

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl⁷

C07D417/14

C07D413/14 C07D401/14

C07D403/14 C07D403/04



[12] 发明专利申请公开说明书

[21] 申请号 02822566. X

[43] 公开日 2005 年 2 月 23 日

[11] 公开号 CN 1585768A

[22] 申请日 2002. 10. 14 [21] 申请号 02822566. X

[30] 优先权

[32] 2001. 11. 14 [33] EP [31] 01126531. 1

[86] 国际申请 PCT/EP2002/011464 2002. 10. 14

[87] 国际公布 WO2003/042208 英 2003. 5. 22

[85] 进入国家阶段日期 2004. 5. 13

[71] 申请人 默克专利股份有限公司

地址 德国达姆施塔特

[72] 发明人 H·布特彻尔 C·赛福里德

C·范阿姆斯特丹 G·巴托茨克

[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

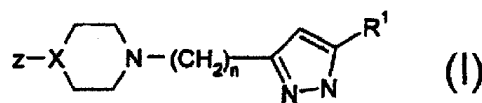
代理人 张 敏

权利要求书 6 页 说明书 46 页

[54] 发明名称 作为精神药物的吡唑衍生物

[57] 摘要

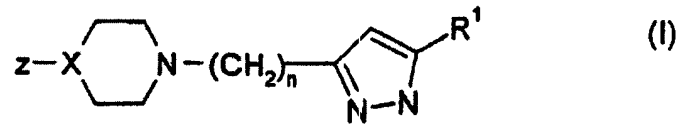
本发明涉及式(I)吡唑衍生物, 其中 R¹、X、Z 和 n 具有上述含义, 还涉及它们的制备和它们的用途, 用作精神药物和/或药物活性化合物, 该药物用于治疗 and 预防运动障碍, 和/或用于制备药物, 该药物用于治疗抗帕金森药在锥体外运动障碍中的不利影响, 和/或用于制备药物, 该药物用于治疗由精神抑制药诱发的锥体外症状(EPS)。



(I)

ISSN 1008-4274

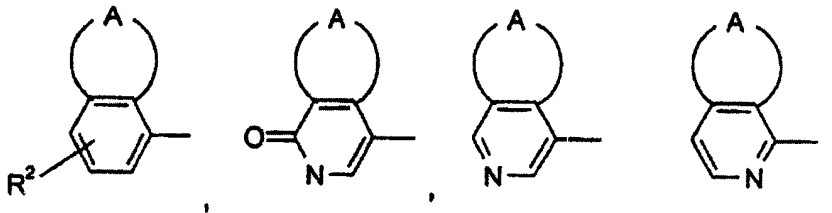
1、式 I 吡唑衍生物和它们的盐和溶剂化物，



其中

X 是 N 或 CH,

Z 是



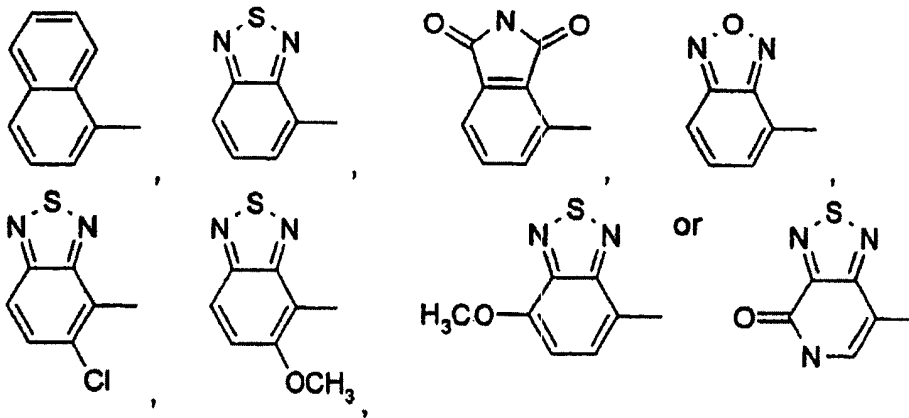
A 是芳族或脂族环，其中一个或多个 CH-基团可以被 N 或 CR²代替，或者其中一个或多个 CH₂-基团可以被 NH、CO、SO、SO₂、S 或 O 代替，

R¹ 是 H 或具有 1 至 10 个 C 原子的烷基，

R² 是 H、卤素或具有 1 至 10 个 C 原子的烷基或烷氧基，其中一个或多个 H 原子可以被 F 代替，和

n 是 1、2、3 或 4。

2、根据权利要求 1 的式 I 化合物，其特征在于基团 Z 具有下列含义之一：

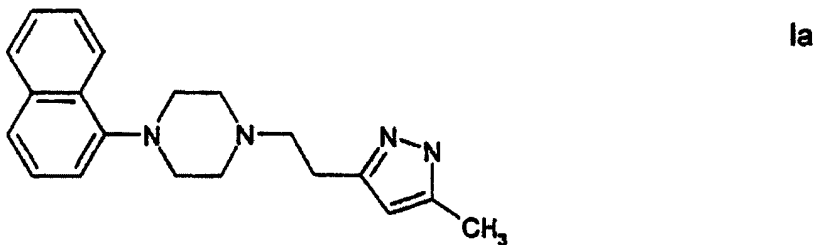


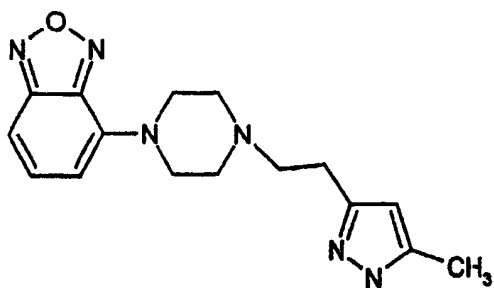
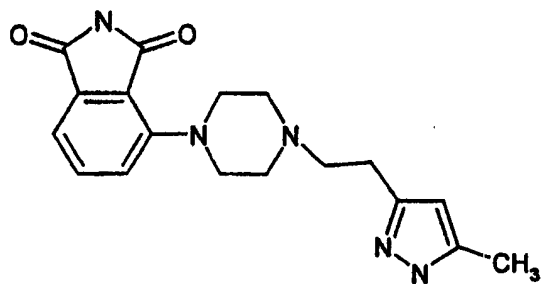
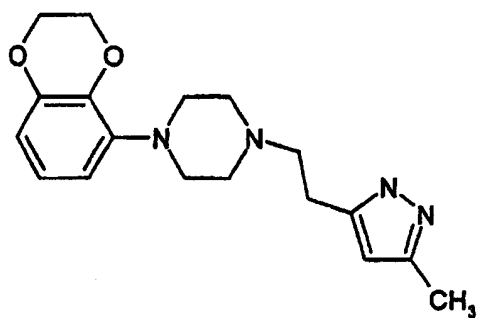
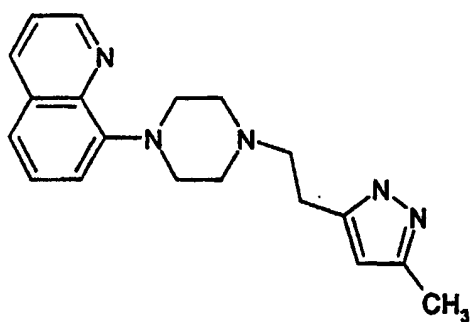
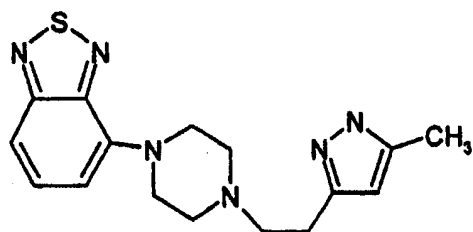
3、根据在先权利要求一项或多项的式 I 化合物，其特征在于 X 是 N。

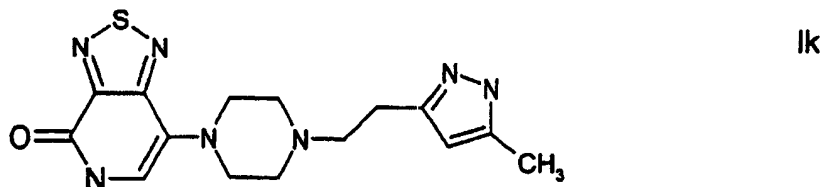
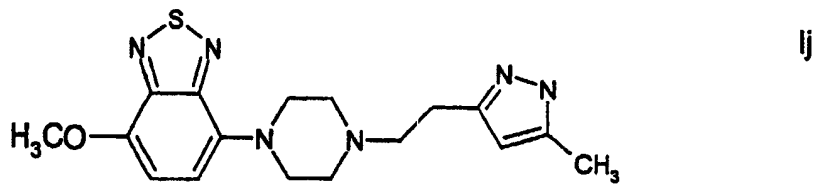
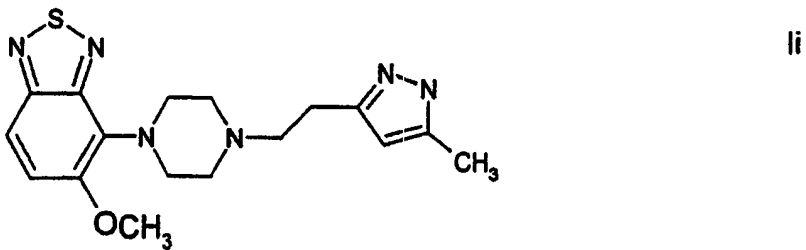
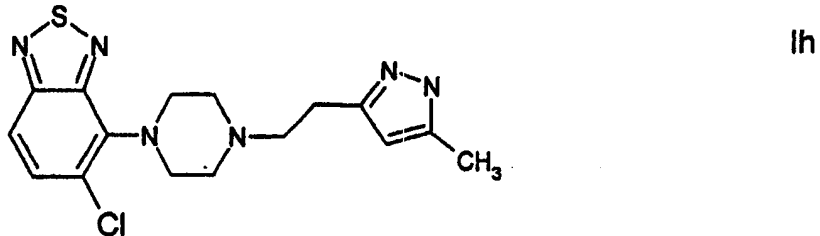
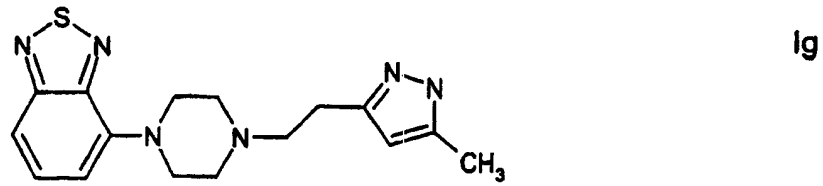
4、根据在先权利要求一项或多项的式 I 化合物，其特征在于 R¹ 是甲基。

5、根据在先权利要求一项或多项的式 I 化合物，其特征在于 n 是 2。

6、选自下组化合物 Ia 至 Ik 的化合物和它们的盐或溶剂化物：



**lb****lc****ld****le****lf**



7、作为药物活性化合物的根据在先权利要求一项或多项的式 I 化合物和它们的生理学上可接受的盐或溶剂化物。

8、作为 D₂受体拮抗剂和/或 5-HT_{1A}激动剂的根据权利要求 1 至 6 一项或多项的式 I 化合物和它们的生理学上可接受的盐或溶剂化物。

9、治疗或预防疾病的根据权利要求 1 至 6 一项或多项的式 I 化合物和它们的生理学上可接受的盐或溶剂化物，具有 D₂受体拮抗性质和/或 5-HT_{1A}激动性质的化合物能够对抗或影响这些疾病。

10、用在疾病控制中的根据权利要求 1 至 6 一项或多项的式 I 化合物和它们的生理学上可接受的盐或溶剂化物。

11、药物制剂，其特征在于它含有根据权利要求 1 至 6 一项或多项的式 I 化合物和/或其生理学上可接受的盐和/或溶剂化物之一。

12、根据权利要求 1 至 6 一项或多项的式 I 化合物和/或它们的生理学上可接受的盐和/或溶剂化物在药物制备中的用途。

13、根据权利要求 1 至 6 一项或多项的化合物和/或它们的生理学上可接受的盐和/或溶剂化物在药物制备中的用途，该药物用于预防和治疗锥体外运动障碍和/或中枢神经系统疾病。

14、根据权利要求 1 至 6 一项或多项的化合物和/或它们的生理学上可接受的盐和/或溶剂化物在药物制备中的用途，该药物用于预防和治疗抑郁、阿尔茨海默氏病、脑梗塞、过度兴奋、活动过多、注意障碍、发育障碍、强迫症、性功能障碍、睡眠与进食障碍、精神分裂症类型的精神障碍，用于控制精神病性焦虑状态、自发性帕金森氏病、抗帕金森药在自发性帕金森氏病中的不利影响、帕金森综合征、抗帕金森药在帕金森综合征中的不利影响、运动障碍性、舞蹈病性与张力障碍性综合征、由精神抑制药诱发的锥体外症状、震颤、图雷特氏综合征、颤搐、肌阵挛、多动腿综合征和威尔逊氏病。

