

(19) 中华人民共和国国家知识产权局



(12) 发明专利说明书

(10) 申请公布号 CN 101421243 A

(43) 申请公布日 2009.04.29

(21) 申请号 CN200780013444.7

(22) 申请日 2007.04.13

(71) 申请人 艾博特股份有限两合公司

地址 德国威斯巴登

(72) 发明人 R·格兰德尔 W·M·布拉杰 A·豪普特 S·特纳 U·兰格 K·德雷谢尔 L·昂格

(74) 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司

代理人 关立新

(51) Int. CI

C07D213/76

C07D239/69

A61K31/4439

A61K31/506

A61P25/16

A61P25/24

A61P25/28

权利要求说明书 说明书 幅图

(54) 发明名称

适用于治疗对多巴胺 D

(57) 摘要

本发明涉及式(I)的芳氧基乙胺化合物及其生理学上可耐受的酸加成盐。其中的变量具有权利要求书和说明书中指定的

含义。本发明还涉及式(I)的化合物或其药
学上可接受的盐用于制备药物组合物的用
途，所述组合物用于治疗对用多巴胺 D

法律状态

法律状态公告日

法律状态信息

法律状态

权利要求说明书

1.式 I 芳氧基乙胺化合物

其中

Ar 为苯基或芳族 5-或 6-元 C-连接的杂芳基，其中 Ar 可以携带 1 个

R^{a} 基团和其中 Ar 亦可以携带 1 或 2 个 R^{b} 基团；

R^{a} 选自 C_{1-6} 烷基、氟代 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、氟代 C_{2-6} 烯基、 C_{3-6} 环烷基、氟代 C_{3-6} 环烷基、 C_{1-6} 烷氧基、氟代 C_{1-6} 烷氧基、 C_{6} 羟基烷基、 C_{1-6} 烷氧基- C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 羟基烷氧基、 C_{1-6} 烷氧基- C_{1-6} 烷氧基、 C_{4} 烷氧基、 $COOH$ 、 NR^4R^5 、 $CH_2NR^4R^5$ 、 ONR^4R^5 、 $NHC(O)NR^4R^5$ 、 $C(O)NR^4R^5$ 、 $SO_2NR^4R^5$ 、 C_{1-6} 烷基羰基、氟代 C_{1-6} 烷基羰基、 C_{1-6} 烷基羰基氨基、氟代 C_{1-6} 烷基羰基氨基、 C_{1-6} 烷基羰基氨基、 C_{1-6} 烷基

羰基氧基、氟代 C_{1-6} 烷基羰基氧基、
 C_{1-6} 烷氧基羰基、氟代 C_{1-6} 烷氧基羰基、
 C_{1-6} 烷基硫基、氟代 C_{1-6} 烷基硫基、
 C_{1-6} 烷基亚磺酰基、氟代 C_{1-6} 烷基亚磺酰基、
 C_{1-6} 烷基磺酰基、氟代 C_{1-6} 烷基磺酰基、
 烷基磺酰基、苯基磺酰基、苯基、苯氧基、苄氧基、吡啶-2-
 基氧基和 3-至 7-元杂环基，其中最后 6 个提及基团中的苯基、吡
 啶基和杂环基可以携带 1、2、3 或 4 个选自卤素、氰基、OH、
 氧代基、CN、和基团 R^{aa} 的基团，其中

R^{aa} 选自 C_{1-6} 烷基、氟代 C_{1-6} 烷基、
 C_{2-6} 烯基、氟代 C_{2-6} 烯基、
 C_{3-6} 环烷基、氟代 C_{6-6} 环烷基、
 C_{1-6} 烷氧基、
 氟代 C_{1-6} 烷氧基、
 C_{6-6} 羟基烷基、 C_{1-6} 烷氧基- C_{1-6} 烷氧基、
 C_{4-6} 烷基、 C_{1-6} 羟基烷氧基、
 C_{1-6} 烷氧基- C_{1-6} 烷氧基、
 C_{4-6} 烷氧基、 $COOH$ 、 NR^4R^5 、
 $CH_2NR^4R^5$ 、
 ONR^4R^5 、

