H),

4.08(t,2H,J=12.4Hz), 6.80-7.00 (m, 5H), 7.35 (d,1H, J=8.8Hz)

MS (ESI) m/z 477.3([M+H]⁺)

实施例 21、3-[4-[4-(3-(6-氟-苯并异噁唑)-1-哌啶基)-丁氧基]-4-甲基-7,8,9,10-四氢苯并[c]苯并吡喃-6-酮

用2-甲基间苯二酚代替间苯二酚为原料，按实施例18的方法制备目标化合物。

¹H NMR(CDCl₃) δ 1.78-1.88 (m, 8H), 2.07-2.08 (m, 6H), 2.32 (s, 3H), 2.48(t,2H,J=7.6Hz), 2.57-2.75(m,4H),3.08-3.10 (m, 3H), 4.08(t,2H,J=12 Hz), 6.81-6.83 (m, 1H), 7.05-7.06 (m, 1H), 7.23-7.26 (m, 1H),7.35-7.37 (m, 1H), 7.68-7.71(m, 1H)

MS (ESI) m/z 505.3([M+H]⁺)

表1. 实施例制备的优选化合物编号、结构式和相应的基团

编号	结构式	n ₁	n ₂	X	A r	Q	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅
1		1	3	N	II		H	H	CH ₃	CH ₃	
2		1	3	N	II		H	H	Cl	Cl	
3		1	3	N	II		H	H	H	CF ₃	
4		1	3	N	II		H	H	OCH ₃	H	
5		1	3	CH	II I	O	H	H			F
6		1	3	N	II		CH ₃	H	OCH ₃	H	
7		1	4	N	II		H	H	OCH ₃	H	
8		1	4	N	II		H	H	H	OCH ₃	
9		1	4	N	II		H	H	H	F	
10		1	4	CH	II I	O	H	H			F

11		1	4	N	II		CH ₃	H	OCH ₃	H	
12		1	4	N	II I	S	CH ₃	H			H
13		1	4	N	II		Cl	H	OCH ₃	H	
14		1	4	N	II I	S	Cl	H			H
15		1	4	CH	II I	O	Cl	H			F
16		1	4	CH	II I	O	H	Cl			F
17		1	4	N	II		H	Cl	OCH ₃	H	
18		2	4	CH	II I	O	H	H			F
19		2	4	N	II		H	H	OCH ₃	H	
20		2	4	N	II		CH ₃	H	OCH ₃	H	
21		2	4	CH	II I	O	CH ₃	H			F

实施例 22、5HT_{1A} 受体实验

5HT_{1A} 膜的制备:

大鼠断头,冰上操作,迅速取脑纹状体,将 2 个纹状体合到一根离心试管中,加入 3ml 缓冲液(0.05M 的 Tris-HCl 缓冲液,含 0.1%的抗坏血酸、10 μ M 优降宁和 4mM CaCl₂)于 4 档 3-4 s 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、10 μ M 优降宁和 4mM CaCl₂),于 37 $^{\circ}$ C 孵化 10min,孵化完后试管用天平调整重量,在 12000r, 4 $^{\circ}$ C 离心 20 min,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 $^{\circ}$ C 储存备用。

受体结合实验材料:

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器。

实验方法:

(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。

(2) 各反应管分别加入膜制备物 100 μL , 匀浆液 100 μL 。

(3) 总结合管(TB)加入 100 μL 匀浆液, 非特异性结合管(NB)加入 5-HT 100 μL (终浓度 10^{-5}M), 各受试化合物特异性结合管(SB)加入 100 μL 受试化合物 (终浓度 10^{-5}M);

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

(5) 将各反应管 37 $^{\circ}\text{C}$ 温孵 10 min, 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;

(6) 将闪烁瓶放入液闪计数器计数

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%

化合物每次实验做两个平行试样。实验结果见表 2。

实施例 23、5HT_{2A} 受体实验

5HT_{2A} 膜的制备:

大鼠断头, 冰上操作, 迅速取脑纹状体, 将 2 个纹状体合到一根离心试管中, 加入 3ml 缓冲液(0.05M 的 Tris-HCl 缓冲液: 取 6.05g Tris 溶于 1000ml 双蒸水中, 用浓 HCl 调 PH 为 7.5) 于 4 档 3-4 s 匀浆, 匀浆 4 次, 然后加入 5ml 缓冲液, 于 37 $^{\circ}\text{C}$ 孵化 10min, 孵化完后试管用天平调整重量, 在 12000r, 4 $^{\circ}\text{C}$ 离心 20 min, 弃上清液, 加入 3ml A 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 $^{\circ}\text{C}$ 储存备用。

受体结合实验材料:

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器。

实验方法:

(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。

(2) 各反应管分别加入膜制备物 100 μL , 匀浆液 100 μL 。

(3) 总结合管(TB)加入 100 μL 匀浆液, 非特异性结合管(NB)加入 Methysergide 100 μL (终浓度 10^{-5}M), 各受试化合物特异性结合管(SB)加入 100 μL 受试化合物 (终浓度 10^{-5}M);