15、药物组合物，包含作为活性成分的

(i) 至少一种式 I 化合物和/或其生理学上可接受的盐和/或溶剂化物，和

(ii) 至少一种常规的抗帕金森药，以及一种或多种药学上可接受的赋形剂。

16、用于增强抗帕金森药的抗帕金森效果的根据权利要求 15 的组合物。

17、根据权利要求 15 的组合物，其中

(i) 活性成分是其盐酸盐的形式，

(ii) 常规抗帕金森药是 L-多巴。

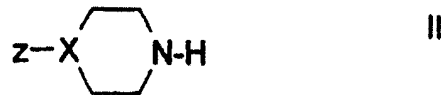
18、根据权利要求 15 的组合物，其中

(i) 活性成分是其盐酸盐的形式，

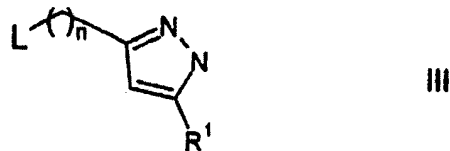
(ii) 常规抗帕金森药是与苄丝肼和/或卡比多巴联用的 1-多巴。

19、式 I 化合物和/或其生理学上可接受的盐和/或溶剂化物与至少一种抗帕金森药的组合在药用组合制备中的用途，该组合用于增强常规抗帕金森药的抗帕金森效果。

20、式 I 化合物和它们的盐与溶剂化物的制备方法，其特征在于使式 II 化合物

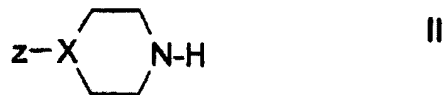


其中 Z 和 X 具有如权利要求 1 所述含义，
与式 III 化合物反应，



其中 R^1 和 n 具有如权利要求 1 所述含义，L 是离去基团，
如果适当的话，将碱性或酸性的式 I 化合物用酸或碱处理，转化为它的盐或溶剂化物之一。

21、式 II 化合物

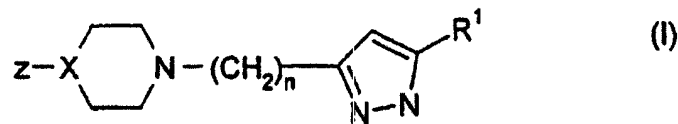


其中 Z 和 X 具有如权利要求 1 所述含义。

作为精神药物的吡唑衍生物

本发明涉及吡唑衍生物、它们的制备和它们作为精神药物和/或作为药物活性化合物的用途，该药物用于治疗 and 预防运动障碍，和/或在药物制备中的用途，该药物用于治疗抗帕金森药在锥体外运动障碍中的不利影响，和/或在药物制备中的用途，该药物用于治疗由精神抑制药诱发的锥体外症状 (EPS)。

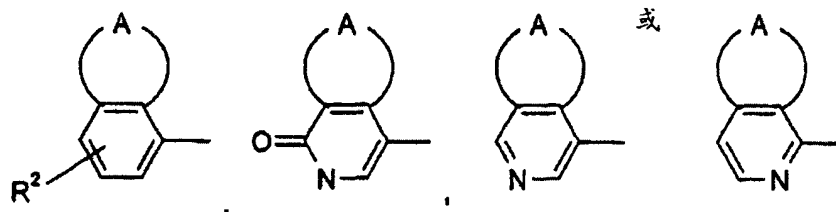
根据本发明的吡唑衍生物可以由通式 I 所代表，



其中

X 是 N 或 CH,

Z 是



A 是芳族或脂族环，其中一个或多个 CH-基团可以被 N 或 CR² 代替，或者其中一个或多个 CH₂-基团可以被 NH、CO、SO、SO₂、S 或 O 代替，

R¹ 是 H 或具有 1 至 10 个 C 原子的烷基，

R² 是 H、卤素或具有 1 至 10 个 C 原子的烷基或烷氧基，其中一个或多个 H 原子可以被 F 代替，和

n 是 1、2、3 或 4。

精神病也包括精神分裂症类型的疾病，已被归因于缘多巴胺系统

活性过高(Snyder等, Science 184: 1243-1253, 1974)。精神抑制药的抗精神病效果已被归因于它们的 D_2 -拮抗性质(关于受体的命名: Basic Neurochemistry, Editors: G. J. Siegel, B. W. Agranoff, R. W. Albers, P. B. Molinoff, 5th edition, Raven Press, Ltd, N. Y. USA, Chapters 12 and 13; 另见下列技术出版物: Creese等, Science 192: 481-483, 1976; Farde等, Psychopharmacology 99: 28-31, 1989; Feeman等, Nature 261: 717-719, 1976; Wiesel等, Prog. Neuro-Psychopharmacol. & Biol. Psychiat. 14: 759-767, 1990)。所以, 根据精神分裂症的经典多巴胺假说, 精神抑制药不得与 D_2 受体结合。由于它们的锥体外副作用, 经典 D_2 拮抗剂的采用受到严格限制, 尤其在长期给药的情况下。锥体外副作用例如包括震颤、运动不能、张力障碍和静坐不能(Cavallaro & Smeraldi, CNS Drugs 4: 278-293, 1995)。仅有几种抗精神病药导致显著很少的或者完全没有锥体外副作用, 它们被描述为“非典型的精神抑制药”(Kervin, Brit. J: Psychiatry 1964, 141-148, 1994)。非典型的精神抑制药原型氯氮平具有极低的锥体外副作用, 但是导致其他严重的并发症, 例如粒细胞缺乏症, 有时是致命的(Alvir等, New Engl. J. Med. 329: 162-167, 1993)。

因为 $5-HT_{1A}$ 激动剂强化常规多巴胺 D_2 拮抗剂对动物的抗精神病性质(Wadenberg & Ahlenios, J. Neural. Transm. 74: 195-198, 1988)和预防由多巴胺 D_2 拮抗剂诱发的僵住症(Costall等, Neuropharmacology 14: 859-868, 1975), $5-HT_{1A}$ 激动性质可能是有利的。丁螺酮是一种具有 $5-HT_{1A}$ 激动与多巴胺 D_2 拮抗性质的药物, 它的功效已经在精神分裂症患者中得到证明(Goff等, J. Clin, Psychopharmacol. 11: 193-197, 1991)。除了对 $5-HT_{1A}$ 受体也具有显著亲合性的多种多巴胺自身受体激动剂以外, 例如 U-86170F (Lahti等, Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol. 344: 509-513, 1991)、PD1431188 (Melzer等, J. Pharmacol. Exp. Ther. 274: 912-920, 1995)和罗新朵(Bartoszyk等, J. Pharmacol., Exp.

Ther. 276: 41-48, 1996), 仅已开发了几种对 5-HT_{1A} 受体也具有亲和性的多巴胺 D₂ 拮抗剂, 例如 mazapertine (Reiz 等, J. Med. Chem. 37: 1060-1062, 1994)、S16924 (Millan 等, Br. J. Pharmacol. 114: 156 B, 1995) 或齐拉西酮 (Seeger 等, J. Pharmacol. Exp. Ther. 275: 101-113, 1995)。这些已知的化合物具有亲合性或特异性方面的缺点。因而, mazapertine 也对 α_1 受体显示亲合性。S16924 另外具有 5-HT_{2A/C} 拮抗性质, 齐拉西酮还与 5-HT_{1D/2A/2C} 受体结合。

本发明的目的是提供药物, 尤其是精神药物。本发明的另一目的是提供化合物, 它们既与多巴胺 D₂ 受体结合, 也与 5-HT_{1A} 受体结合。

通式 I 化合物和它们可耐受的盐与溶剂化物达到了这个目的。

已经发现, 式 I 化合物和它们的盐与溶剂化物具有非常重要的药理性质以及良好的可耐受性。它们尤其作用于中枢神经系统。它们特别是对 5-HT_{1A} 型受体和/或多巴胺 D₂ 型受体具有很高的亲合性。

式 I 化合物特别优选地同时是 5-HT_{1A} 受体的激动剂和 D₂ 受体的拮抗剂。没有观察到与另外的 5-HT_{1D/2A/2C} 受体的结合。

式 I 化合物的结合性质可以借助已知的 5-HT_{1A} (5-羟色胺) 结合试验和多巴胺结合试验加以测定; 5-HT_{1A} (5-羟色胺) 结合试验: Matzen 等, J. Med. Chem., 43, 1149-1157, (2000), 特别是第 1156 页对 Eur. J. Pharmacol.: 140, 143-155 (1987) 的参考; 多巴胺结合试验: Bottcher 等, J. Med. Chem.: 35, 4020-4026, (1992) 对 J. Neurochem.: 46, 1058- 1067 (1986) 的参考。

式 I 化合物不同于上述非典型的精神抑制药。

根据本发明的化合物能够用于治疗 and 预防与 5-羟色胺和多巴胺神经递质系统有关并且其中牵涉高亲合性 5-羟色胺受体 (5-HT_{1A} 受体) 和/或多巴胺 D₂ 受体的疾病。通式 I 化合物给药的最重要的适应症是任意类型的精神病, 特别是也有精神分裂症类型的精神障碍。而且, 这些化合物还能够用于减少认知功能障碍, 也就是提高学习能力和记忆。通式 I 化合物还适合于控制阿尔茨海默氏病的症状。根据本发明的通式 I 物质而且适合于预防和控制脑梗塞 (脑卒中),

例如脑中风和脑缺血。这些物质还适合于治疗和预防病理性焦虑状态、过度兴奋、儿童与青少年活动过多与注意障碍、发育障碍、伴有精神迟钝的社会行为障碍、抑郁、狭义与广义的强迫症(OCD 与 OCSD)、某些性功能障碍、睡眠障碍和进食障碍,以及老年性痴呆与阿尔茨海默型痴呆背景中的精神病样症状,即广义的中枢神经系统疾病。

它们此外能够用于治疗在高血压、内分泌学和妇科学治疗中的副作用,例如用于治疗肢端肥大症、性腺机能减退、继发性闭经、经前期综合征或不需要的产后泌乳。

此外,已经发现本发明化合物或其生理学上可接受的盐与溶剂化物也对锥体外运动障碍具有治疗活性,例如自发性帕金森氏病、帕金森综合征、运动障碍性、舞蹈病性或张力障碍性综合征、震颤、图雷特氏综合征、颤搐、肌阵挛、多动腿综合征或威尔逊氏病,以及由精神抑制药诱发的锥体外运动原紊乱(同义词为锥体外症状(EPS))。

另外,已经发现本发明化合物和它们的生理学上可接受的盐与溶剂化物对抗帕金森药在锥体外运动障碍中的不利影响具有治疗活性,特别是抗帕金森药在自发性帕金森氏病或帕金森综合征中的拟多巴胺不利影响。

此外,已经发现本发明化合物和它们的生理学上可接受的盐与溶剂化物显示极低的诱发锥体外副作用的倾向。例如在啮齿动物中,锥体外运动副作用是借助药物诱发僵住症的能力来测量的。僵住症被定义为这样一种状态,其中动物长时间持续维持不正常的(非生理性“不舒服的”)姿势(M. E. Stanley and S. D. Glick, *Neuropharmacology*, 1996, 15: 393-394; C. J. E. Niemegeers and P. Janssen, *Life Sci.*, 1979, 201-2216)。例如,如果大鼠的后爪被置于抬高的水平上,例如高出地面水平 3cm 的平台,正常的大鼠立即从平台撤回后爪至地面水平。僵住症大鼠维持这种不自然的姿势甚至达数分钟。

尽管式 I 化合物和它们的生理学上可接受的盐与溶剂化物具有已知诱发锥体束外运动原副作用的多巴胺拮抗作用机理(C. J. E. Niemegeers and P. Janssen, *Life Sci.*, 1979, 201-2216), 不过式 I 化合物意外地不会诱发大鼠任何僵住症, 即时剂量高于在上述治疗适应症动物模型中有效的剂量。

进而更意外地, 式 I 化合物和它们的生理学上可接受的盐与溶剂化物而且能够预防由常规抗多巴胺能药诱发的僵住症, 甚至逆转已经存在的由常规抗多巴胺能药诱发的僵住症, 例如氟哌啶醇; 这种抗僵住效果的剂量与在上述治疗适应症动物模型中有效的剂量处于相同的剂量范围。