$NHC(O)NR^4R^5$ 、
 $C(O)NR^4R^5$ 、
 $SO_2NR^4R^5$ 、 C_{1-6} 烷基羰基、
 氟代 C_{1-6} 烷基羰基、
 C_{1-6} 烷基羰基氨基、氟代 C_{1-6} 烷基羰基氨基、
 C_{6-6} 烷基羰基氨基、 C_{1-6} 烷基

羰基氧基、氟代 C₁-C₆烷基羰基氧基、
C₁-C₆烷氧基羰基、氟代 C₁-C₆-
烷氧基羰基、C₁-C₆烷基硫基、氟代
C₁-C₆烷基硫基、C₁-C₆烷基亚
磺酰基、氟代 C₁-C₆烷基亚磺酰基、
C₁-C₆烷基磺酰基、氟代 C₁-C₆-
烷基磺酰基、

各个 R^b选自卤素、氰基、硝基、OH、甲基、甲氧基、氟代甲基、
二氟甲基、三氟甲基、氟代甲氧基、二氟甲氧基和三氟甲氧基，或

基团 R^a和一个基团 R^b，如果存在且它们连接在苯基的
两个相邻的碳原子上，可以形成 5-或 6-元杂环或碳环，所述杂环
或碳环与苯环稠合，且是未被取代的或可以携带 1、2、或 3

个选自以下的基团：卤素、NO₂、NH₂、
OH、CN、C₁-C₆烷基、氟代 C₁-
C₆烷基、C₃-C₆环烷基、氟代
C₃-C₆-环烷基、C₁-
C₆烷氧基、氟代 C₁-C₆烷氧基、
C₁-C₆羟基烷基、C₁-C₄烷
氧基-C₂-C₄烷基、C₁-
C₆羟基烷氧基、C₁-C₄烷氧基-
C₂-C₄烷氧基、C₁-C₆-
烷基羰基、氟代 C₁-C₆烷基羰基、C₁-
C₆烷基氨基、二-C₁-C₆烷基氨基、
C₁-C₆烷基氨基羰基、二-C₁-
C₆烷基氨基羰基、C₁-C₆烷基羰基氨基、氟

代 C_{1-6} 烷基羰基氨基、 C_{1-6} 烷基羰基氧基、氟代 C_{1-6} 烷基羰基氧基、 C_{1-6} 烷氧基羰基、 C_{1-6} 烷基硫基、氟代 C_{1-6} 烷基硫基、 C_{1-6} 烷基亚磺酰基、氟代 C_{1-6} 烷基亚磺酰基、 C_{1-6} 烷基磺酰基和氟代 C_{1-6} 烷基磺酰基，

X 为 N 或 CH；

R^1 为 H、 C_{1-4} 烷基、 C_{3-4} 环烷基、 C_{3-4} 环烷基甲基、 C_{3-4} 烯基、氟代 C_{1-4} 烷基、氟代 C_{3-4} 环烷基、氟代 C_{3-4} 环烷基甲基、氟代 C_{3-4} 烯基、甲酰基或 C_{1-3} 烷基羰基；

R^{1a} 为 H、 C_{1-4} 烷基、 C_{3-4} 环烷基、 C_{3-4} 环烷基甲基、 C_{3-4} 烯基、氟代 C_{1-4} 烷基、氟代 C_{3-4} 环烷基、氟代 C_{3-4} 环烷基甲基、或氟代 C_{3-4} 烯基；或

R^1 和 R^{1a} 一起为其中 r 是 3、4 或 5 的 $(CR^6R^7)_r$

R^{2} 和 R^{2a} 彼此独立为 H、氟、 C_1 - C_4 -烷基或氟代 C_1 - C_4 -烷基，或 R^{2} 和 R^{2a} 可一起形成其中 m 是 2、3、4 或 5 的环成员 $(CR^6R^7)_m$ ；或