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

(5) 将各反应管 37 $^{\circ}\text{C}$ 温孵 15 min, 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;

(6) 将闪烁瓶放入液闪计数器计数

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%
化合物每次实验做两个平行试样。实验结果见表 2。

实施例 24、D2 受体的抑制

大鼠断头,冰上操作,迅速取脑纹状体,将 2 个纹状体合到一根离心试管中,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 3-4 s 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 20 min,弃上清液,加入 3mlB 液,用旋涡混合器混匀,再加入 5mlB 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。

受体结合实验材料:

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仪。

实验方法:

(1) 先将制备好的膜用适量的匀浆液,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。

(2) 各反应管分别加入膜制备物 100μL, 缓冲液 100μL。

(3) 总结合管(TB)加入 100μL 匀浆液,非特异性结合管(NB)加入 100μL Butaclamol(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);

(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)。

(5) 将各反应管 37℃温孵 20 min,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;

(6) 将闪烁瓶放入液闪计数仪计数

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%
化合物每次实验做两个平行试样。实验结果见表 2。

实施例 25、D3 受体实验

细胞

HEK-293 细胞,经 48-72 小时后受体蛋白在膜上大量表达,将细胞 1000rpm 离心 5 min 后弃上清,收胞体,存放于-200C 冰箱保存。实验时用 Tris-Cl(pH 7.4)重悬。

实验材料:

D3 受体同位素配基[³H]-Spiperone, 购自 Amersham 公司; (+) Butaclamol, 购自 RBI 公司; GF/C 玻璃纤维滤纸, 购自 Whatman 公司; 脂溶性闪烁液。Tris 由吉泰科技有限公司分装。

实验方法:

受体竞争结合实验: 将待测化合物与放射性配基各 20ul 及 160ul 受体蛋白加入反应试管中,使受试化合物及阳性药物终浓度均为 10μmol/L, 30℃水浴孵育 50 min 后,即刻移至冰浴终止其反应;在 Millipore 细胞样品收集器上,经过 GF/C 玻璃纤维滤纸快速抽滤,并用洗脱液(50 mM Tris-HCl, PH 7.4)3 ml X 3 次,用微波炉 4~5 min 烘干,将滤纸移入 0.5 ml 离心管中,加入 500 ul 脂溶性闪烁液。避光静置 30 min 以上,计数测定放射性强度。按以下公式计算各化合物对同位素配基结合的抑制率百分率:

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%

实验结果见表 2。

实施例 26、5HT_{2C} 受体实验

5HT_{2C} 膜的制备:

大鼠断头,冰上操作,迅速取脑纹状体,将 2 个纹状体合到一根离心试管中,加入 3ml 缓冲液(0.05M 的 Tris-HCl 缓冲液:取 6.05g Tris 溶于 1000ml 双蒸水中,用浓 HCl 调 PH 为 7.5)于 4 档 3-4 s 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 20 min,弃上清液,加入 3ml A 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。

受体结合实验材料:

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

实验方法:

(1) 先将制备好的膜用适量的匀浆液,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。

(2) 各反应管分别加入膜制备物 100μL, 缓冲液 100μL。

(3) 总结合管(TB)加入 100μL 匀浆液,非特异性结合管(NB)加入 mianserin 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);

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

(5) 将各反应管 37℃ 温孵 15 min,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;

(6) 将闪烁瓶放入液闪计数器计数

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%

化合物每次实验做两个平行试样。实验结果见表 2。

体外实验结果表明化合物 7 对四种受体(D₂, D₃, 5HT_{1A} 和 5HT_{2A})较强的亲和力,而对 5HT_{2C} 的亲和力低。

实施例 27、MK-801 诱导的高活动性化合物体内抗精神分裂活性

实验动物及试剂

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。

抗坏血酸,国药集团化学试剂有限公司;

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;

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;

吐温 80, 浓度 10%。

实验方法

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。

实验结果见表 3。

本实验结果表明：与模型组相比，利培酮，化合物 7 既能明显改善 MK-801 诱导的高活动性，又能有效的改善阿扑吗啡诱导的攀爬症状，并且在有效剂量下不引起 EPS，表明其有明显的抗精神分裂作用。

实施例 28、阿扑吗啡诱导小鼠攀爬实验

实验动物

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。

主要试剂

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；

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；

维生素C，F20061113，国药集团化学试剂有限公司；

氯化钠注射液，H32026305，徐州市第五制药厂有限公司。

仪器：自制攀爬笼，秒表。

实验方法：阿扑吗啡诱导小鼠攀爬实验

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（具体给药剂量见表4），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。