以前已经描述过其他具有 5-HT_{1A} 激动作用的药物对锥体束外运动原系统的有益效果。例如丁螺酮, 它本来是一种抗焦虑药, 对晚期帕金森患者也表现适度的抗运动障碍性质(B. Kleedorfer 等, *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 1991, 54: 376-377; V. Bonifati 等, *Clin Neuropharmacol*, 1994, 17: 73-82)。主要作用机理显然是经由黑质缝与纹状体缝途径的 5-HT_{1A} 受体的刺激作用。与丁螺酮相反, 式 I 化合物和它们的生理学上可接受的盐与溶剂化物是更强大的 5-HT_{1A} 受体激动剂。

此外, 式 I 化合物和它们的生理学上可接受的盐与溶剂化物在增加了的剂量下表现 D₂ 拮抗作用, 与常规的 5-HT_{1A} 激动剂相比, 象丁螺酮, 这代表了额外的优点。一方面, D₂ 拮抗作用降低由 5-羟色胺受体刺激作用所致精神病反应的危险, 另一方面, 间接加强共同给药的非选择性 D₁/D₂ 激动剂 1-多巴的 D₁ 性质。更加有选择性地刺激 D₁ 受体已知有益于治疗帕金森氏病中的运动障碍(P. J. Blanchet 等, *J Neural Transm*, 1995, 45(Suppl.): 103-112)。因此, 式 I 化合物或其生理学上可接受的盐或溶剂化物的 5-HT_{1A} 激动与 D₂ 拮抗性质归因于对锥体束外运动原系统的有利效果。

式 I 化合物和它们的生理学上可接受的盐与溶剂化物的药理学此外以对多巴胺 D₃ 受体的高亲合性为特征。D₃ 受体明显参与运动障

碍的发病机理。最近已经报道了多巴胺 D₃受体的遗传多样性与发展为迟发性运动障碍的素因之间的关联 (Segmann 等 1999, Mol-Psychiatry 4: 247)。另外, 在患有 1-多巴诱发的运动障碍的帕金森患者中明显存在增加了密度的多巴胺 D₃受体。因此, 式 I 化合物或它们的生理学上可接受的盐与溶剂化物之一与多巴胺 D₃受体的相互作用是另外一项重要的机理, 产生对锥体束外系统的有益效果, 特别是在运动障碍的治疗中。

非典型的精神抑制药氟氮平在锥体束外效果上——而非结构或副作用上——与式 I 化合物和它们的生理学上可接受的盐与溶剂化物一致, 特别是在抗僵住性质的范围中。最近的研究证明, 氟氮平改善帕金森氏病中的运动障碍 (F. Perelli 等, Acta Neurol Scan, 1998, 97: 295-299; P. Pollak 等, Lancet, 1999, 353: 2041-2041)。此外, 已知氟氮平对锥体束外运动障碍具有多种其他有益效果, 象迟发性运动障碍、震颤、亨廷顿氏病、图雷特氏综合征、静坐不能和拟多巴胺性精神病 (C. Pfeiffer and M. L. Wagner, Am J Hosp Pharm, 1994, 51: 3047-3053)。式 I 化合物和它们的生理学上可接受的盐与溶剂化物改善这些种类的运动障碍, 没有面临氟氮平的致命副作用的危险, 象粒细胞缺乏症和急性肾炎 (J. Alvir 等, N Engl J Med, 1993, 329: 162-167; T. J. Elias 等, Lancet, 1999, 354: 1180-1181)。

因此, 本发明涉及式 I 化合物或其生理学上可接受的盐或溶剂化物在药物制备中的用途, 该药物用于治疗锥体束外运动障碍。

尤其优选的式 I 化合物的盐是盐酸盐。

另外, 本发明涉及药物组合物治疗锥体束外运动障碍的用途, 该组合物含有至少一种本发明化合物或其生物可相容性盐与溶剂化物之一以及至少一种固体、液体或半固体赋形剂或助剂。

本发明式 I 化合物和它们的生理学上可接受的盐与溶剂化物尤其可用于治疗锥体束外运动障碍、特别是治疗自发性帕金森氏病、帕金森综合征、运动障碍性、舞蹈病性或张力障碍性综合征、精神

抑制药的锥体外运动原不利影响、震颤、图雷特氏综合征、颤搐、肌阵挛、多动腿综合征或威尔逊氏病和/或可用于治疗在自发性帕金森氏病或帕金森综合征中的不利影响，包括如下所定义的药用组合物，优选地按 0.1 至 100mg 的剂量给药，优选地在大约 1 与 20mg 之间。组合物可以在一天中分一次或多次给药，例如每日 2、3 或 4 次。关于每名患者的具体剂量依赖于各种因素，例如所采用的具体化合物的活性、年龄、体重、一般健康状况、性别、饮食、给药的时间与途径、排泄率、药物物质组合和疗法所涉及的特定障碍的严重性。口服给药是优选的，但是也可以采用肠胃外给药途径（例如静脉内或透皮）。

抗帕金森药是常规药，例如 L-多巴（左旋多巴）和与苄丝肼或卡比多巴联用的 L-多巴；多巴胺激动剂，例如溴隐亭、阿朴吗啡、卡麦角林、普拉克索、罗匹尼罗、培高利特、二氢- α -麦角隐亭或麦角乙脞加各种经由刺激多巴胺受体而发挥作用的药物；儿茶酚-O-甲基转移酶 (COMT) 抑制剂，例如恩他卡朋或托卡朋；单胺氧化酶 (MAO) 抑制剂，例如司来吉兰；和 N-甲基-D-天冬氨酸 (NMDA) 受体拮抗剂，例如金刚烷胺或布地品。

所述抗帕金森药的不利影响是各种类型的运动障碍，例如舞蹈病性、张力障碍性、颤搐性与肌阵挛性运动障碍，以及运动原（响应）波动或精神病状态。

因此，本发明涉及式 I 化合物和它们的生理学上可接受的盐与溶剂化物在药物制备中的用途，该药物用于治疗抗帕金森药在自发性帕金森氏病中的不利影响。

治疗如上所定义的常规抗帕金森药的不利影响可以利用根据 P. J. Blanchet 等, *Exp. Neurology* 1998; 153: 214-222 的帕金森氏病食蟹猴 (*cynomolgus*) 的动物模型的改进方案加以测定。对猴子反复注射 1-甲基-4-苯基-1, 2, 3, 6-四氢吡啶 (MPTP)，使其患上帕金森氏病。按照 P. J. Blanchet 等, *Mov. Disord.*, 1998; 13: 798-802，将帕金森氏病猴子用标准的 L-多巴疗法治疗。借助异常的不随意运

动标准 (P. J. Blanchet 等, *Mov. Disord.* 1998; 13: 798-802) 评估不同的身体部位 (面、颈、躯干、四肢), 并且通过观察猴子的注意力、反应性和运动性定性和定量评价长期 1-多巴治疗而诱发锥体外运动副作用和精神病状态。式 I 化合物减少总体的舞蹈病样运动障碍和张力障碍性运动障碍以及精神病状态。

另外, 本发明涉及药物组合物治疗抗帕金森药在自发性帕金森氏病中的不利影响的用途, 该组合物含有至少一种式 I 化合物和/或它们的生物可相容性盐和/或溶剂化物之一以及至少一种固体、液体或半液体赋形剂或助剂。

此外, 本发明涉及式 I 化合物和它们的生理学上可接受的盐与溶剂化物在药物制备中的用途, 该药物用于治疗自发性帕金森氏病。

自发性帕金森氏病的典型动物模型是根据 P. J. Blanchet 等, *Exp. Neurology* 1998; 153: 214-222 的帕金森氏病食蟹猴。利用 Laval University Disability Scale (B. Gomez-Mancilla 等, 1993; *Mov. Disord.* 8: 144-150) 定性评估帕金森氏病症状, 测量下列症状: 姿势、运动性、攀爬、步态、拿食物、发声、做清洁、社会交往。式 I 化合物和它们的生理学上可接受的盐与溶剂化物减少所有的帕金森氏病症状, 增加总体的活动。

另外, 本发明涉及药物组合物治疗自发性帕金森氏病的用途, 该组合物含有至少一种式 I 化合物和/或它们的生物可相容性盐和/或溶剂化物之一以及至少一种固体、液体或半液体赋形剂或助剂。

用 1-多巴和/或多巴胺激动剂治疗帕金森氏病的限制因素经常是精神病或运动障碍和其他运动原波动的发生。

已经发现, 式 I 化合物和它们的生理学上可接受的盐与溶剂化物增强如上所定义的抗帕金森药的抗帕金森效果, 不会诱发锥体外副作用。

因此, 本发明化合物或其生理学上可接受的盐或溶剂化物的添加式疗法现已打开了增加 1-多巴和/或多巴胺激动剂和/或所有如上所定义的其他抗帕金森药的剂量的可能性, 以抵消不充分的运动性阶

段（“关闭”期），不会引起上面提到的副作用。这代表了帕金森氏病的全新治疗方法，为患者带来显著的益处。

因而，本发明涉及药物组合物，包含作为活性成分的(i)至少一种式 I 化合物或其生理学上可接受的盐或溶剂化物，和(ii)至少一种抗帕金森药，联合一种或多种药学上可接受的赋形剂。

确切而言，本发明涉及药物组合物，包含作为活性成分的(i)至少一种式 I 化合物或其生理学上可接受的盐或溶剂化物，和(ii) 1-多巴或与苄丝肼或卡比多巴联用的 1-多巴，联合一种或多种药学上可接受的赋形剂。

式 I 化合物和/或它们的生理学上可接受的盐和/或溶剂化物与常规抗帕金森药的用量比例因结果而异。优选地，式 I 化合物和/或它们的生理学上可接受的盐和/或溶剂化物与常规抗帕金森药的重量比为 1:1 至 1:100，优选为 1:10 至 1:90，进而更好为 1:40 至 1:60。

本发明的另一方面是式 I 化合物和/或它们的生理学上可接受的盐和/或溶剂化物与至少一种抗帕金森药的组合在药用组合制备中的用途，该药用组合用于增强所述抗帕金森药的抗帕金森效果。

按照本发明，术语“药用组合”打算表示如上所定义的药物组合物，其中两种活性成分或化合物是同一组合物的必要成分，或者表示包含两种单独的组合物的试剂盒，第一组合物包含式 I 化合物和/或它们的生理学上可接受的盐和/或溶剂化物作为单一的活性成分，第二组合物包含至少一种抗帕金森药作为活性化合物。

当药用组合是试剂盒的形式时，构成该试剂盒的两种组合物的给药——尽管是分开进行的——就联合疗法而言是同时的。

如上所定义的抗帕金森药的不利后果另外已知特别是帕金森综合征。

帕金森综合征例如有多系统萎缩 (MSA)、Steele-Richardson-Olszewski 综合征 (= 进行性核上性麻痹)、皮质-基底变性、橄榄体-脑桥性小脑萎缩或 Shy Drager 综合征。

式 I 化合物和它们的生理学上可接受的盐与溶剂化物可用于治

疗帕金森综合征，特别是多系统萎缩。

因此，本发明涉及式 I 化合物和它们的生理学上可接受的盐与溶剂化物在药物制备中的用途，该药物用于治疗帕金森综合征中的不利影响。

本发明还涉及式 I 化合物和它们的生理学上可接受的盐与溶剂化物在药物制备中的用途，该药物用于治疗帕金森综合征。

典型动物模型是利血平化的大鼠或小鼠 (M. S. Starr and B. S. Starr, *J. Neural. Transm. - Park. Dis. Dement. Sect.*, 1994; 7: 133-142; M. Gossel 等, *J. Neural. Transm - Park. Dis. Dement. Sect.*, 1995; 10: 27-39; N. R. Hughes 等, *Mov. Disord.*, 1998; 13: 228-233)。利血平是有效的单胺消耗剂，在这两种动物中产生几乎完全的运动不能。明显在用药 24 小时后，根据常规活动计的测量，跨越的距离和活动的时间几乎为零。式 I 化合物和它们的生理学上可接受的盐与溶剂化物剂量依赖性地减少运动不能，也就是恢复跨越的距离和活动的时间至大约正常动物的水平。

另一更新的动物模型是根据 G. K. Wenning 等, *J. Neural. Transm. Suppl.*, 1999; 55: 103-113 的大鼠纹状体黑质变性法。向大鼠左中前脑束单侧注射 6-羟基多巴胺，然后向同侧纹状体注射喹啉酸，诱导黑质纹状体变性。变性导致响应于拟多巴胺药攻击的转体行为，例如阿朴吗啡或苯丙胺。转体行为是利用自动记录器测量的。式 I 化合物和它们的生理学上可接受的盐或溶剂化物剂量依赖性地拮抗由阿朴吗啡或苯丙胺诱发的转体行为。

多系统萎缩 (MSA) 是由于锥体外与自主神经系统中的广泛性神经变性，这引起运动不能性帕金森综合征，伴有植物性紊乱。与自发性帕金森氏病相反，中枢多巴胺受体的密度显著降低，因此，MSA 患者对多巴胺能药的响应性很差。由于式 I 化合物和它们的生理学上可接受的盐或溶剂化物主要经由 5-羟色胺受体而作用于锥体外系统，它们能够提高这些最不可治疗的患者的运动原性能。