R^{1a} 和 R^{2a} 一起为其中 n 是 2、3 或 4 的 $(CR^6R^7)_n$

R^3 为 H 或 C_1 - C_4 -烷基；

R^4 、 R^5 彼此独立且它们各自独立地出现，选自 H、 C_1 - C_3 -烷基、 C_1 - C_3 -烷氧基和氟代 C_1 - C_3 -烷基；

R^6 、 R^7 彼此独立且它们各自独立地出现，选自 H、氟、 C_1 - C_4 -烷基和氟代 C_1 - C_4 -烷基；

R^8 、 R^{8a} 彼此独立为 H、氟、 C_1 - C_4 -烷基或氟代 C_1 - C_4 -烷基，或 R^{8a} 和 R^8 可一起形成其中 q 是 2、3、4 或 5 的环成员 $(CR^6R^7)_q$ 或

R^{1a} 和 R^{8a} 一起为其中 s 是 2 或 3 的 $(CR^6R^7)_s$ 和

R^9 为 H、 C_1 - C_4 -烷基、氟代 C_1 -

C₄-烷基、C₁-C₄烷氧基或氟代
C₁-C₄- 烷氧基；

以及这些化合物的生理学上可耐受的酸加成盐。

2.如权利要求 1 所述的化合物，其中 Ar 是苯基或芳族 5-或 6-元 C

连接的杂芳基，所述杂芳基包含 1 个作为环成员的氮原子和 0、1、2 或
3 个作为环成员的另外选自 O、S 和 N 的杂原子，其中 Ar 携带 1 个
R^a基团，所述基团 R^a选自 C₁-C₆-
烷基、氟代 C₁-C₆烷基、C₃-C₆-
环烷基、 氟代 C₃-C₆环烷基、
C₁-C₆烷氧基、氟代 C₁-C₆烷氧
基、NR⁴R⁵、1-吡丙 啶基、氮杂环丁烷-
1-基、吡咯烷-1-基或哌啶-1-基- 其中最后四个所述 基团可以氟
代”、苯基和芳族 5-或 6-元 C 连接的杂芳基，所述杂芳基包 含 1 个
作为环成员的氮原子和 0、1、2 或 3 个作为环成员的另外选自 O、

S 和 N 的杂原子，其中最后两个所述基团可以携带 1、2、3 或 4 个选自
卤素和基团 R^{aa}的基团，其中 R^{aa}选自
C₁-C₆烷基、氟代 C₁-C₆烷基、
C₃-C₆- 环烷基、氟代 C₃-
C₆环烷基、C₁-C₆烷氧基，氟代
C₁-C₆烷氧基和 NR⁴R⁵；

且其中 Ar 可以携带 1 或 2 个另外的基团 R^b，其各自独立地选
自卤素、 氰基、甲基、氟代甲基、二氟甲基、三氟甲基、二氟甲
氧基和三氟甲氧 基；以及其中 R⁴、R⁵
彼此独立且各自独立出现地选自 H、C₁-C₃烷基、

和氟代 C₁-C₃烷基。

3.如权利要求 1 或 2 所述的化合物，其中 Ar 携带一个式 R^{a'} 的基团
R^a

其中

Y 为 N、CH 或 CF，

R^{a1}和 R^{a2}彼此独立地选自 C₁-C₂-
烷基、C₁-C₂烷氧基、氟代 C₁-
C₂-
烷基，条件是 Y 为 CH 或 CF 时，基团
R^{a1}或 R^{a2}中的一个也可为氢或氟， 或

R^{a1}和 R^{a2}一起形成环成员 (CH₂)_k，
其中 1 或 2 个氢原子可以被氟、 羟基、氧代基、C₁-
C₂烷基或 C₁-C₂烷氧基取代，以及其中一个
CH₂部 分可以被 O、S、S=O、SO₂或 N-
Rc 取代，Rc 为氢或 C₁-C₂烷基，且其
中 k 为 2、3、4、5 或 6。

