

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl⁷



[12] 发明专利说明书

专利号 ZL 00810719.X

C07D209/08

A61K 31/404

A61P 43/00

C07D409/12

C07D209/12

C07D209/42

C07D209/88

[45] 授权公告日 2005 年 11 月 30 日

[11] 授权公告号 CN 1229345C

[22] 申请日 2000.7.7 [21] 申请号 00810719.X

[30] 优先权

[32] 1999.7.22 [33] DE [31] 19934433.7

[86] 国际申请 PCT/EP2000/006464 2000.7.7

[87] 国际公布 WO2001/007435 德 2001.2.1

[85] 进入国家阶段日期 2002.1.22

[71] 专利权人 默克专利股份公司

地址 德国达姆施塔特

[72] 发明人 H·贝特谢尔 H·格雷纳

J·哈廷 G·巴托斯茨克

C·塞弗里德 C·范阿姆斯特达姆

审查员 姚 云

[74] 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司

代理人 刘元金 罗才希

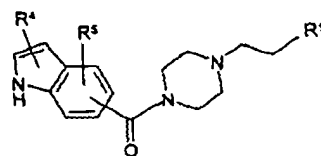
C07D209/38

权利要求书 3 页 说明书 16 页

[54] 发明名称 N-(吡啶基)哌嗪衍生物

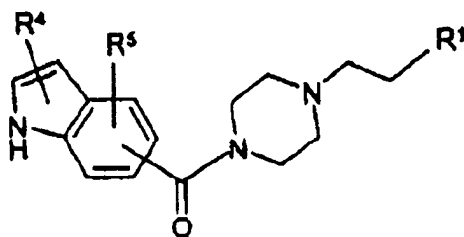
[57] 摘要

式 I 化合物式中 R¹、R²、R⁴和 R⁵有权利要求 1 中所指出的含义, 是强 5-HT_{2A} 拮抗药, 而且适用于治疗精神病、精神分裂症、抑郁症、神经病学障碍、记忆障碍、帕金森病、肌萎缩型侧索硬化、阿尔茨海默病、亨廷顿病、饮食异常例如贪食、神经性厌食、经前期综合征和/或正面影响强迫行为(强迫观念与行为障碍, OCD)。



ISSN 1008-4274

1. 式 I 化合物



5 式中

R^1 是一个无取代或有 R^2 和/或 R^3 取代的苯基或萘基, 或者是 Het^1 ,
 R^2 、 R^3 在每种情况下都彼此独立地是 Hal,

R^4 在每种情况下都彼此独立地是 H、CN、1-6 个碳原子的酰基、Hal、
 A、 $CONH_2$ 、 $CONHA$ 或 $CONA_2$,

10 R^5 是 H,

或者 R^4 和 R^5 合在一起是有 3~5 个 C 原子的亚烷基,

Het^1 是单环式不饱和杂环环系, 该环系是无取代的或者有 Hal 单
 取代或二取代的, 而且含有一个、两个或三个相同或不同的选自氮、
 氧和硫的杂原子,

15 A 是有 1~6 个 C 原子的烷基,

Hal 是 F、Cl、Br 或 I,

及其生理上可接受的盐和溶剂合物, 但不包括 (1H-吲哚-5-基)
 - (4-苯乙基哌嗪-1-基) 甲酮。

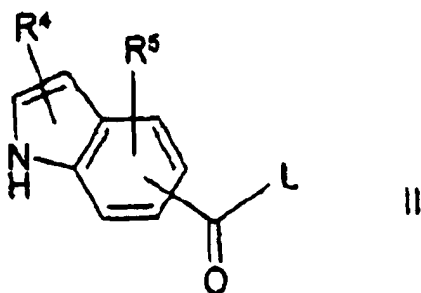
2. 按照权利要求 1 的式 (I) 化合物及其生理上可接受的盐和溶剂
 20 合物, 该化合物选自下列一组:

(a) (3-氨基-1H-吲哚-7-基) - [4-(4-氟苯乙基) 哌
 嗪-1-基] 甲酮, 和

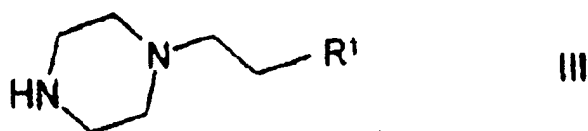
(b) (3-氨基羰基-1-吲哚-7-基) - [4-(4-氟苯乙基)
 哌嗪-1-基] 甲酮。

25 3. 按照权利要求 1 的式 I 化合物及其生理上可接受的盐和溶剂合
 物的制备工艺, 其特征在于

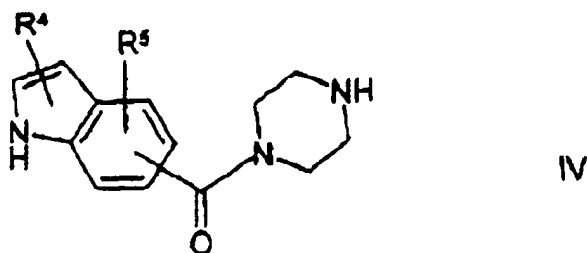
a) 式 II 的一种化合物



式中 L 是 Cl、Br、I、OH 或者 (C₁-C₆) 烷基磺酰氧基、(C₆-C₁₀) 芳
基磺酰氧基、三氯甲氧基、甲氧基、乙氧基、丙氧基、丁氧基或苯氧
5 基，且 R⁴ 和 R⁵ 有权利要求 1 中所指出的含义，
与式 III 的一种化合物反应