因此，本发明涉及式 I 化合物和它们的生理学上可接受的盐或溶

剂化物在药物制备中的用途，该药物用于治疗抗帕金森药在帕金森综合征中的不利影响。

另外，本发明涉及药物组合物治疗抗帕金森药在帕金森综合征中的不利影响的用途，该组合物含有至少一种式 I 化合物或它们的生物可相容性盐或溶剂化物之一以及至少一种固体、液体或半液体赋形剂或助剂。

另外，本发明涉及药物组合物治疗帕金森综合征的用途，该组合物含有至少一种式 I 化合物或其生物可相容性盐或溶剂化物之一以及至少一种固体、液体或半液体赋形剂或助剂。

本发明涉及式 I 化合物和它们的生理学上可接受的盐或溶剂化物在药物制备中的用途，该药物用于治疗运动障碍和/或舞蹈病综合征。

运动障碍和/或舞蹈病综合征例如有亨廷顿氏病、轻微舞蹈病或妊娠舞蹈病。式 I 化合物和它们的生理学上可接受的盐或溶剂化物特别可用于治疗亨廷顿氏病。

典型动物模型是根据 C. V. Borlongan 等, Brain Res., 1995; 697: 254-257 的大鼠的系统性 3-硝基丙酸 (3-NP) 模型。每四天向大鼠 i. p. 注射选择性纹状体神经毒素 3-NP (C. V. Borlongan 等, Brain Res. Protocols, 1997; 1: 253-257)。注射两次 3-NP 后，大鼠显示夜间活动过多，这反映早期亨廷顿氏病的症状，而经过四次 3-NP 注射的大鼠显示夜间运动不能（活动减退），这反映晚期亨廷顿氏病的症状。借助红外光束，在常规的活动笼内自动测量夜间活动。式 I 化合物和它们的生理学上可接受的盐或溶剂化物减少夜间活动过多和运动不能。

因此，本发明涉及式 I 化合物和它们的生理学上可接受的盐或溶剂化物在药物制备中的用途，该药物用于治疗运动障碍和/或舞蹈病综合征，特别是治疗亨廷顿氏病。

另外，本发明涉及药物组合物治疗运动障碍和/或舞蹈病综合征的用途，该组合物含有至少一种式 I 化合物或其生物可相容性盐或

溶剂化物之一以及至少一种固体、液体或半液体赋形剂或助剂。

张力障碍综合征例如有痉挛性斜颈、书写痉挛、睑痉挛、迈热综合征或多巴敏感性张力障碍。式 I 化合物和它们的生理学上可接受的盐或溶剂化物特别可用于治疗痉挛性斜颈和/或睑痉挛。

典型动物模型是根据 A. Richter 和 W. Löscher, *Prog. Neurobiol.*, 1998; 54: 633-677 的突变型张力障碍仓鼠。在这种遗传性张力障碍的仓鼠中,从笼中取出动物,置于天平上,激起张力障碍发作。张力障碍综合征由一系列异常运动组成,借助评分系统评价各症状的严重性。式 I 化合物和它们的生理学上可接受的盐或溶剂化物剂量依赖性地减少张力障碍症状的严重性。

因此,本发明涉及式 I 化合物和它们的生理学上可接受的盐或溶剂化物在药物制备中的用途,该药物用于治疗张力障碍综合征,特别是痉挛性斜颈和/或睑痉挛。

另外,本发明涉及药物组合物治疗张力障碍综合征的用途,该组合物含有至少一种式 I 化合物或其生物可相容性盐或溶剂化物之一以及至少一种固体、液体或半液体赋形剂或助剂。

本发明涉及式 I 化合物和它们的生理学上可接受的盐或溶剂化物在药物制备中的用途,该药物用于治疗由精神抑制药诱发的锥体外症状。

由精神抑制药诱发的锥体外运动原紊乱例如有早期运动障碍、张力障碍、静坐不能、类帕金森氏病,特别是运动过慢,或迟发性运动障碍。式 I 化合物和它们的生理学上可接受的盐或溶剂化物特别可用于治疗静坐不能和/或迟发性运动障碍和/或类帕金森氏病。

典型动物模型是根据 S. Wolfarth 等, *Arch. Pharmacol.*, 1992; 345: 209-212 的精神抑制药诱发的大鼠肌肉僵硬。利用常规的精神抑制药氟哌啶醇攻击大鼠,该药增强肌肉的张力。以机电方式测量肌肉张力,表现为对后肢被动弯曲和伸展的抗性。式 I 化合物和它们的生理学上可接受的盐或溶剂化物减少由氟哌啶醇增强的肌肉张力。

另一典型动物模型是根据 D. E. Casey, *Psychopharmacology*, 1996; 124: 134-140 的精神抑制药致敏的猴子。用常规精神抑制药反复处理过的猴子对随后攻击剂量的精神抑制药是高度敏感的。当被攻击时, 猴子立即显示锥体外运动原副作用, 例如张力障碍、运动障碍、静坐不能和运动过慢, 借助评分系统评价它们。以常规的精神抑制药氟哌啶醇作为攻击。当发生前述锥体外运动原副作用时, 将式 I 化合物或其生理学上可接受的盐或溶剂化物给药; 本发明化合物剂量依赖性地减少锥体外运动原副作用。

迟发性运动障碍是用精神抑制药长期治疗的常见不利影响。

因此, 本发明涉及式 I 化合物和它们的生理学上可接受的盐或溶剂化物在药物制备中的用途, 该药物用于治疗由精神抑制药诱发的锥体外症状, 特别是静坐不能和/或迟发性运动障碍。

另外, 本发明涉及药物组合物治疗由精神抑制药诱发的锥体外症状的用途, 该组合物含有至少一种式 I 化合物或其生物可相容性盐或溶剂化物之一以及至少一种固体、液体或半液体赋形剂或助剂。

本发明化合物和它们的盐与溶剂化物还可用于治疗震颤。震颤包括各种类型的震颤, 例如特发性震颤、活动型生理性震颤、小脑性震颤、直立性震颤或药物诱发的震颤。式 I 化合物和它们的生理学上可接受的盐或溶剂化物特别可用于治疗特发性震颤和/或药物诱发的震颤。

典型动物模型是遗传突变型动物或者是其中震颤是由药理成分诱发的模型 (H. Wilms 等, *Mov. Disord.*, 1999; 14: 557-571)。

典型的遗传突变型动物模型是根据 A. Richter 等 (*Exp. Neurology*, 1995; 134: 205-213) 的 Pietrain 猪校园综合征或根据 J. R. Simon 和 B. Ghetti (*Mol. Neurobiol.*, 1994; 9: 183-189) 的 Weaver 突变小鼠。在校园综合征模型中, 这些突变型猪在站立和运动期间显示高频率的震颤, 但在静卧时则没有。借助加速度计的记录进行震颤的评估。在 Weaver 突变型小鼠中, 见到与震颤、步态不稳和走几步后侧倒有关的变性性小脑萎缩。步态不稳和侧倒戏剧

性地导致运动活动减少，反映在常规活动笼内跨越的距离和移动所花费的时间上。

式 I 化合物和它们的生理学上可接受的盐或溶剂化物改善 Pietrain 猪的校园综合征，也就是减少站立和运动时的无效震颤，增强 Weaver 突变型小鼠的运动活动。

药物诱发震颤的典型动物模型是氧化震颤素诱发的震颤 (H. Hallberg and O. Almgren, *Acta Physiol. Scand.*, 1987; 129: 407-13; J. G. Clement and W. R. Dyck, *J. Pharmacol. Meth.*, 1989; 22: 25-36)。氧化震颤素诱发震颤，借助评价标准加以测量。式 I 化合物和它们的生理学上可接受的盐或溶剂化物抑制氧化震颤素诱发的震颤。

因此，本发明涉及式 I 化合物和它们的生理学上可接受的盐或溶剂化物在药物制备中的用途，该药物用于治疗震颤，特别是特发性震颤和/或药物诱发的震颤。

另外，本发明涉及药物组合物治疗震颤的用途，该组合物含有至少一种式 I 化合物或其生物可相容性盐或溶剂化物之一以及至少一种固体、液体或半液体赋形剂或助剂。

本发明涉及式 I 化合物和它们的生理学上可接受的盐或溶剂化物在药物制备中的用途，该药物用于治疗锥体外运动障碍，选自自由图雷特综合征、颤搐、肌阵挛、多动腿综合征和威尔逊氏病组成的组。

肌阵挛的典型动物模型是根据 D. D. Truong 等 (*Mov. Disord.*, 1994; 9: 201-206) 由急性缺氧发作诱发的肌阵挛。在这种缺氧后肌阵挛的模型中，大鼠经历心搏停止达 8 分钟，然后使复苏。自发地发生肌阵挛反射，但是也能由听觉刺激激起，在心搏停止后的日子里恶化。式 I 化合物或其药理学上可接受的盐或溶剂化物之一剂量依赖性地减少自发性与听觉唤起的肌阵挛反射的次数。

因此，本发明涉及式 I 化合物和它们的生理学上可接受的盐或溶剂化物在药物制备中的用途，该药物用于治疗锥体外运动障碍，

选自由图雷特综合征、颤搐、肌阵挛、多动腿综合征和威尔逊氏病组成的组。

另外，本发明涉及药物组合物治疗锥体束外运动障碍的用途，选自由图雷特综合征、颤搐、肌阵挛、多动腿综合征和威尔逊氏病组成的组，该组合物含有至少一种式 I 化合物或其生物可相容性盐或溶剂化物之一以及至少一种固体、液体或半液体赋形剂或助剂。

有些锥体束外运动障碍不太常见，例如 Steele-Richardson-Olszewski 综合征 (= 进行性核上性麻痹)、皮质-基底变性、橄榄体-脑桥性小脑萎缩、Shy Drager 综合征、轻微舞蹈病、妊娠舞蹈病、书写痉挛、睑痉挛、迈热综合征、多巴敏感性张力障碍、图雷特综合征、颤搐、肌阵挛、多动腿综合征和威尔逊氏病，不足以进行正式的双盲试验。不过，本领域中的医药需求仍然是迫切的，因为迄今尚无充分的疗法可以利用。

所有用于治疗锥体束外运动障碍和/或用于治疗抗帕金森药在锥体束外运动障碍中的不利影响的药物制剂、包括药用组合都能够在人类或兽医学中用作药物。

本发明的组合物优选地被肠胃外给药，或者更好口服给药，不过也不排除其他给药途径，例如直肠给药。

适合的赋形剂有有机或无机的物质，它们适合于肠内（例如口服）、肠胃外或局部给药，并且不与式 I 化合物和/或其生物可相容性盐或溶剂化物反应，例如水、植物油、苯甲醇、亚烷基二醇、聚乙二醇、甘油三乙酸酯、明胶、碳水化合物（例如乳糖或淀粉）、硬脂酸镁、滑石、石油凝胶。用于口服给药的剂型尤其为片剂、丸剂、糖衣片、胶囊剂、粉剂、颗粒剂、糖浆剂、液体剂或滴剂，直肠给药剂型尤其为栓剂，肠胃外给药剂型尤其为溶剂，优选油性或水性溶液，此外还有混悬剂、乳剂或植入剂，局部给药剂型有透皮硬膏剂、软膏剂、霜剂或粉剂。1-[4-(5-氟基咪唑-3-基)丁基]-4-(2-氨基酰基苯并咪唑-5-基)哌嗪和/或其药学上可接受的盐或溶剂化物之一还可以被冷冻干燥，所得冻干产物例如用于制备可注射产品。

上述制剂可以是经过灭菌的形式，和/或包含助剂，例如滑动剂、防腐剂、稳定剂和/或润湿剂、乳化剂、改变渗透压的盐、缓冲物质、着色剂、矫味剂和/或其他活性成分，例如一种或多种维生素。如果需要的话，制剂可以被设计为缓慢释放式 I 化合物或其生物可相容性盐。

式 I 化合物和它们的生理学上可接受的盐或溶剂化物尤其可用于预防和治疗病理性焦虑状态、抑郁、精神病和运动障碍，例如帕金森病、运动障碍或静坐不能，它们是由精神抑制药或对多巴胺能系统具有直接或间接效果的药物所诱发的。

式 I 化合物和它们的生理学上可接受的盐或溶剂化物可以用作药物的活性成分，这些药物例如抗焦虑药、抗抑郁药、精神抑制药、抗高血压药、抗精神病药和/或预防和治疗强迫症、睡眠障碍、运动障碍、学习能力丧失与年龄依赖性记忆障碍、进食障碍（例如食欲过盛）和/或性机能障碍的药物。