实施例29、僵住症实验方法

实验动物

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。

主要试剂：

受试药、氟哌啶醇、氯氮平、利培酮、奥氮平、阿立哌唑、齐拉西酮

仪器：

自制抓棒器材：小鼠盒内放置直径0.3 cm，高于工作台5 cm的不锈钢棒。

实验方法：

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。

实施例 30、急性毒性研究

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。）

半数致死量法预试验 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。

结果：化合物 7 的小鼠单次灌服的 LD₅₀ 大于 2000mg/kg，与齐拉西酮（>2000mg/kg）相当，远远高于利培酮（82.1mg/kg）和阿立哌唑（93 mg/kg），具有较小的急性毒性。

表 2 化合物对各受体的抑制率或 IC₅₀

编号	D ₂ 抑制率% 或 (IC ₅₀ , nM)	5HT _{1A} 抑制率% 或 (IC ₅₀ , nM)	5HT _{2A} 抑制率% 或 (IC ₅₀ , nM)	D ₃ (IC ₅₀ , nM)	5HT _{2C} (IC ₅₀ , nM)
1	3.3%	102.6%	82.9%	-	-
2	11.5%	65.8%	14.3%	-	-
3	17.2%	104.1%	62.2%	-	-
4	50.2%	115.5%	111.5%	-	-
5	5.6 ^a	0.03 ^a	0.56 ^a	8.9 ^a	1156.3 ^a
6	4.7%	95.5%	75.4%	-	-
7	2.1 ^a	0.08 ^a	0.78 ^a	7.4 ^a	1300.6 ^a
8	26.4%	62.8%	23.4%	-	-
9	15.2%	104.4%	119.2%	-	-
10	5.7%	42.5%	68.4%	-	-
11	59.2%	106.1%	104.63%	-	-
12	61.2%	103.9%	106.6%	-	-
13	59.2%	106.1%	104.6%	-	-
14	10.1 ^a	0.86 ^a	0.82 ^a	15.1 ^a	1489.2 ^a
15	8.1 ^a	0.73 ^a	0.29 ^a	8.6 ^a	1893.6 ^a
16	51.5%	55.3%	88.4%	-	-
17	15.4%	114.9%	104.3%	-	-
18	80.6%	46.6%	113.5%	-	-
19	3.6 ^a	4.2 ^a	1.8 ^a	13.2 ^a	1123.3 ^a
20	66.4%	100.1%	90.7%	-	-
21	45.5%	54.3%	97.1%	-	-
阿立哌唑	24.3 ^a	3.3 ^a	11.5 ^a	37.9 ^a	25.7 ^a

（注：a 表示单元格中数据为 IC₅₀ 值）

表 3.优选化合物体内动物模型试验结果

化合物编号	LD ₅₀ (po,mg/kg)	MK-801 诱导高活 动性 (ED ₅₀ ,po, mg/kg)	阿朴吗啡诱 导的攀爬 (ED ₅₀ ,po,m g/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
5	>2000	0.35	0.68	168.32	480.91	247.53
7	>2000	2.05	0.13	261.49	127.56	2011.46
14	>2000	0.82	0.25	189.25	230.79	757
15	>2000	1.25	0.56	98.86	79.09	176.54
19	>2000	2.35	0.15	156.35	66.53	1042.33
氟哌啶醇	20	7.42	0.10	0.44	4.40	4.89
氯氮平	150	2.28	17.92	>50	>21.93	>5.58
利培酮	82.1	0.01	0.015	0.92	92.00	61.33
奥氮平	177	0.10	0.11	2.23	22.30	20.27
阿立哌唑	93	0.12	0.66	2.40	20.00	11.43
齐拉西酮	>2000	0.56	0.37	30.40	54.29	82.16
奎硫平	800	10.1	2.02	800.00	79.21	396.04

表 4.化合物对阿朴吗啡致小鼠精神分裂症攀爬模型的影响 ($\bar{x} \pm s$, n=10)

组 别	剂 量 (mg/kg)	评 分 (分)
阴性对照组	-	2.69±1.75
模 型 组	-	5.60±0.97 ^{##}
5	3	0.20±0.63 ^{**}
	1	0.90±1.20 ^{**}
	0.3	3.00±1.94 ^{**}
	0.1	4.60±2.07
	100	0.00±0.00 ^{**}
7	30	1.80±1.40 ^{**}
	10	2.60±1.58 ^{**}
	3	3.50±1.96 ^{**}
	10	0.80±1.40 ^{**}
14	3	0.25±0.71 ^{**}
	1	1.25±1.75 ^{**}
	0.3	2.10±1.85 ^{**}
	0.1	5.30±1.25