4.如权利要求 3 所述的化合物，其中 R^{a'} 选自异丙基、(R)-1氟乙基、

(S)-1-氟乙基、2-氟乙基、1, 1-二氟乙基、2, 2-二氟乙基、2, 2, 2-三氟乙基、(R)-1-氟丙基、(S)-1-氟丙基、2-氟丙基、3-氟丙基、1, 1-二氟丙基、2, 2-二氟丙基、3, 3-二氟丙基、3, 3, 3-三氟丙基、(R)-2-氟-1-甲基乙基、(S)-2-氟-1-甲基乙基、(R)-2, 2-二氟-1-甲基乙基、(S)-2, 2-二氟-1-甲基乙基、(R)-1, 2-二氟-1-甲基乙基、(S)-1, 2-二氟-1-甲基乙基、(R)-2, 2, 2-三氟-1-甲基乙基、(S)-2, 2, 2-三氟-1-甲基乙基、2-氟-1-(氟甲基)乙基、1-(二氟甲基)-2, 2-二氟乙基、环丙基、环丁基、1-氟环丙基、和 2-氟环丙基。

5.如权利要求 3 所述的化合物，其中 Ra'选自 4-吗啉基、4-硫代吗

啉基、4-(1, 1-二氧化)硫代吗啉基、哌嗪-1-基、4-甲基哌嗪-1-基、氮杂环丁烷-1-基、2-甲基氮杂环丁烷-1-基、(S)-2-甲基氮杂环丁烷-1-基、(R)-2-甲基氮杂环丁烷-1-基、3-氟氮杂环丁烷-1-基、3-甲氧基氮杂环丁烷-1-基、3-羟基氮杂环丁烷-1-基、1, 3-噁唑-5-基、吡咯烷-1-基、吡咯烷-2-基、(S)吡咯烷-2-基、(R)吡咯烷-2-基、吡咯烷-3-基、(S)吡咯烷-3-基、(R)吡咯烷-3-基、2-氟吡咯烷-1-基、(S)-2-氟吡咯烷-1-基、(R)-2-氟吡咯烷-1-基、3-氟吡咯烷-1-基、(S)-3-氟吡咯烷-1-基、(R)-3-氟吡咯烷-1-基、2, 2-二氟吡咯烷-1-基、3, 3-二氟吡咯烷-1-基、2-甲基吡咯烷-1-基、(S)-2-甲基吡咯烷-1-基、(R)-2-甲基吡咯烷-1-基、3-甲基吡咯烷-1-基、(S)-3-甲基吡咯烷-1-基、(R)-3-甲基吡咯烷-1-基、1-甲基吡咯烷-2-基、(S)-1-甲基吡咯烷-2-基、(R)-1-甲基吡咯烷-2-基、1-甲基吡咯烷-3-基、(S)-1-甲基吡咯烷-3-基、(R)-1-甲基吡咯烷-3-基、2, 2-二甲基吡咯烷-1-基、3, 3-二甲基吡咯烷-1-基、2-三氟甲基吡咯烷-1-基、(S)-2-三氟甲基吡咯烷-1-基、(R)-2-三氟甲基吡咯烷-1-基、3-三氟甲基吡咯烷-1-基、(S)-3-三氟甲基吡咯烷-1-基、(R)-3-三氟甲基吡咯烷-1-基、2-氧代吡咯烷-1-基、

2-氧代-噁唑烷-3-基、哌啶-1-基、2-甲基哌啶-1-基、(S)-2-甲基哌啶-1-基和(R)-2-甲基哌啶-1-基。

6.如权利要求 3-5任何一项所述的化合物，其中基团 $R^{a'}$ 携带 1、2、3 或 4 个氟原子。

7.权利要求 1 所述的化合物，其中 Ar 是未被取代的或携带 1 个选自下列基团的基团 R^a ：

$(CH_2)_vCF_3$ 、
 $(CH_2)_vCHF_2$ 、
 $(CH_2)_vCH_2F$ 、
 $0(CH_2)_vCF_3$ 、
 $0(CH_2)_vCHF_2$ 和
 $0(CH_2)_vCH_2F$ ，其中 v 为 0、1、2 或 3。

8.如权利要求 1 所述的化合物，其中 Ar 是未被取代的或携带 1 个 R^a ，所述 R^a 选自 5-或 6-元杂芳基，所述杂芳基具有 1 个作为环成员的选自 O、S 和 N 的杂原子和可以具有另外 1、2 或 3 个作为环成员的氮原子，且其中所述 5-或 6-元杂芳基可以携带 1、2 或 3 个选自下列的取代基：卤素、 NO_2 、 NH_2 、OH、CN、 C_1-C_6 烷基、氟代 C_1-C_6 烷基、 C_3-C_6 -