此外，式 I 化合物可用作药物活性成分制备的中间体。

因此，本发明涉及式 I 化合物和它们的盐或溶剂化物、尤其是它们的生理学上可接受的盐或溶剂化物，和它们在人类或兽医中的用途。

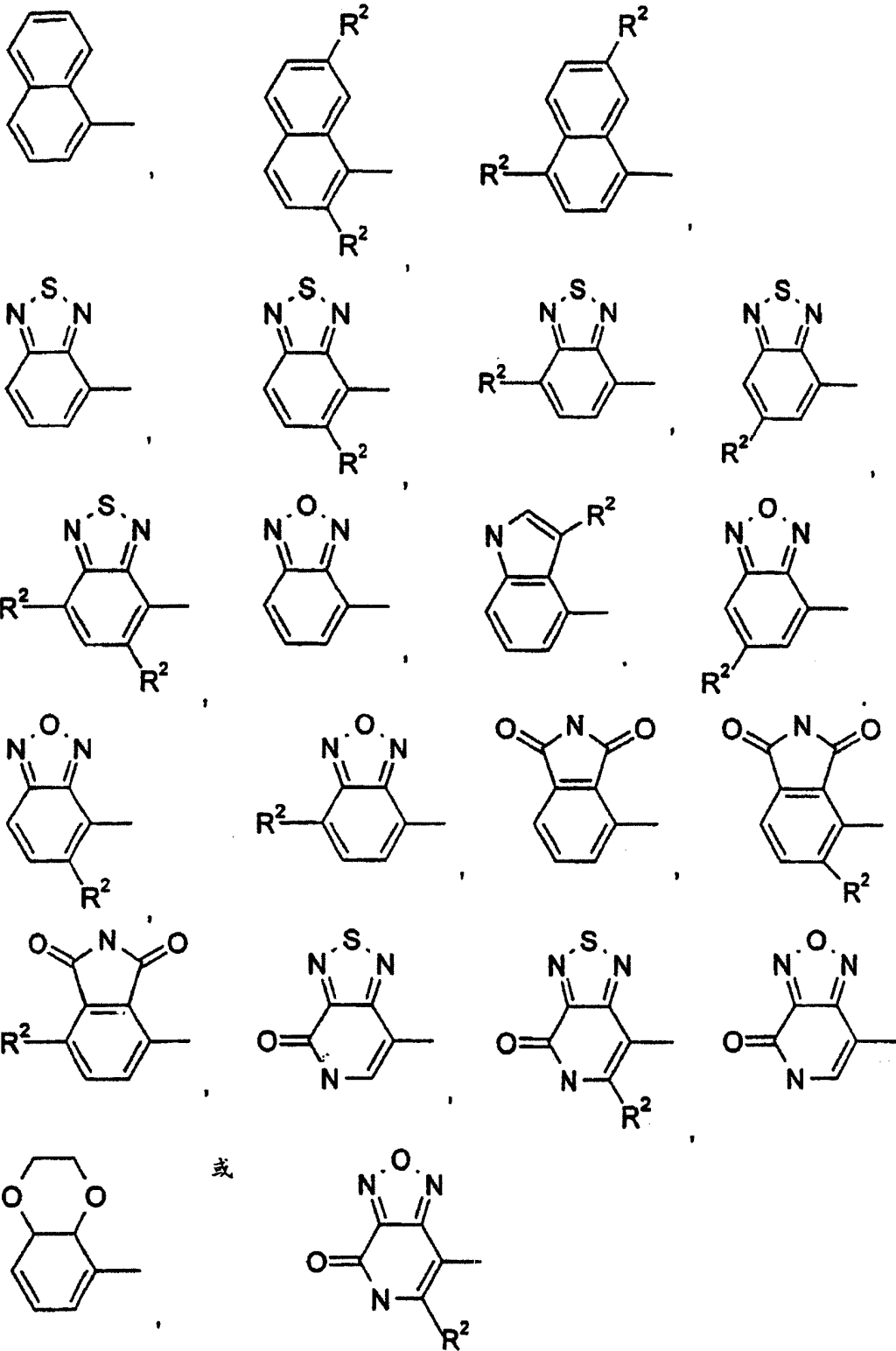
通式 I 化合物和它们可耐受的盐或溶剂化物因而能够用作药物的活性成分，这些药物例如抗焦虑药、抗抑郁药、精神抑制药和/或抗高血压药。

R^1 优选地是 H 或具有 1 至 6 个 C 原子的烷基，其中 1 至 7 个氢原子可选地被氟代替。 R^1 可以是分支的或不分支的，优选地是甲基、乙基、丙基、异丙基、正丁基、仲丁基、叔丁基，此外还有戊基、1-、2-或 3-甲基丁基、1,1-、1,2-或 2,2-二甲基丙基、1-乙基丙基、己基、1-、2-、3-或 4-甲基戊基、1,1-、1,2-、1,3-、2,2-、2,3-或 3,3-二甲基丁基、1-或 2-乙基丁基、1-乙基-1-甲基丙基、1-乙基-2-甲基丙基、1,1,2-或 1,2,2-三甲基丙基。特别优选地， R^1 是甲基。

R^2 优选地是 H 或具有 1 至 6 个 C 原子的烷氧基。 R^2 可以是分支的或不分支的, 优选地是甲氧基、乙氧基、正丙氧基、异丙氧基、正丁氧基、仲丁氧基、叔丁氧基, 此外还有戊氧基、1-、2-或 3-甲基丁氧基、1, 1-、1, 2-或 2, 2-二甲基丙氧基、1-乙基丙氧基、己氧基、1-、2-、3-或 4-甲基戊氧基、1, 1-、1, 2-、1, 3-、2, 2-、2, 3-或 3, 3-二甲基丁氧基、1-或 2-乙基丁氧基、1-乙基-1-甲基丙氧基、1-乙基-2-甲基丙氧基、1, 1, 2-或 1, 2, 2-三甲基丙氧基。特别优选地, R^2 是甲氧基或乙氧基, 尤其是乙氧基。

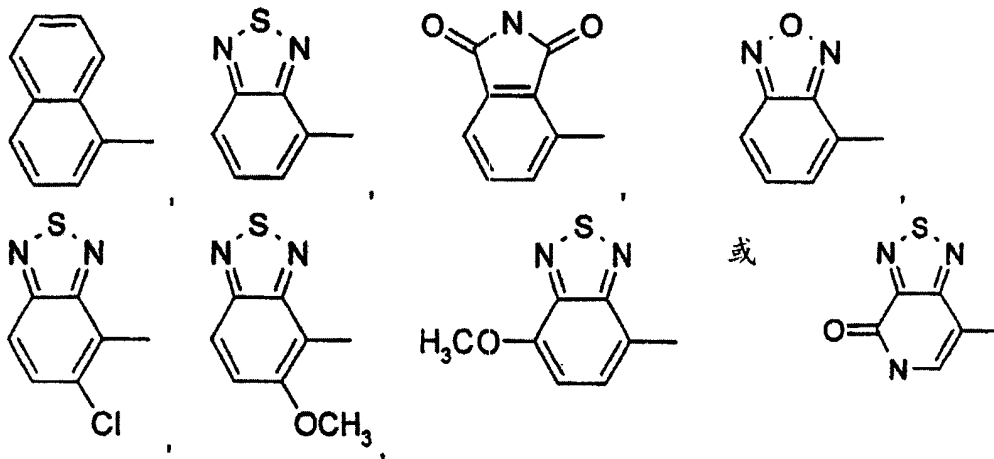
X 优选地是 N。

基团 Z 优选地由 9 或 10 个环成员组成, 尤其优选 9 个环成员。Z 优选地选自下组:



其中 R^2 具有如上所定义的含义。

尤其优选地，Z 代表下列基团之一：



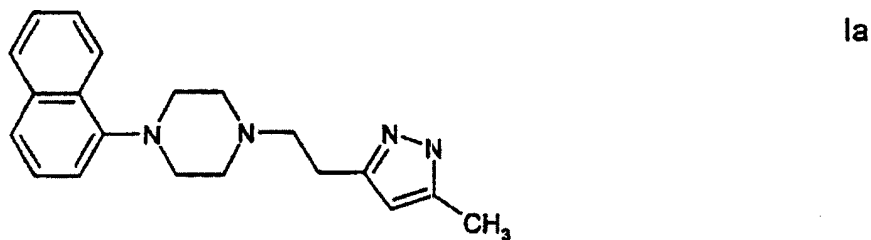
卤素优选地是 F、Cl、Br 或 I。F 和 Cl 是尤其优选的。

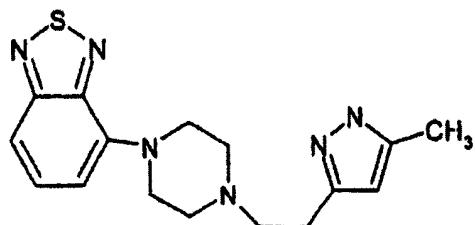
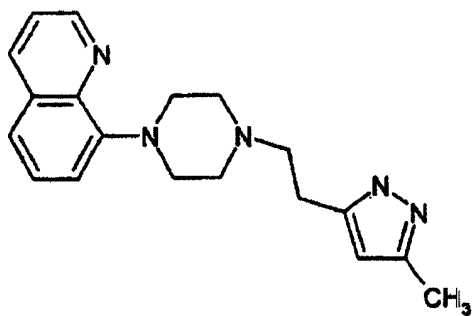
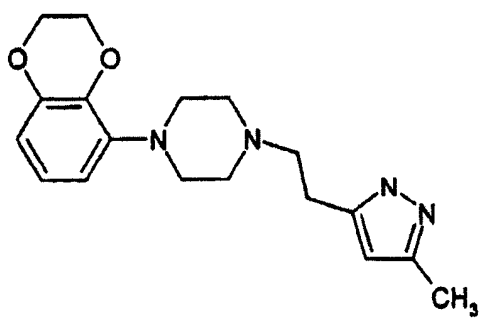
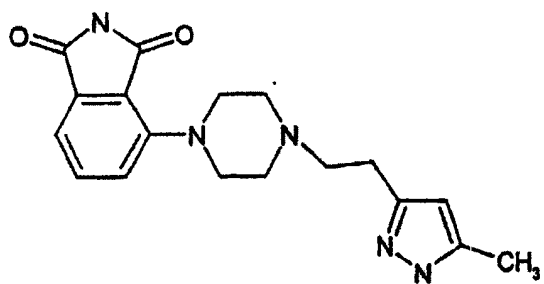
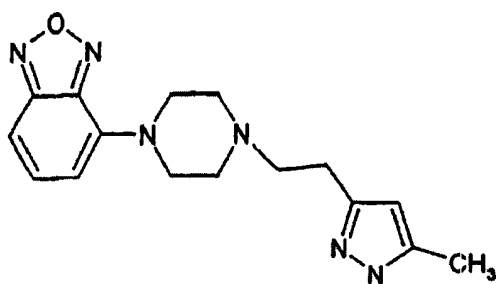
n 优选地是 1、2 或 3。n 尤其优选地是 2。

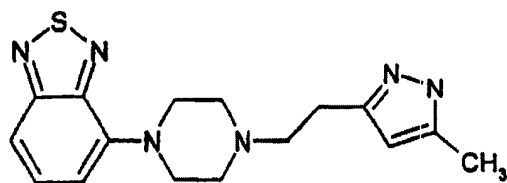
取代基 R^1 、 R^2 、X、Z、A 和 n 可以彼此独立地呈现上述含义之一。

通式 I 化合物因而越是更强烈优选的，它们的取代基越是具有优选的含义，这些含义也越是优选的。

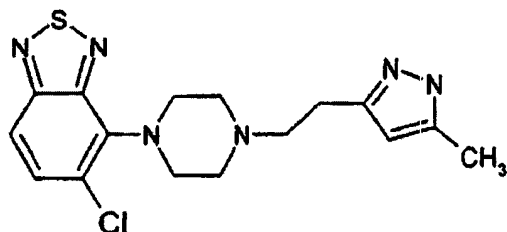
选自下组化合物 Ia 至 Ik 的化合物和它们的盐或溶剂化物是特别优选的：



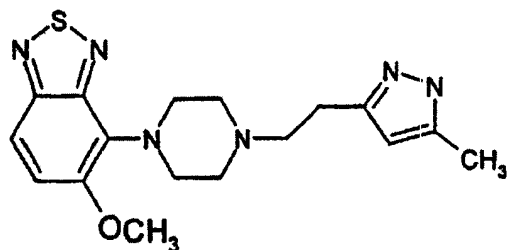




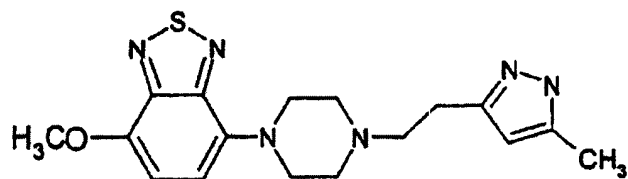
lg



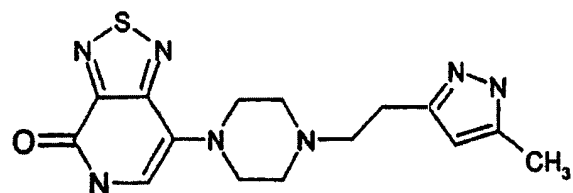
lh



li



lj



lk

如果通式 I 化合物是旋光活性的,那么式 I 包括任意可以想象的组合物中任意所分离的旋光对映体和对应的可选外消旋混合物。

通式 I 化合物可以用酸转化为对应的盐(也就是酸加成盐)。提供可耐受的(也就是生物可相容的和生物可充分利用的)盐或溶剂化物的酸适合于这种反应。因而有可能使用无机酸,例如硫酸,或氢卤酸,例如盐酸、溴酸,或磷酸,例如正磷酸,硝酸;氯磺酸;脂族、脂环族、芳脂族、芳族或杂环的一元或多元羧酸、磺酸或硫