	3	0.50±0.76 ^{**}
15	1	3.00±1.60 ^{**}
	0.3	3.38±0.92 ^{**}
	0.1	4.75±1.58
	3	0.40±0.97 ^{**}
19	1	1.50±1.20 ^{**}
	0.3	4.90±1.10
	0.52	0.75±1.04 ^{**}
	0.3	0.20±0.63 ^{**}
利培酮	0.1	1.80±1.32 ^{**}
	0.03	2.70±1.77 ^{**}
	0.01	5.20±1.87
	10	0.20±0.42 ^{**}
阿立哌唑	3	2.30±1.57 ^{**}
	1	1.5±1.08 ^{**}
	0.3	4.50±1.51
	10	0.40±0.84 ^{**}
齐拉西酮	3	0.70±1.16 ^{**}
	1	3.80±1.40 ^{**}
	0.3	4.40±2.01
	300	0.50±1.07 ^{**}
	100	2.60±2.55 ^{**}
奎硫平	30	4.00±2.31 [*]
	10	3.00±1.63 ^{**}
	3	4.00±2.05 [*]
	3	0.30±0.48 ^{**}
奥氮平	1	1.30±1.25 ^{**}
	0.3	2.10±1.10 ^{**}
	0.1	5.00±1.25
	30	0.60±1.07 ^{**}
氯氮平	23	3.70±2.21 [*]
	17.4	4.60±2.07
	10	5.50±0.76
	1	0.60±1.58 ^{**}
	0.3	0.70±0.82 ^{**}
氟哌啶醇	0.23	0.80±0.79 ^{**}
	0.174	2.20±1.69 ^{**}
	0.13	1.50±1.27 ^{**}
	0.1	4.50±1.78

表 5. 动物模型比较

专利	编号	LD ₅₀ (po,mg/kg)	MK-801诱导高 活动性 (A) (ED ₅₀ ,po,mg/kg)	阿朴吗啡诱导 的攀爬 (B) (ED ₅₀ ,po,mg/kg)	僵住症 (C) (ED ₅₀ ,po,mg/kg)	C/A	C/B
CN201110 086701.8	1	>2000	0.61	0.32	1.41	2.35	4.41
	6	>2000	0.32	0.11	0.68	2.13	6.18
	7	1000-2000	0.27	0.15	1.50	5.56	10.00
	19	>2000	1.33	1.68	70.85	53.27	42.17
	23	>2000	4.24	0.21	46.14	10.88	219.71
本发明	5	>2000	0.35	0.68	168.32	480.91	247.53
	7	>2000	2.05	0.13	261.49	127.56	2011.46
	14	>2000	0.82	0.25	189.25	230.79	757
	15	>2000	1.25	0.56	98.86	79.09	176.54
	19	>2000	2.35	0.15	156.35	66.53	1042.33
氟哌啶醇		20	7.42	0.10	0.44	4.40	4.89
氯氮平		150	2.28	17.92	>50	21.93	>5.58
利培酮		82.1	0.01	0.015	0.92	92.00	61.33
奥氮平		177	0.10	0.11	2.23	22.30	20.27
阿立哌唑		93	0.12	0.66	2.40	20.00	11.43
齐拉西酮		>2000	0.56	0.37	30.40	54.29	82.16
奎硫平		800	10.1	2.02	800.00	79.21	396.04

表 6. 体外受体结果比较

专利	编号	D2 抑制率%	5HT _{1A} (IC ₅₀ , nM)	5HT _{2A} (IC ₅₀ , nM)	D3 抑制率%	5HT _{2C} 抑制率%
CN201110 086701.8	1	128.3%	9.61 ^a	1.53 ^a	97.6%	88.0%
	6	101.3%	3.52 ^a	0.39 ^a	100.4%	91.4%
	7	102.8%	5.95 ^a	0.69 ^a	101.1%	82.0%
	12	124.1%	127.3 ^a	9.26 ^a	103.1%	93.4%
	18	113.3%	6.19 ^a	0.79 ^a	103.3%	77.6%
	22	111.8%	12.81 ^a	6.88 ^a	103.8%	99.8%
本发明	编号	D ₂ (IC ₅₀ , nM)	5HT _{1A} (IC ₅₀ , nM)	5HT _{2A} (IC ₅₀ , nM)	D ₃ (IC ₅₀ , nM)	5HT _{2C} (IC ₅₀ , nM)
	5	5.6 ^a	0.03 ^a	0.56 ^a	8.9 ^a	1156.3 ^a
	7	2.1 ^a	0.08 ^a	0.78 ^a	7.4 ^a	1300.6 ^a
	14	10.1 ^a	0.86 ^a	0.82 ^a	15.1 ^a	1489.2 ^a
	15	8.1 ^a	0.73 ^a	0.29 ^a	8.6 ^a	1893.6 ^a
	19	3.6 ^a	4.2 ^a	1.8 ^a	13.2 ^a	1123.3 ^a
阿立哌唑		24.3 ^a	3.3 ^a	11.5 ^a	37.9 ^a	25.7 ^a

实施例 31、片剂

活性成分（本发明化合物）	100mg
微晶纤维素	50mg
乳糖	100mg
聚维酮 K30	9 mg
羧甲淀粉钠	12 mg
二氧化硅	2.5mg
硬脂酸镁	1.5mg

原辅料过 80 目筛备用，称取处方量活性成分、微晶纤维素、乳糖、聚维酮 K30，加入到高速混合制粒机中，低速搅拌混合均匀，加入适量纯化水，低速搅拌，高速切割制粒，湿颗粒 60℃干燥 3h，24 目筛整粒，加入处方量羧甲淀粉钠、二氧化硅和硬脂酸镁，总混，旋转压片机压片。