环烷基、氟代 C₃-C₆环烷基、C₁-C₆烷氧基、氟代 C₁-C₆烷氧基、C₁-C₆-羟基烷基、C₁-C₄烷氧基-C₂-C₄烷基、C₁-C₆羟基烷氧基、C₁-C₄烷氧基-C₂-C₄烷氧基、C₁-C₆烷基羰基、氟代 C₁-C₆烷基羰基、C₁-C₆烷基氨基、二-C₁-C₆烷基氨基、C₁-C₆烷基氨基羰基、二-C₁-C₆烷基-氨基羰基、C₁-C₆烷基羰基氨基、氟代 C₁-C₆烷基羰基氨基、C₁-C₆烷基羰基氧基、氟代 C₁-C₆烷基羰基氧基、C₁-C₆烷基羰基氧基、C₁-C₆烷氧基羰基、C₁-C₆烷基硫基、氟代 C₁-C₆烷基硫基、C₁-C₆烷基亚磺酰基、氟代 C₁-C₆烷基亚磺酰基、C₁-C₆烷基亚磺酰基、C₁-C₆烷基磺酰基和氟代 C₁-C₆烷基磺酰基。

9.如权利要求 8 所述的化合物，其中 Ar 携带一个杂芳基 R^a，所述杂芳基选自呋喃基、噻吩基、吡咯基、吡啶基、咪唑基、噁唑基、异噁唑基、[1, 3, 4]噻唑基、[1, 2, 4]三唑基、[1, 2, 3]三唑基和四唑基，其中杂芳基可以是未取代的或者可以携带 1-3 个选自卤素、C₁-C₄烷基、C₁-C₄-烷氧基、氟代 C₁-C₄烷基和氟代 C₁-C₄烷氧基的取代基。

10.如前述权利要求任何一项所述的化合物，其中 Ar 为苯基。

11.如权利要求 10 所述的化合物，其中 Ar 在苯基环的 4 位上携带一个 R^a 基团。

12.如前述权利要求任何一项所述的化合物，其中为 CH。

13.如前述权利要求任何一项所述的化合物，其中 R^9 为氢、甲氧基或甲基。

14.前述权利要求任何一项所述的化合物，其中 R^9 位于相对 1-位环氮原子和 3-位 $-NR^3-SO_2-Ar$ 基团的 2-位。

15.如前述权利要求任何一项所述的化合物，其中 R^1 为 H、甲基、正丙基、氟代 C_2-C_3 烷基或 1-丙烯-3 基。

16.如前述权利要求任何一项所述的化合物，其中 R^{1a} 为氢或 C_1-C_4 -烷基。

17.如前述权利要求任何一项所述的化合物，其中 R^{2a} 为氢。

18.如前述权利要求任何一项所述的化合物，其中 R^2 为氢。

19.如前述权利要求任何一项所述的化合物，其中 R^{8a} 为氢。

20.如前述权利要求任何一项所述的化合物，其中 R^8 为氢。

21.如权利要求 1-15 和 18-20 中任何一项所述的化合物，其中 R^{2a} 和 R^{1a} 一起形成其中 n 是 2、3 或 4 的烯基 $(CH_2)_n$ 。

22.如权利要求 1-15 和 17、18 或 20 中任何一项所述的化合物，其

中 R^{8a} 和 R^{1a} 一起形成其中 s 是 2 或 3 的烯基 $(CH_2)_s$ 。

23.如权利要求 1-14 和 17-20 中任何一项所述的化合物，其中 R^1 和

R^{1a} 一起形成其中 r 是 3、4 或 5 的烯基 $(CH_2)_r$ 。

24.如前述权利要求任何一项所述的化合物，其中 R^{1a} 、 R^2 、

R^{2a} 、 R^8 和 R^{8a} 各自为 H，

R^1 为丙基， R^9 为甲氧基，且 Ar 为权利要求 1~11

任何一项中的定义。

25.如前述权利要求任何一项所述的化合物，其中 R^{1a} 、 R^2 、

R^{2a} 、 R^8 和 R^{8a} 为 H，

R^1 为丙基， R^9 为甲基，且 Ar 为权利要求 1~11 任何一

项中的定义。

26. 药物组合物，其包含至少一种前述权利要求任何一项所述的式 I 化合物或其药学上可接受的盐和任选生理学上可接受的载体和/或辅助物质。

27. 对用多巴胺 D₃受体配体治疗敏感的医学病症的治疗方法，所述方法包括给有此需要的受试者施用至少一种有效量的前述权利要求 1-25 中任何一项所述的式 I 化合物或其药学上可接受的盐。