酸衍生物，例如甲酸、乙酸、丙酸、新戊酸、二乙基乙酸、丙二酸、琥珀酸、庚二酸、富马酸、马来酸、乳酸、酒石酸、苹果酸、苯甲酸、水杨酸、2-苯基丙酸、枸橼酸、葡糖酸、抗坏血酸、烟酸、异烟酸、甲磺酸、乙磺酸、乙二磺酸、2-羟基乙磺酸、苯磺酸、对甲苯磺酸、萘一磺酸、萘二磺酸和硫酸月桂基酯，目的是得到对应的酸加成盐。

如果需要的话，将盐或溶剂化物用强碱处理，可以释放对应的通式 I 游离碱，强碱例如氢氧化钠、氢氧化钾或者钠或钾的碳酸盐，其条件是没有其他酸性基团存在于分子中。在最后提到的情况下，其中通式 I 化合物携带酸性基团，用强碱处理也可以引起成盐。适合的碱有碱金属氢氧化物、碱土金属氢氧化物或伯胺、仲胺或叔胺形式的有机碱。

通式 I 化合物的溶剂化物被理解为表示溶剂分子与式 I 化合物的加合物，由于它们相互之间的吸引力而生成。溶剂化物例如有一水合物和二水合物，或者与醇生成的加成化合物，醇例如甲醇或乙醇。

已知药物在合成上可以转化为衍生物（例如烷基或酰基衍生物、糖或寡肽衍生物和其他），后者在体内在代谢上被细胞外或细胞内酶转化回通式 I 活性化合物。本发明还涉及通式 I 化合物的这类“前体药物衍生物”。

本发明的另一客体是通式 I 化合物或其可耐受的盐或溶剂化物之一在药物生产中的用途，该药物适合于治疗人类或动物障碍，特别是中枢神经系统的障碍，例如病理性紧张状态、抑郁和/或精神病，减少高血压治疗期间的副作用（例如用 α -甲基多巴治疗），治疗内分泌学和/或妇科学障碍，例如肢端肥大症、性腺机能减退、继发性闭经、经后期综合征和不需要的青春期泌乳，预防和治疗脑障碍（例如偏头痛），特别是在老年医学中，作用方式类似于特异性麦角生物碱，控制和预防脑梗塞（脑卒中），例如脑中风和脑缺血。而且，含有通式 I 化合物的药物制剂和药物适合于提高认知功能能力，治疗阿尔茨海默氏病症状。尤其是，这类药物适合于治疗精神分裂症

类型的精神障碍，控制精神病性焦虑状态。术语治疗在本发明背景中包括人类或动物疾病的预防和治疗。

通式 I 物质通常按照类似于已知的、商业上可得到的药物制剂（例如溴隐亭和二氢麦角柯宁碱）的方式给药，剂量优选地在 0.2 与 500mg 之间，特别是在 0.2 与 15mg 每剂量单元之间。每日剂量单元在 0.001 与 10mg 每 kg 体重之间。低剂量（在 0.2 与 1mg 每剂量单元之间，0.001 至 0.005mg 每 kg 体重）特别适合于治疗偏头痛的药物制剂。其他适应症优选在 10 与 50mg 每剂量单元之间的剂量。不过，所要给药的剂量依赖于大量因素，例如相应组分的功效、患者的年龄、体重和一般状况。

本发明还涉及作为药物活性化合物的式 I 化合物和它们的生理学上可接受的盐或溶剂化物。

本发明此外涉及作为 D_2 受体拮抗剂与 $5-HT_{1A}$ 激动剂的式 I 化合物和它们的生理学上可接受的盐或溶剂化物

而且，本发明涉及用于治疗或预防疾病的式 I 化合物和/或它们的生理学上可接受的盐和/或溶剂化物，具有 D_2 受体拮抗性质和/或 $5-HT_{1A}$ 激动性质的化合物能够对抗或影响这些疾病。

本发明还涉及用在疾病控制中的式 I 化合物和它们的生理学上可接受的盐或溶剂化物。

本发明的另一客体是药物制剂的生产方法，该方法包含将通式 I 化合物或其可耐受的盐或溶剂化物之一与适合的载体一起制成适合的剂型。可以将通式 I 化合物与至少一种载体或赋形剂、如果适当的话联合另一种活性成分一起制成适合的剂型。

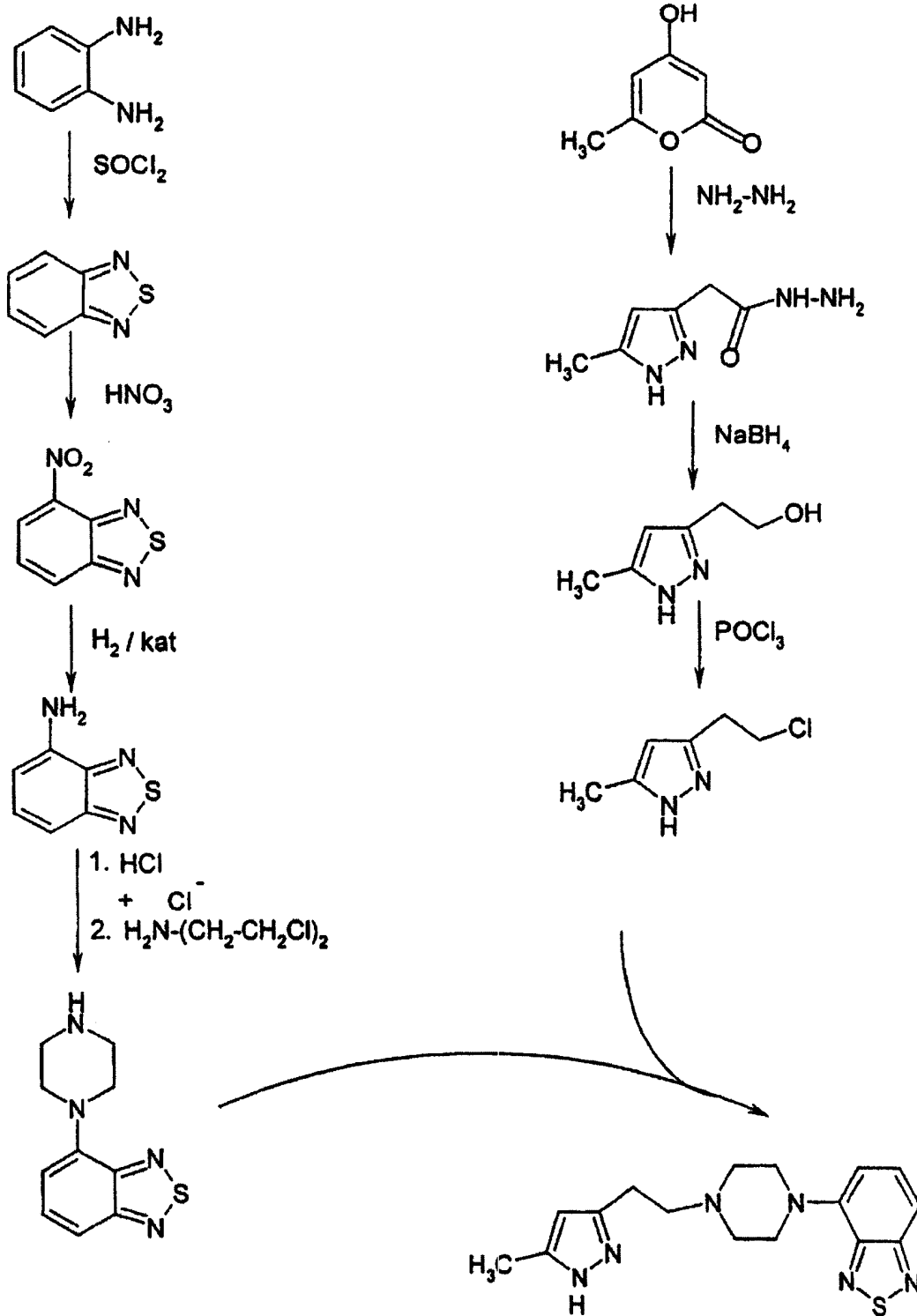
适合的载体有有机或无机物，它们适合于肠内（例如口服）或肠胃外或局部给药，并且不会与根据本发明的通式 I 物质反应。这类载体的实例有水、植物油、苯甲醇、聚乙二醇、明胶、碳水化合物（例如乳糖和淀粉）、硬脂酸镁、滑石和生石油凝胶。尤其是，肠内给药采用片剂、包衣片、胶囊剂、糖浆剂、口服液、滴剂或栓剂。溶液剂用于肠胃外给药，优选油性或水性溶液，例如悬液、乳液或

有详细提到的变化方案。

如果需要的话，原料物质还可以是就地生成的，以便不从反应混合物中分离它们，而是立即进一步反应，得到式 I 化合物。

式 I 吡唑衍生物优选地是按照下列流程制备的：

流程 1:

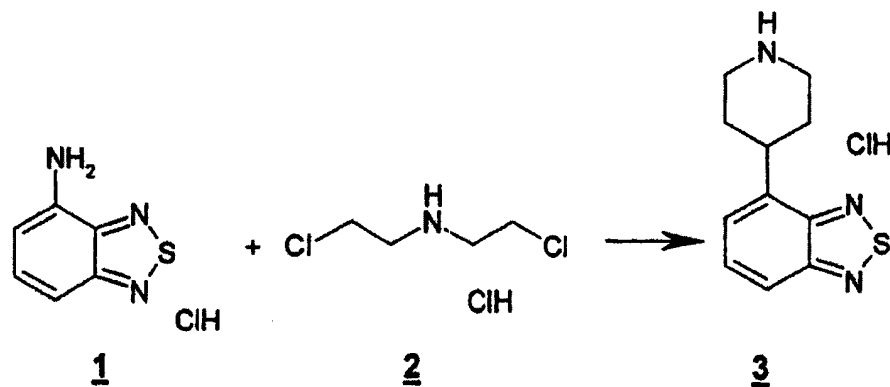


其中 A、R¹ 和 R² 具有上述含义。

下列实施例描述本发明。

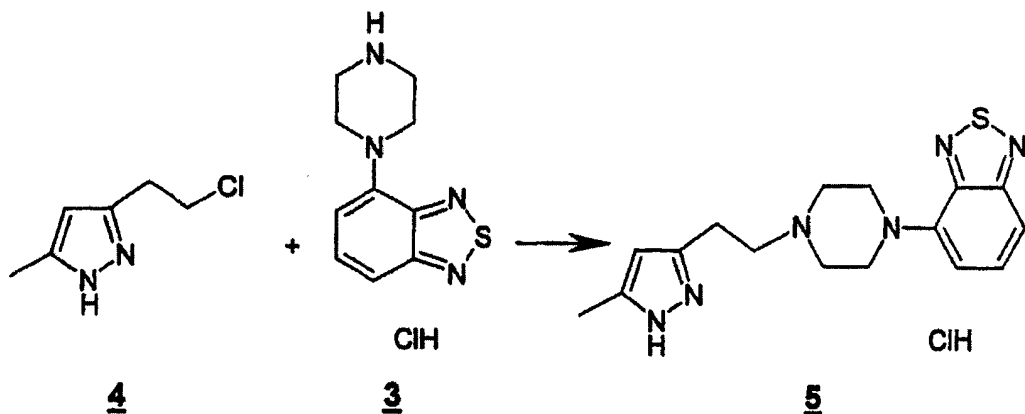
分子量 (M+H⁺) 是借助电喷雾电离质谱法测定的。质谱数据来自 HPLC/MS (HPLC 与电喷雾电离质谱计连接)。按照这种方法的惯例, 数值不是未经修饰的化合物的分子量, 而是质子化的化合物的分子量 (以下: [M+H⁺])。方法如下列参考文献所述: M. Yamashita, J. B. Fenn, J. Phys. Chem. 88, 1984, 4451-4459; C. K. Meng 等, Zeitschrift für Physik D 10, 1988, 361-368; J. B. Fenn 等, Science 246, 1989, 64-71。