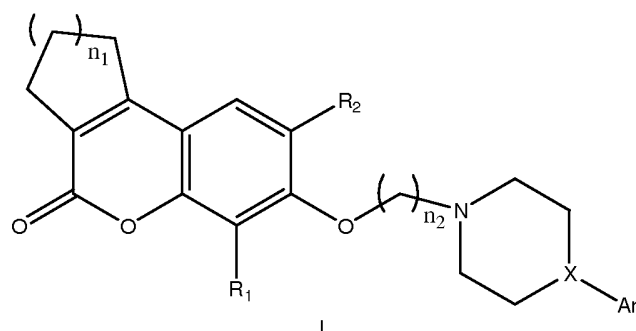
实施例 32、胶囊剂

活性成分（本发明化合物）	100mg
乳糖	80 mg
淀粉	40 mg
聚维酮 K30	7 mg
二氧化硅	2 mg
硬脂酸镁	1 mg

原辅料过 80 目筛备用，称取处方量活性成分、乳糖、淀粉、聚维酮 K30，加入到高速混合制粒机中，低速搅拌混合均匀，加入适量纯化水，低速搅拌，高速切割制粒，湿颗粒 60℃干燥 3h，24 目筛整粒，加入处方量二氧化硅和硬脂酸镁，总混，胶囊灌装机填充胶囊。

权 利 要 求 书

1. 式I所示的化合物或其盐:



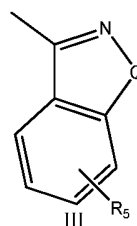
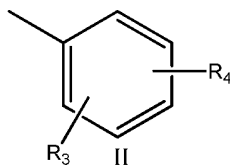
其中:

n_1 为1、2或3;

n_2 为3、4或5;

X为CH或N;

Ar为式II或式III;



其中:

Q为O或S;

R_1 , R_2 , R_3 , R_4 和 R_5 分别独立地为氢、卤素、C1-C5烷基、被卤素取代的C1-C5烷基、C1-C5烷氧基或被卤素取代的C1-C5烷氧基。

2. 根据权利要求1所述的化合物或其盐, 其特征在于, 所述C1-C5烷基被氟取代。
3. 根据权利要求2所述的化合物或其盐, 其特征在于, 所述被氟取代的C1-C5烷基为三氟甲基。
4. 根据权利要求1所述的化合物或其盐, 其特征在于, 所述C1-C5烷基为甲基。
5. 根据权利要求3所述的化合物或其盐, 其特征在于, 所述C1-C5烷基为甲基。
6. 根据权利要求1所述的化合物或其盐, 其特征在于, 所述C1-C5烷氧基为甲氧基。
7. 根据权利要求5所述的化合物或其盐, 其特征在于, 所述C1-C5烷氧基为甲氧基。
8. 根据权利要求1所述的化合物或其盐, 其特征在于, 当 R_1 , R_2 , R_3 , R_4 或 R_5 表示卤素时, 为氯或氟。
9. 根据权利要求8所述的化合物或其盐, 其特征在于, 当 n_1 为1或2, n_2 为3或4时, R_1 或 R_2 选自氢、卤素或C1-C5烷基。
10. 根据权利要求9所述的化合物或其盐, 其特征在于, R_1 或 R_2 选自氢、氯或甲基。
11. 根据权利要求8所述的化合物或其盐, 其特征在于, 当Ar为式II时, X为N, R_3 或 R_4 选自氢、卤素、C1-C5烷基、被卤素取代的C1-C5烷基、C1-C5烷氧基以及被卤素取代的C1-C5烷氧基。
12. 根据权利要求11所述的化合物或其盐, 其特征在于, R_3 或 R_4 选自氯、氟、甲基、三氟甲基或甲氧基。
13. 根据权利要求8所述的化合物或其盐, 其特征在于, 当Ar为式III时, Q为O或S, X选自N或CH, R_5 代表氢或卤素。