28. 如权利要求 27 所述的方法，其中医学病症为中枢神经系统疾病。

29. 前述权利要求 1-25 中任何一项所述的式 I 化合物或其药学上可接受的盐在制备药物组合物中的用途，所述药物组合物用于治疗对用多巴胺 D₃受体配体治疗敏感的医学病症。

30. 如权利要求 29 所述的用途，其中医学病症为中枢神经系统疾病。

说明书

发明背景 本发明涉及新的芳氧基乙胺化合物。这些化合物具有有价值的治疗性质，更具体而言适用于治疗对多巴胺 D₃受体调节有反应的疾病。

神经元尤其是通过 G 蛋白-偶联受体获得它们的信息。大量物质通过这些受体发挥它们的作用。其中一种物质是多巴胺。已有经证实的关于多巴胺的存在及其作为神经递质的生理功能的发现。多巴胺能递质系统紊乱导致中枢神经系统疾病，包括例如精神分裂症、抑郁和帕金森氏病。这些疾病和其他疾病可用与多巴胺受体相互作用的药物来进行治疗。

直到 1990 年，多巴胺受体的两种亚型在药理学上才得到清楚的定义，即 D₁和 D₂受体。最近，发现了第三种亚型，即 D₃受体，它似乎参与抗精神病和抗帕金森病的某些作用 (J. C. Schwartz 等，

The Dopamine D₃Receptor as a Target for Antipsychotics in Novel Antipsychotic Drugs Y. Meltzer Ed. Raven Press New York 1992, 第 135-144 页; M. Dooley 等, Drugs and Aging 1998 12, 495-514, J. N. Joyce Pharmacology and Therapeutics 2001 90, 第 231-59 页 “The Dopamine D₃Receptor as a Therapeutic Target for Antipsychotic and Antiparkinsonian

从此以后，多巴胺受体已经划分成两个家族。一方面为 D₂族，由 D₂、D₃和 D₄受体组成，和另一方面为 D₁族，由 D₁和 D₅受体组成。D₁和 D₂受体是广泛分布的，而 D₃受体似乎是区域选择性表达的。因此，这些受体优先在边缘系统以及中脑边缘多巴胺系统的突

出区域，尤其是 伏核中发现，但在其它区域例如杏仁核中也有发现。因为这种相对区域 选择性表达，D₃受体被视为副作用很少的靶标，并且假定，当选择性 D₃配体具有已知抗精神病药物的性质时，其将不会具有它们的多巴胺 D₂受体介导的神经副作用(P. Sokoloff等, Localization and Function of the

D₃ Dopamine Receptor Arzneim. Forsch. /Drug Res. 42, (1) 224(1992); P. Sokoloff

等. Molecular Cloning and Characterization of a Novel Dopamine

Receptor(D₃) as a Target for Neuroleptics Lepetit Nature, 347, 146(1990))