实施例 1



向 60.0g 1 的 200ml 1-甲基-2-吡咯烷酮溶液滴加 142.8g 2 的 200ml 1-甲基-2-吡咯烷酮溶液。将混合物搅拌过夜。借助常规后处理得到化合物 3 (m. p. 238-241°C)。

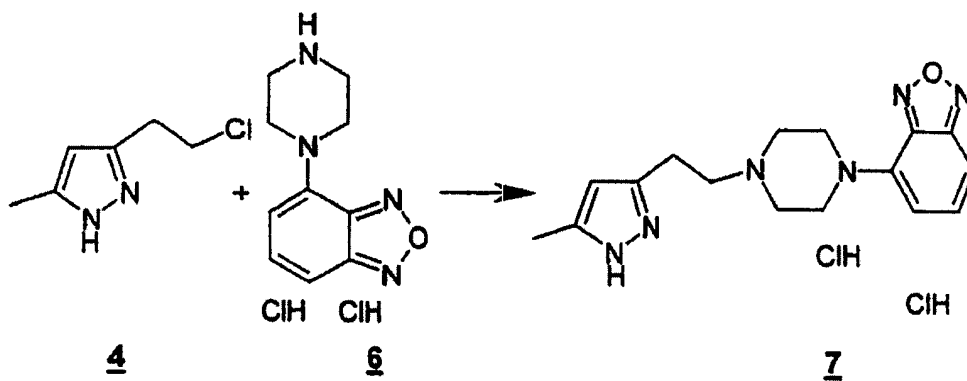
实施例 2



将 1.44g 4、2.56g 3 与 2.52g 碳酸氢钠的混合物悬浮在 20ml

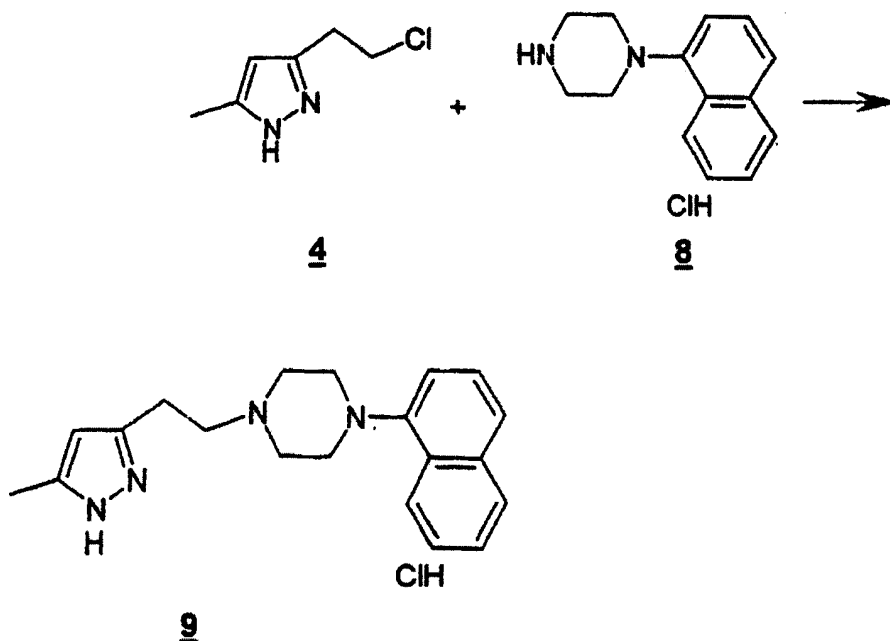
乙腈中，在回流下加热 52 小时。冷却后，碱化混合物，进行常规后处理。将所得油用盐酸处理后，得到 5 (m. p. 198-201°C)。

实施例 3



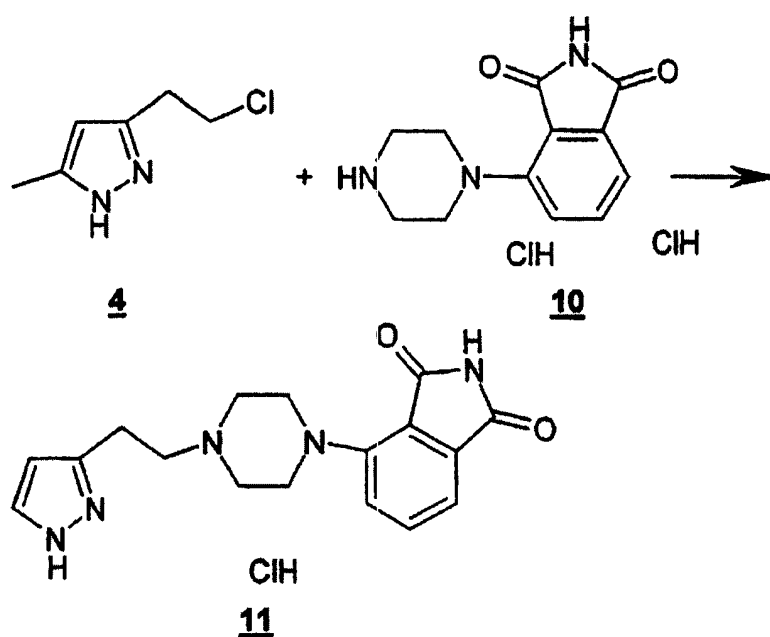
将 0.390g 4、0.750g 6、0.91g 碳酸氢钠与 10ml 乙腈的混合物如实施例 2 所述在回流下加热和进行后处理，由此得到 7 (m. p. 248-250°C)。

实施例 4



将 0.520g 4、0.900g 8、0.91g 碳酸氢钠与 20ml 乙腈的混合物如实施例 2 所述进行加热和后处理，由此得到 9 (m. p. 257-259°C)。

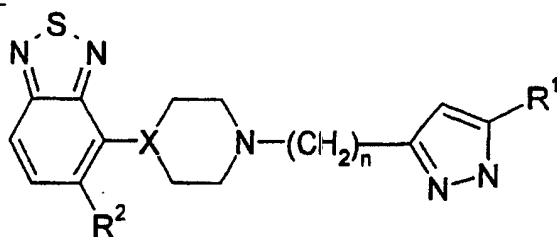
实施例 5



将 1.290g **4**、2.800g **10**、2.99g 碳酸氢钠与 250ml 乙腈的混合物如实施例 2 所述加热回流和进行后处理，由此得到 **11** (m. p. 221-223°C)。

使用适当的前体，类似地制备下列化合物和它们的酸加成盐或溶剂化物：

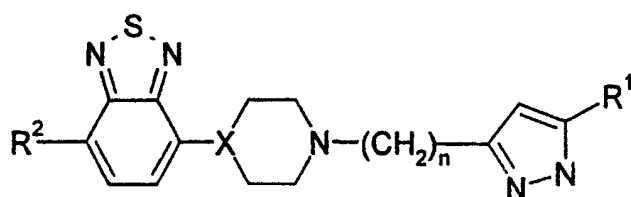
实施例 6 - 34



	R ¹	R ²	X	n
(6)	甲基	Br	N	2
(7)	甲基	甲基	N	2
(8)	甲基	乙基	N	2
(9)	甲基	甲氧基	N	2
(10)	甲基	乙氧基	N	2
(11)	甲基	CF ₃	N	2
(12)	甲基	OCF ₃	N	2
(13)	甲基	Cl	N	2
(14)	甲基	F	N	2
(15)	乙基	Br	N	2
(16)	乙基	甲基	N	2
(17)	乙基	乙基	N	2
(18)	乙基	甲氧基	N	2
(19)	乙基	乙氧基	N	2
(20)	乙基	CF ₃	N	2
(21)	乙基	OCF ₃	N	2
(22)	乙基	Cl	N	2
(23)	乙基	F	N	2
(24)	甲基	H	CH	2
(25)	甲基	甲基	CH	2
(26)	甲基	乙基	CH	2

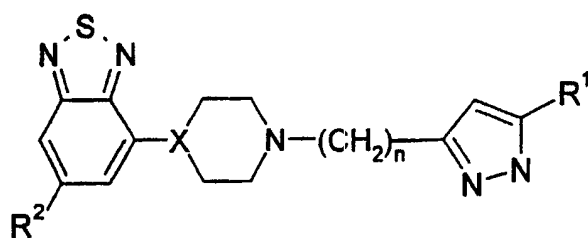
(27)	甲基	甲氧基	CH	2
(28)	甲基	乙氧基	CH	2
(29)	甲基	CF ₃	CH	2
(30)	甲基	OCF ₃	CH	2
(31)	甲基	Cl	CH	2
(32)	甲基	F	CH	2
(33)	甲基	H	N	3
(34)	甲基	H	N	4

实施例 35 - 63



	R ¹	R ²	X	n
(35)	甲基	Br	N	2
(36)	甲基	甲基	N	2
(37)	甲基	乙基	N	2
(38)	甲基	甲氧基	N	2
(39)	甲基	乙氧基	N	2
(40)	甲基	CF ₃	N	2
(41)	甲基	OCF ₃	N	2
(42)	甲基	Cl	N	2
(43)	甲基	F	N	2
(44)	乙基	Br	N	2
(45)	乙基	甲基	N	2

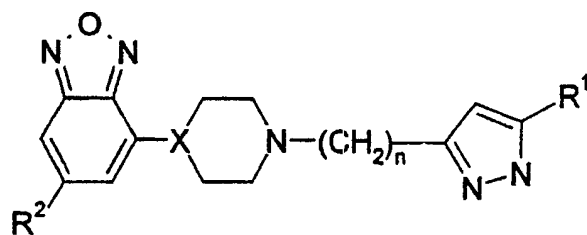
(46)	乙基	乙基	N	2
(47)	乙基	甲氧基	N	2
(48)	乙基	乙氧基	N	2
(49)	乙基	CF ₃	N	2
(50)	乙基	OCF ₃	N	2
(51)	乙基	Cl	N	2
(52)	乙基	F	N	2
(53)	甲基	Br	CH	2
(54)	甲基	甲基	CH	2
(55)	甲基	乙基	CH	2
(56)	甲基	甲氧基	CH	2
(57)	甲基	乙氧基	CH	2
(58)	甲基	CF ₃	CH	2
(59)	甲基	OCF ₃	CH	2
(60)	甲基	Cl	CH	2
(61)	甲基	F	CH	2
(62)	甲基	H	N	3
(63)	甲基	H	N	4

实施例 64 - 92

	R ¹	R ²	X	n
(64)	甲基	Br	N	2
(65)	甲基	甲基	N	2
(66)	甲基	乙基	N	2
(67)	甲基	甲氧基	N	2
(68)	甲基	乙氧基	N	2
(69)	甲基	CF ₃	N	2
(70)	甲基	OCF ₃	N	2
(71)	甲基	Cl	N	2
(72)	甲基	F	N	2
(73)	乙基	Br	N	2
(74)	乙基	甲基	N	2
(75)	乙基	乙基	N	2
(76)	乙基	甲氧基	N	2
(77)	乙基	乙氧基	N	2
(78)	乙基	CF ₃	N	2
(79)	乙基	OCF ₃	N	2
(80)	乙基	Cl	N	2
(81)	乙基	F	N	2
(82)	甲基	H	CH	2
(83)	甲基	甲基	CH	2

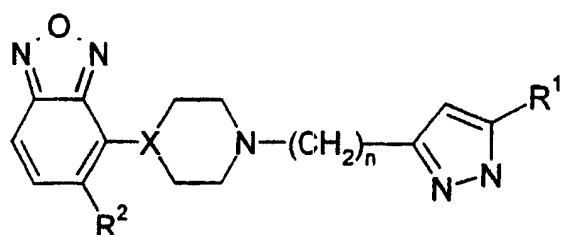
(84)	甲基	乙基	CH	2
(85)	甲基	甲氧基	CH	2
(86)	甲基	乙氧基	CH	2
(87)	甲基	CF ₃	CH	2
(88)	甲基	OCF ₃	CH	2
(89)	甲基	Cl	CH	2
(90)	甲基	F	CH	2
(91)	甲基	H	N	3
(92)	甲基	H	N	4

实施例 93 - 121



	R ¹	R ²	X	n
(93)	甲基	Br	N	2
(94)	甲基	甲基	N	2
(95)	甲基	乙基	N	2
(96)	甲基	甲氧基	N	2
(97)	甲基	乙氧基	N	2
(98)	甲基	CF ₃	N	2
(99)	甲基	OCF ₃	N	2
(100)	甲基	Cl	N	2
(101)	甲基	F	N	2