14. 根据权利要求8所述的化合物或其盐，其特征在于，R₃代表氟。

15. 根据权利要求1所述的化合物或其盐，其特征在于，为如下化合物或其盐：

- (1) 7-{ 3-[4-(2,3-二甲基苯基)哌嗪-1-基]-丙氧基}-2,3-二氢-1H-环戊烯并[c]苯并吡喃-4-酮、
- (2) 7-{ 3-[4-(2,3-二氯苯基)哌嗪-1-基]-丙氧基}-2,3-二氢-1H-环戊烯并[c]苯并吡喃-4-酮、
- (3) 7-{ 3-[4-(3-三氟甲基苯基)哌嗪-1-基]-丙氧基}-2,3-二氢-1H-环戊烯并[c]苯并吡喃-4-酮、
- (4) 7-{ 3-[4-(2-甲氧基苯基)哌嗪-1-基]-丙氧基}-2,3-二氢-1H-环戊烯并[c]苯并吡喃-4-酮、
- (5) 7-{3-[4-(3-(6-氟-苯并异噻唑)-1-哌啶基)-正丙氧基]}-2,3-二氢-1H-环戊烯并[c]苯并吡喃-4-酮、
- (6) 7-{3-[4-(2-甲氧基苯基)哌嗪-1-基]-丙氧基}-6-甲基-2,3-二氢-1H-环戊烯并[c]苯并吡喃-4-酮、
- (7) 7-{4-[4-(2-甲氧基苯基)哌嗪-1-基]-丁氧基}-2,3-二氢-1H-环戊烯并[c]苯并吡喃-4-酮、
- (8) 7-{4-[4-(4-甲氧基苯基)哌嗪-1-基]-丁氧基}-2,3-二氢-1H-环戊烯并[c]苯并吡喃-4-酮、
- (9) 7-{4-[4-(4-氟苯基)哌嗪-1-基]-丁氧基}-2,3-二氢-1H-环戊烯并[c]苯并吡喃-4-酮、
- (10) 10、7-{4-[4-(3-(6-氟-苯并异噻唑)-1-哌啶基)-丁氧基]}-2,3-二氢-1H-环戊烯并[c]苯并吡喃-4-酮、
- (11) 7-{4-[4-(2-甲氧基苯基)哌嗪-1-基]-丁氧基}-6-甲基-2,3-二氢-1H-环戊烯并[c]苯并吡喃-4-酮、
- (12) 7-{4-[4-(3-(1,2-苯并异噻唑)-1-哌嗪基)-丁氧基]}-6-甲基-2,3-二氢-1H-环戊烯并[c]苯并吡喃-4-酮、
- (13) 7-{4-[4-(2-甲氧基苯基)哌嗪-1-基]-丁氧基}-6-氯-2,3-二氢-1H-环戊烯并[c]苯并吡喃-4-酮、
- (14) 7-{4-[4-(3-(1,2-苯并异噻唑)-1-哌嗪基)-正丁氧基]}-6-氯-2,3-二氢-1H-环戊烯并[c]苯并吡喃-4-酮、
- (15) 7-{4-[4-(3-(6-氟-苯并异噻唑)-1-哌啶基)-丁氧基]}-6-氯-2,3-二氢-1H-环戊烯并[c]苯并吡喃-4-酮、
- (16) 7-{4-[4-(3-(6-氟-苯并异噻唑)-1-哌啶基)-丁氧基]}-8-氯-2,3-二氢-1H-环戊烯并[c]苯并吡喃-4-酮、
- (17) 7-{4-[4-(2-甲氧基苯基)哌嗪-1-基]-丁氧基]}-8-氯-2,3-二氢-1H-环戊烯并[c]苯并吡喃-4-酮、
- (18) 3-{4-[4-(3-(6-氟-苯并异噻唑)-1-哌啶基)-丁氧基]}-7,8,9,10-四氢苯并[c]苯并吡喃-6-酮、
- (19) 3-{4-[4-(2-甲氧基苯基)哌嗪-1-基]-丁氧基}-7,8,9,10-四氢苯并[c]苯并吡喃-6-酮、
- (20) 3-{4-[4-(2-甲氧基苯基)哌嗪-1-基]-丁氧基}-4-甲基-7,8,9,10-四氢苯并[c]苯并吡喃-6-酮、或
- (21) 3-{4-[4-(3-(6-氟-苯并异噻唑)-1-哌啶基)-丁氧基]}-4-甲基-7,8,9,10-四氢苯并[c]苯并吡喃-6-酮。

16. 根据权利要求1~15之一所述的脂环并[c]苯并吡喃酮衍生物，其特征在于，所述的盐为含有药学可接受的阴离子的盐。

17. 一种药物组合物，其包含治疗有效量的权利要求 1~16 任一项所述的化合物或其盐和药理学上可接受的载体。

18. 权利要求1~16任一项所述的化合物或其盐在制备用于预防或治疗中枢神经系统疾病的药物中的应用。

19、根据权利要求18所述的应用，其特征在于：所述中枢神经系统疾病选自精神障碍、焦虑症、人格障碍、抑郁症、狂躁症、偏头痛、癫痫或痉挛性障碍、儿童期障碍、帕金森病、认知障碍、神经变性、神经毒性和局部缺血、郁症、记忆障碍以及与智力、学习相关的功能障碍性疾病，优选为精神分裂症。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/CN2012/079413

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

See the extra sheet

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC: C07D311/-; C07D405/-; C07D413/-; A61K31/-; A61P25/-; A61P9/-

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

WPI; EPODOC; CNPAT; CNKI; CA ON CD; CAPLUS; REGISTRY:

1819.13/RID; 2404.58.14/RID; ?benzopyranon?; ?PIPERAZIN?; ?PIPERIDIN?; ?BENZISOTHIAZOL?;