发明概述

本发明基于提供作为高选择性多巴胺 D₃受体配体的化合物为目的。

该目的令人惊讶地通过式 I 芳氧基乙胺化合物和这些化合物的生理学上可耐受的酸加成盐得以实现

其中

Ar 为苯基或芳族 5-或 6-元 C-连接的杂芳基，其中 Ar 可以携带 1 个

R^a基团和其中 Ar 亦可以携带 1 或 2 个 R^b基团；

R^a选自 C₁-C₆烷基、氟代 C₁-C₆烷基、C₂-C₆烯基、氟代 C₂-C₆烯基、C₃-C₆环烷基、氟代

C_{3-6} 环烷基、 C_{1-6} 烷氧基、
 氟代 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 羟基烷基、 C_{1-6} 烷氧基- C_{1-4} 烷基、 C_{1-6} 羟基烷氧基、
 C_{1-6} 烷氧基- C_{1-4} 烷氧基、 $COOH$ 、 NR_4R_5 、
 $CH_2NR_4R_5$ 、
 ONR_4R_5 、
 $NHC(O)NR_4R_5$ 、
 $C(O)NR_4R_5$ 、
 $SO_2NR_4R_5$ 、 C_{1-6} -
 烷基羰基、氟代 C_{1-6} -
 烷基羰基、 C_{1-6} -
 烷基羰基氨基、氟代 C_{1-6} 烷基羰基氨基、
 C_{1-6} 烷基羰基氧基、 C_{1-6} 烷氧基羰基、氟代
 C_{1-6} -
 烷氧基羰基、 C_{1-6} -
 C_{1-6} 烷基硫基、氟代 C_{1-6} 烷基硫基、
 C_{1-6} 烷基亚磺酰基、氟代 C_{1-6} -
 C_{1-6} 烷基亚磺酰基、 C_{1-6} 烷基磺酰基、氟代
 C_{1-6} 烷基磺酰基、苯基磺酰基、苯基、苯氧基、
 苄氧基、吡啶-2-基氧基和 3-至 7-
 元杂环基，其中最后 6 个提及基团中的苯
 基、吡啶基和杂环基可以携带
 1、2、3 或 4 个选自卤素、氰基、OH、
 氧代基、CN、和基团 R_{aa} 的基团，其中

R_{aa} 选自 C_{1-6} 烷基、氟代 C_{1-6} -
 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、氟代 C_{2-6} -
 C_{1-6} 烯基、 C_{3-6} 环烷基、氟代
 C_{1-6} 环烷基、 C_{1-6} 烷氧基、

C_{3-6} 环烷基、氟代 C_{3-6} -
 环烷基、 C_{1-6} 烷氧基、氟代 C_{1-6} -
 C_{6} 烷氧基、 C_{1-6} 羟基烷基、
 C_{1-4} 烷氧基- C_{2-4} 烷基、
 C_{1-6} 羟基烷氧基、 C_{1-4} 烷氧基-
 C_{2-4} 烷氧基、 C_{1-6} -
 烷基羰基、氟代 C_{1-6} 烷基羰基、 C_{1-6} -
 C_{6} 烷基氨基、二- C_{1-6} 烷基氨基、
 C_{1-6} 烷基氨基羰基、二- C_{1-6} -
 C_{6} 烷基氨基羰基、 C_{1-6} 烷基羰基氨基、氟
 代 C_{1-6} 烷基羰基氨基、 C_{1-6} -
 C_{6} 烷基羰基氧基、氟代 C_{1-6} 烷基羰基氧
 基、 C_{1-6} 烷氧基羰基、 C_{1-6} -
 C_{6} 烷基硫基、氟代 C_{1-6} 烷基硫基、
 C_{1-6} -
 烷基亚磺酰基、氟代 C_{1-6} -
 C_{6} 烷基亚磺酰基、 C_{1-6} 烷基磺酰基和氟代
 C_{1-6} 烷基磺酰基，

X 为 N 或 CH；

R^1 为 H、 C_{1-4} 烷基、 C_{3-4} -
 C_{4} 环烷基、 C_{3-4} 环烷基甲基、
 C_{3-4} 烯基、氟代 C_{1-4} -
 烷基、氟代 C_{3-4} 环烷基、氟代 C_{3-4} -
 C_{4} 环烷基甲基、氟代 C_{3-4} 烯基、
 甲酰基或 C_{1-3} 烷基羰基；

R^{1a} 为 H、 C_{1-4} 烷基、 C_{3-4} -

C₄-环烷基、C₃-C₄环烷基甲基、
C₃-C₄烯基、氟代 C₁-C₄-
烷基、氟代 C₃-C₄环烷基、氟代 C₃-
C₄环烷基甲基、或 氟代 C₃-C₄烯基；
或

R¹和 R^{1a}一起为其中 r 是 3、4 或 5 的
(CR⁶R⁷)_r;