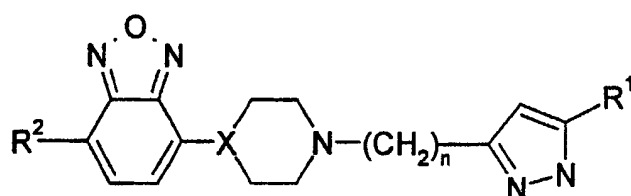
(102)	乙基	Br	N	2
(103)	乙基	甲基	N	2
(104)	乙基	乙基	N	2
(105)	乙基	甲氧基	N	2
(106)	乙基	乙氧基	N	2
(107)	乙基	CF ₃	N	2
(108)	乙基	OCF ₃	N	2
(109)	乙基	Cl	N	2
(110)	乙基	F	N	2
(111)	甲基	H	CH	2
(112)	甲基	甲基	CH	2
(113)	甲基	乙基	CH	2
(114)	甲基	甲氧基	CH	2
(115)	甲基	乙氧基	CH	2
(116)	甲基	CF ₃	CH	2
(117)	甲基	OCF ₃	CH	2
(118)	甲基	Cl	CH	2
(119)	甲基	F	CH	2
(120)	甲基	H	N	3
(121)	甲基	H	N	4

实施例 122 - 150

	R ¹	R ²	X	n
(122)	甲基	r	N	2
(123)	甲基	甲基	N	2
(124)	甲基	乙基	N	2
(125)	甲基	甲氧基	N	2
(126)	甲基	乙氧基	N	2
(127)	甲基	CF ₃	N	2
(128)	甲基	OCF ₃	N	2
(129)	甲基	Cl	N	2
(130)	甲基	F	N	2
(131)	乙基	Br	N	2
(132)	乙基	甲基	N	2
(133)	乙基	乙基	N	2
(134)	乙基	甲氧基	N	2
(135)	乙基	乙氧基	N	2
(136)	乙基	CF ₃	N	2
(137)	乙基	OCF ₃	N	2
(138)	乙基	Cl	N	2
(139)	乙基	F	N	2
(140)	甲基	Br	CH	2
(141)	甲基	甲基	CH	2
(142)	甲基	乙基	CH	2

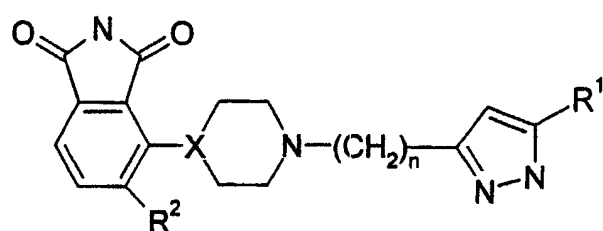
(143)	甲基	甲氧基	CH	2
(144)	甲基	乙氧基	CH	2
(145)	甲基	CF ₃	CH	2
(146)	甲基	OCF ₃	CH	2
(147)	甲基	Cl	CH	2
(148)	甲基	F	CH	2
(149)	甲基	H	N	3
(150)	甲基	H	N	4

实施例 151 - 179



	R ¹	R ²	X	n
(151)	甲基	Br	N	2
(152)	甲基	甲基	N	2
(153)	甲基	乙基	N	2
(154)	甲基	甲氧基	N	2
(155)	甲基	乙氧基	N	2
(156)	甲基	CF ₃	N	2
(157)	甲基	OCF ₃	N	2
(158)	甲基	Cl	N	2
(159)	甲基	F	N	2
(160)	甲基	Br	N	2
(161)	乙基	甲基	N	2

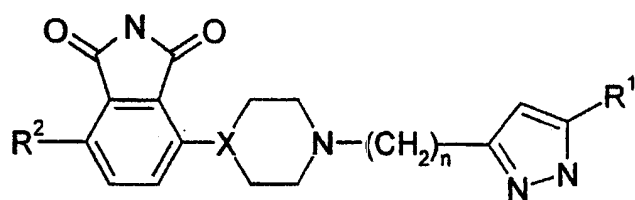
(162)	乙基	乙基	N	2
(163)	乙基	甲氧基	N	2
(164)	乙基	乙氧基	N	2
(165)	乙基	CF ₃	N	2
(166)	乙基	OCF ₃	N	2
(167)	乙基	Cl	N	2
(168)	乙基	F	N	2
(169)	甲基	Br	CH	2
(170)	甲基	甲基	CH	2
(171)	甲基	乙基	CH	2
(172)	甲基	甲氧基	CH	2
(173)	甲基	乙氧基	CH	2
(174)	甲基	CF ₃	CH	2
(175)	甲基	OCF ₃	CH	2
(176)	甲基	Cl	CH	2
(177)	甲基	F	CH	2
(178)	甲基	H	N	3
(179)	甲基	H	N	4

实施例 180 - 208

	R ¹	R ²	X	n
(180)	甲基	Br	N	2
(181)	甲基	甲基	N	2
(182)	甲基	乙基	N	2
(183)	甲基	甲氧基	N	2
(184)	甲基	乙氧基	N	2
(185)	甲基	CF ₃	N	2
(186)	甲基	OCF ₃	N	2
(187)	甲基	Cl	N	2
(188)	甲基	F	N	2
(189)	乙基	Br	N	2
(190)	乙基	甲基	N	2
(191)	乙基	乙基	N	2
(192)	乙基	甲氧基	N	2
(193)	乙基	乙氧基	N	2
(194)	乙基	CF ₃	N	2
(195)	乙基	OCF ₃	N	2
(196)	乙基	Cl	N	2
(197)	乙基	F	N	2
(198)	甲基	H	CH	2
(199)	甲基	甲基	CH	2

(200)	甲基	乙基	CH	2
(201)	甲基	甲氧基	CH	2
(202)	甲基	乙氧基	CH	2
(203)	甲基	CF ₃	CH	2
(204)	甲基	OCF ₃	CH	2
(205)	甲基	Cl	CH	2
(206)	甲基	F	CH	2
(207)	甲基	H	N	3
(208)	甲基	H	N	4

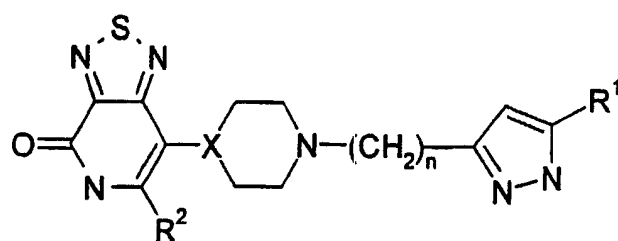
实施例 209 - 237



	R ¹	R ²	X	n
(209)	甲基	Br	N	2
(210)	甲基	甲基	N	2
(211)	甲基	乙基	N	2
(212)	甲基	甲氧基	N	2
(213)	甲基	乙氧基	N	2
(214)	甲基	CF ₃	N	2
(215)	甲基	OCF ₃	N	2
(216)	甲基	Cl	N	2
(217)	甲基	F	N	2
(218)	乙基	Br	N	2

(219)	乙基	甲基	N	2
(220)	乙基	乙基	N	2
(221)	乙基	甲氧基	N	2
(222)	乙基	乙氧基	N	2
(223)	乙基	CF ₃	N	2
(224)	乙基	OCF ₃	N	2
(225)	乙基	Cl	N	2
(226)	乙基	F	N	2
(227)	甲基	Br	CH	2
(228)	甲基	甲基	CH	2
(229)	甲基	乙基	CH	2
(230)	甲基	甲氧基	CH	2
(231)	甲基	乙氧基	CH	2
(232)	甲基	CF ₃	CH	2
(233)	甲基	OCF ₃	CH	2
(234)	甲基	Cl	CH	2
(235)	甲基	F	CH	2
(236)	甲基	H	N	3
(237)	甲基	H	N	4

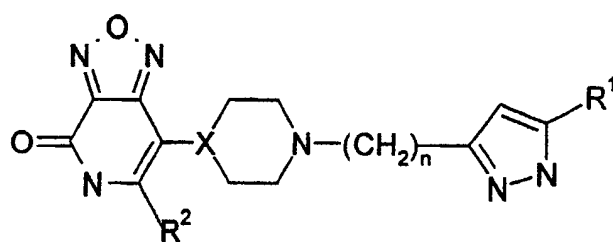
实施例 238 - 266



	R ¹	R ²	X	n
(238)	甲基	H	N	2
(239)	甲基	甲基	N	2
(240)	甲基	乙基	N	2
(241)	甲基	甲氧基	N	2
(242)	甲基	乙氧基	N	2
(243)	甲基	CF ₃	N	2
(244)	甲基	OCF ₃	N	2
(245)	甲基	Cl	N	2
(246)	甲基	F	N	2
(247)	乙基	H	N	2
(248)	乙基	甲基	N	2
(249)	乙基	乙基	N	2
(250)	乙基	甲氧基	N	2
(251)	乙基	乙氧基	N	2
(252)	乙基	CF ₃	N	2
(253)	乙基	OCF ₃	N	2
(254)	乙基	Cl	N	2
(255)	乙基	F	N	2
(256)	甲基	H	CH	2
(257)	甲基	甲基	CH	2

(258)	甲基	乙基	CH	2
(259)	甲基	甲氧基	CH	2
(260)	甲基	乙氧基	CH	2
(261)	甲基	CF ₃	CH	2
(262)	甲基	OCF ₃	CH	2
(263)	甲基	Cl	CH	2
(264)	甲基	F	CH	2
(265)	甲基	H	N	3
(266)	甲基	H	N	4

实施例 267 - 295



	R ¹	R ²	X	n
(267)	甲基	H	N	3
(268)	甲基	甲基	N	2
(269)	甲基	乙基	N	2
(270)	甲基	甲氧基	N	2
(271)	甲基	乙氧基	N	2
(272)	甲基	CF ₃	N	2
(273)	甲基	OCF ₃	N	2
(274)	甲基	Cl	N	2
(275)	甲基	F	N	2

(276)	乙基	H	N	4
(277)	乙基	甲基	N	2
(278)	乙基	乙基	N	2
(279)	乙基	甲氧基	N	2
(280)	乙基	乙氧基	N	2
(281)	乙基	CF ₃	N	2
(282)	乙基	OCF ₃	N	2
(283)	乙基	Cl	N	2
(284)	乙基	F	N	2
(285)	甲基	H	CH	2
(286)	甲基	甲基	CH	2
(287)	甲基	乙基	CH	2
(288)	甲基	甲氧基	CH	2
(289)	甲基	乙氧基	CH	2
(290)	甲基	CF ₃	CH	2
(291)	甲基	OCF ₃	CH	2
(292)	甲基	Cl	CH	2
(293)	甲基	F	CH	2
(294)	甲基	H	N	3
(295)	甲基	H	N	4

实施例 A:

注射用安瓿

将 100g 通式 I 化合物与 5g 磷酸氢二钠的 3L 重蒸馏水溶液溶液用 2N 盐酸调至 pH 6.5, 无菌过滤, 灌装在注射安瓿内, 冷冻干燥。无菌条件附在这里。每支注射安瓿含有 5mg 通式 I 活性组分。

实施例 B:

在加热下, 将 20g 通式 I 化合物与 100g 大豆卵磷脂和 1400g 可脂混合, 倒入中空模具内。每支栓剂含有 20mg 活性组分。

实施例 C:

使用 940ml 重蒸馏水制备包含 1g 通式 I 化合物、9.38g $\text{NaH}_2\text{PO}_4 \times 2\text{H}_2\text{O}$ 、28.48g $\text{Na}_2\text{HPO}_4 \times 12\text{H}_2\text{O}$ 和 0.1g 苯扎氯铵的溶液。将溶液调至 pH 6.8, 用重蒸馏水加至 1L, 照射灭菌。该溶液可以以滴眼剂的形式使用。

实施例 D:

软膏剂

将 500mg 通式 I 化合物与 99.5g 生石油凝胶在无菌条件下掺混。

实施例 E:

片剂

将 100g 通式 I 化合物、1kg 乳糖、600g 微晶纤维素、600g 玉米淀粉、100g 聚乙烯吡咯烷酮、80g 滑石和 10g 硬脂酸镁混合, 按惯用方式压制成片, 每片含有 100mg 活性组分。

实施例 F:

包衣片

如实施例 7 制备片剂, 然后按已知方式用蔗糖、玉米淀粉、滑石、黄蓍胶和着色剂包衣。

实施例 G:

胶囊剂

按已知方式向硬明胶胶囊填充通式 I 化合物, 每粒胶囊含有 5mg 活性组分。

实施例 H:**吸入喷雾剂**

将 14g 通式 I 化合物溶于 10L 等渗盐酸溶液。将溶液灌装到商业上可得到的具有泵机构的喷雾容器内。溶液可以喷于口腔或鼻内。每揿（大约 0.1ml）相当于大约 0.14mg 的通式 I 化合物。