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
PX	CN102267971A(HUAZHONG UNIVERSITY OF SCIENCE AND TECHNOLOGY ET AL), 07 Dec. 2011 (07.12.2011), see whole document, especially claim 1-19, examples 1-32	1-19
A	US5428038A(DR. WILLMAR SCHWABE GMBH & CO.), 27 June 1995 (27.06.1995), claims 1-5, examples 1-110, tables 1-3	1-19
A	US4569994A(PENNWALT CORP.), 11 Feb. 1986 (11.02.1986), claim 1-12	1-19
A	US4382943A(BOEHRINGER MANNHEIM GMBH), 10 May 1983 (10.05.1983), claims 1-10, examples 1-54	1-19

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☒ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:	"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance	"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date	"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)	"&" document member of the same patent family
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means	
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed	

Date of the actual completion of the international search 18 Oct. 2012 (18.10.2012)	Date of mailing of the international search report 15 Nov. 2012 (15.11.2012)
Name and mailing address of the ISA State Intellectual Property Office of the P. R. China No. 6, Xitucheng Road, Jimenqiao Haidian District, Beijing 100088, China Facsimile No. (86-10)62019451	Authorized officer HE, Xiaoping Telephone No. (86-10)62084365

INTERNATIONAL SEARCH REPORTInternational application No.
PCT/CN2012/079413

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	US4025630A(ABBOTT LAB.), 24 May 1977 (24.05.1977), see whole document	1-19
A	MARTIN Winn ET AL, Drugs derived from cannabinoids. 5. $\Delta^{6a,10a}$ -Tetrahydro-cannabinol and heterocyclic analogs containing aromatic side chains, J. Med. Chem., 1976, Vol. 19, No. 4, pages 461-471	1-19
A	US5359098A(GUILFORD PHARM INC.), 25 Oct. 1994 (25.10.1994), examples 1-80, claims 1-7	1-19

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.
PCT/CN2012/079413

Patent Documents referred in the Report	Publication Date	Patent Family	Publication Date
CN102267971A	07.12.2011	None	
US5428038A	27.06.1995	DE4111861A	15.10.1992
		WO9218493A1	29.10.1992
		ZA9202614A	30.12.1992
		AU1540392A	17.11.1992
		EP0584091A1	02.03.1994
		JPH06506922A	04.08.1994
		AU658619B	27.04.1995
		EP0584091B1	15.01.1997
		DE59207907G	27.02.1997
		ES2097908T	16.04.1997
		BR1100664A3	28.10.1997
		JP3234221B2	04.12.2001
US4569994A	11.02.1986	None	
US4382943A	10.05.1983	EP0043535A	13.01.1982
		DE3025385A	28.01.1982
		JP57045180A	13.03.1982
		HUT28401A	28.12.1983
		EP0043535B	31.10.1984
		DE3166941G	06.12.1984
US4025630A	24.05.1977	None	
US5359098A	25.10.1994	WO9118597A	12.12.1991
		AU8192391A	31.12.1991
		ZA9103929A	25.03.1992
		EP0533804A1	31.03.1993
		NZ238257A	26.03.1993
		US5278174A	11.01.1994
		JPH05509084A	16.12.1993
		EP0533804A4	21.04.1993

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No.

PCT/CN2012/079413

Patent Documents referred in the Report	Publication Date	Patent Family	Publication Date
		AU665517B	11.01.1996
		EP0533804B1	17.12.1997
		IL113274A	20.11.1997
		IL98262A	20.11.1997
		DE69128473E	29.01.1998
		PH28526A	11.10.1994

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2012/079413

CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

C07D311/94 (2006.01) i

C07D405/12 (2006.01) i

C07D413/14 (2006.01) i

C07D311/80 (2006.01) i

A61K 31/496 (2006.01) i

A61K 31/453 (2006.01) i

A61K 31/454 (2006.01) i

A61P 25/18 (2006.01) i

A61P 25/22 (2006.01) i

A61P 25/24 (2006.01) i

A61P 25/06 (2006.01) i

A61P 25/08 (2006.01) i

A61P 25/16 (2006.01) i

A61P 25/14 (2006.01) i

A61P 25/28 (2006.01) i

A61P 9/10 (2006.01) i

国际检索报告

国际申请号

PCT/CN2012/079413

A. 主题的分类

参见附加页

按照国际专利分类(IPC)或者同时按照国家分类和 IPC 两种分类

B. 检索领域

检索的最低限度文献(标明分类系统和分类号)

IPC: C07D311/-; C07D405/-; C07D413/-; A61K31/-; A61P25/-; A61P9/-

包含在检索领域中的除最低限度文献以外的检索文献

在国际检索时查阅的电子数据库(数据库的名称, 和使用的检索词(如使用))

WPI; EPODOC; CNPAT; CNKI; CA ON CD; CAPLUS; REGISTRY: 苯并吡喃酮; 哌嗪; 哌啉; 1819.13/RID; 2404.58.14/RID; ?benzopyranon?; ?PIPERAZIN?; ?PIPERIDIN?; ?BENZISOTHIAZOL?;