R²和 R^{2a}彼此独立为 H、氟、C₁-
C₄烷基或氟代 C₁-C₄烷基，或 R²
和 R^{2a}可一起形成其中 m 是 2、3、4 或 5 的环成员
(CR⁶R⁷)_m; 或

R^{1a}和 R^{2a}一起为其中 n 是 2、3 或 4 的
(CR⁶R⁷)_n

R³为 H 或 C₁-C₄烷基;

R⁴、R⁵彼此独立且它们各自独立地出现，选自 H、
C₁-C₃烷基、C₁-C₃-
烷氧基和氟代 C₁-C₃烷基;

R⁶、R⁷彼此独立且它们各自独立地出现，选自 H、氟、
C₁-C₄烷基 和氟代 C₁-
C₄烷基;

R⁸、R^{8a}彼此独立为 H、氟、C₁-

C₄-烷基或氟代 C₁-C₄烷基，或
R^{8a}和 R⁸可一起形成其中 q 是 2、3、4 或 5 的环成员
(CR⁶R⁷)_q 或

R^{1a}和 R^{8a}一起为其中 s 是 2 或 3 的
(CR⁶R⁷)_s 和

R⁹为 H、C₁-C₄烷基、氟代 C₁-
C₄烷基、C₁-C₄烷氧基或氟代
C₁-C₄- 烷氧基。

本发明化合物因此涉及通式 I 的芳氧基乙胺化合物及其生理学上可耐受的酸加成盐。

本发明还涉及药物组合物，所述药物组合物包含适当与生理学上可接受的载体和/或辅助物质在一起的至少一种式 I 的芳氧基乙胺化合物和/或至少一种式 I 的生理学上可耐受的酸加成盐。

本发明还涉及对多巴胺 D₃受体拮抗剂或多巴胺 D₃激动剂的影响起反应的病症的治疗方法，所述方法包括给有此需要的受试者施用有效量的至少一种式 I 的芳氧基乙胺化合物和/或至少一种式 I 的生理学上可耐受的酸加成盐。

发明详述

对多巴胺 D₃受体拮抗剂或激动剂的影响有反应的疾病尤其包括中枢神经系统的障碍和疾病，尤其为情感障碍、神经性障碍、应激障碍、躯体形式(somatoform)障碍和精神病，尤其为精神分裂症和抑郁，以及

另外的肾功能障碍，尤其为由糖尿病所导致的肾功能障碍(参见 WO 00/67847)。

根据本发明，至少一种具有开始所述含义的通式 I 的化合物用于治疗上述适应症。如果给定结构的式 I 化合物可以存在不同的空间排列，例如，如果它们具有一个或多个不对称中心、多取代环或双键，或者作为不同互变异构体，则也能应用对映体混合物，特别是外消旋体，非对映体混合物以及互变异构体混合物，然而，优选应用式 I 化合物的基本上纯的各种对映体、非对映体以及互变异构体和/或其盐。

同样能应用式 I 化合物的生理学上可耐受的盐，尤其是用生理耐受性酸所形成的酸加成盐。合适的生理耐受性有机和无机酸的实例是盐酸、氢溴酸、磷酸、硫酸、C₁-C₄烷基磺酸如甲磺酸、芳族磺酸如苯磺酸和甲苯磺酸、草酸、马来酸、富马酸、乳酸、酒石酸、己二酸和苯甲酸。其它可使用的酸描述在

Fortschritte der Arzneimittelforschung [Advances in drug research]
Volume 10, pages 224 ff. Verlag Basel and Stuttgart 1966 中。

在上述变量的定义中提及的有机部分(如术语卤素)为个体基团成员单独列出的共同性术语。前缀 C_n-C_m 在各个情况下表示基团中碳原子可能的数目。

术语卤素在各个情况下表示氟、溴、氯或碘，尤其氟和氯。

C₁-C₄烷基(以及同样在 C₁-C₄羟基烷基、C₁-C₆烷氧基-C₁-C₄烷基、C₁-C₄烷基羰基、C₁-

以上内容仅为本文档的试下载部分，为可阅读页数的一半内容。如要下载或阅读全文，请访问：<https://d.book118.com/177040041142010004>