C. 相关文件

类 型*	引用文件, 必要时, 指明相关段落	相关的权利要求
PX	CN102267971A(华中科技大学等), 07.12 月 2011 (07.12.2011), 全文, 尤其是权利要求 1-19、实施例 1-32	1-19
A	US5428038A(DR. WILLMAR SCHWABE GMBH & CO.), 27.6 月 1995 (27.06.1995), 权利要求 1-5, 实施例 1-110, 表 1-3	1-19
A	US4569994A(PENNWALT CORP.), 11.2 月 1986 (11.02.1986), 权利要求 1-12	1-19
A	US4382943A(BOEHRINGER MANNHEIM GMBH), 10.5 月 1983 (10.05.1983), 权利要求 1-10, 实施例 1-54	1-19
A	US4025630A(ABBOTT LAB.), 24.5 月 1977 (24.05.1977), 全文	1-19
A	MARTIN Winn 等, Drugs derived from cannabinoids. 5. $\Delta^{6a,10a}$ -Tetrahydro-cannabinol and heterocyclic analogs containing aromatic side chains, J. Med. Chem., 1976, 第 19 卷第 4 期, 第 461-471 页	1-19
A	US5359098A(GUILFORD PHARM INC.), 25.10 月 1994 (25.10.1994), 实施例 1-80, 权利要求 1-7	1-19

☐ 其余文件在 C 栏的续页中列出。

☒ 见同族专利附件。

* 引用文件的具体类型:

“A” 认为不特别相关的表示了现有技术一般状态的文件

“E” 在国际申请日的当天或之后公布的在先申请或专利

“L” 可能对优先权要求构成怀疑的文件, 或为确定另一篇引用文件的公布日而引用的或者因其他特殊理由而引用的文件(如具体说明的)

“O” 涉及口头公开、使用、展览或其他方式公开的文件

“P” 公布日先于国际申请日但迟于所要求的优先权日的文件

“T” 在申请日或优先权日之后公布, 与申请不相抵触, 但为了理解发明之理论或原理的在后文件

“X” 特别相关的文件, 单独考虑该文件, 认定要求保护的发明不是新颖的或不具有创造性

“Y” 特别相关的文件, 当该文件与另一篇或者多篇该类文件结合并且这种结合对于本领域技术人员为显而易见时, 要求保护的发明不具有创造性

“&” 同族专利的文件

国际检索实际完成的日期

18.10 月 2012 (18.10.2012)

国际检索报告邮寄日期

15.11 月 2012 (15.11.2012)

ISA/CN 的名称和邮寄地址:

中华人民共和国国家知识产权局

中国北京市海淀区蓟门桥西土城路 6 号 100088

传真号: (86-10)62019451

受权官员

何小平

电话号码: (86-10) **62084365**

国际检索报告
关于同族专利的信息

国际申请号
PCT/CN2012/079413

检索报告中引用的 专利文件	公布日期	同族专利	公布日期
CN102267971A	07.12.2011	无	
US5428038A	27.06.1995	DE4111861A	15.10.1992
		WO9218493A1	29.10.1992
		ZA9202614A	30.12.1992
		AU1540392A	17.11.1992
		EP0584091A1	02.03.1994
		JPH06506922A	04.08.1994
		AU658619B	27.04.1995
		EP0584091B1	15.01.1997
		DE59207907G	27.02.1997
		ES2097908T	16.04.1997
		BR1100664A3	28.10.1997
		JP3234221B2	04.12.2001
US4569994A	11.02.1986	无	
US4382943A	10.05.1983	EP0043535A	13.01.1982
		DE3025385A	28.01.1982
		JP57045180A	13.03.1982
		HUT28401A	28.12.1983
		EP0043535B	31.10.1984
		DE3166941G	06.12.1984
US4025630A	24.05.1977	无	
US5359098A	25.10.1994	WO9118597A	12.12.1991
		AU8192391A	31.12.1991
		ZA9103929A	25.03.1992
		EP0533804A1	31.03.1993
		NZ238257A	26.03.1993
		US5278174A	11.01.1994
		JPH05509084A	16.12.1993
		EP0533804A4	21.04.1993
		AU665517B	11.01.1996
		EP0533804B1	17.12.1997
		IL113274A	20.11.1997
		IL98262A	20.11.1997
		DE69128473E	29.01.1998
		PH28526A	11.10.1994

主题的分类

C07D311/94 (2006.01) i
C07D405/12 (2006.01) i
C07D413/14 (2006.01) i
C07D311/80 (2006.01) i
A61K 31/496 (2006.01) i
A61K 31/453 (2006.01) i
A61K 31/454 (2006.01) i
A61P 25/18 (2006.01) i
A61P 25/22 (2006.01) i
A61P 25/24 (2006.01) i
A61P 25/06 (2006.01) i
A61P 25/08 (2006.01) i
A61P 25/16 (2006.01) i
A61P 25/14 (2006.01) i
A61P 25/28 (2006.01) i
A61P 9/10 (2006.01) i