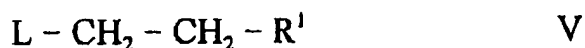


式中 R¹ 有权利要求 1 中所指出的含义，或
10 b) 式 IV 的一种化合物



式中 R⁴ 和 R⁵ 有权利要求 1 中所指出的含义，
与式 V 的一种化合物反应

15



式中 L 是 Cl、Br、I、OH 或者 (C₁-C₆) 烷基磺酰氧基、(C₆-C₁₀) 芳

基磺酰氧基、三氯甲氧基、甲氧基、乙氧基、丙氧基、丁氧基或苯氧基，且 R^1 有权利要求 1 中所指出的含义，或

c) 任选地，通过使一个 CHO 基团转化成一个 CN 基团，使基团 R^4 转化成另一种基团 R^4 ，

5 和/或通过用一种酸处理，使所得到的式 I 的一种碱转化成其盐之一。

4. 医药制剂，包含按照权利要求 1 的至少一种化合物及其生理上可接受的盐和溶剂合物，任选地包含载体和/或赋形剂。

5. 按照权利要求 1 的化合物及其生理上可接受的盐和溶剂合物用于有 5-HT_{2A} 受体拮抗作用的药剂生产的用途。

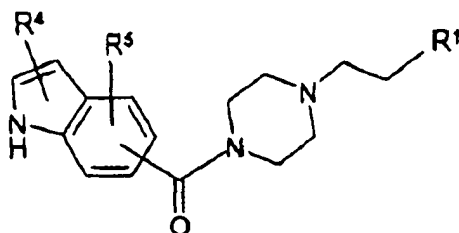
6. 按照权利要求 5 用于药剂生产的用途，其中该药剂可用于治疗受 5-HT_{2A} 受体拮抗剂正面影响的精神病、精神分裂症、抑郁症、神经病学障碍、记忆障碍、帕金森病、肌萎缩型侧索硬化、阿尔茨海默病、亨廷顿病、饮食异常、惊恐性袭击、神经性厌食、睡眠异常和睡眠窒息、经前期综合征、用于预防和控制脑梗塞后遗症和/或正面影响强迫行为。

7. 按照权利要求 6 所述的用途，其中所述饮食异常是贪食，所述脑梗塞后遗症是中风或大脑局部缺血。

N - (吲哚羰基) 哌嗪衍生物

技术领域

5 本发明涉及式 I 化合物



式中

10 R¹ 是一个无取代或有 R² 和/或 R³ 取代的苯基或萘基, 或者是 Het¹,
R²、R³ 在每种情况下都彼此独立地是 Hal、A、OA、OH 或 CN,
R⁴、R⁵, 在每种情况下都彼此独立地是 H、CN、酰基、Hal、A、
OA、OH、CONH₂、CONHA 或 CONA₂,

R⁴ 和 R⁵ 合在一起也可以是有 3~5 个 C 原子的亚烷基,

15 Het¹ 是单环式或双环式不饱和杂环环系, 该环系是无取代的或者
有 Hal、A、OA 或 OH 单取代或二取代的, 而且含有一个、两个或三
个相同或不同的杂原子, 例如氮、氧和硫,

A 是有 1~6 个 C 原子的烷基,

Hal 是 F、Cl、Br 或 I,

且式中该吲哚环也可以用一个靛红单元代替,

20 及其生理上可接受的盐和溶剂合物, 但不包括 (1H-吲哚-5-
基) - (4-苯乙基哌嗪-1-基) 甲酮。

本发明是建立在寻找具有宝贵性能的新型化合物、尤其那些可以
用于药剂生产的化合物这一目标的基础之上的。

25 已经发现, 式 I 的化合物及其生理上可接受的盐和溶剂合物有宝
贵的药理学性能以及良好的可耐受性, 因为它们对中枢神经系统有作
用。这些化合物对 5-HT_{2A} 受体有强亲合力; 它们还显示出 5-HT_{2A}
受体拮抗性能。

背景技术

为了离体检测对 5-HT_{2A} 受体的亲合力, 可以使用诸如以下试验 (实施例 A1)。让 5-HT_{2A} 受体暴露于 [³H] 酮色林 (一种因其对该受体的亲合力而闻名的物质) 和试验化合物两者。[³H] 酮色林对该受体的亲合力下降就该试验物质对 5-HT_{2A} 受体的亲合力的一个迹象。检测是以类似于 J. E. Leysen 等人《分子药理学》(1982 年, 21: 301~314) 的描述的方式或也像诸如 EP 0320983 中所述那样进行的。

按照本发明的化合物作为 5-HT_{2A} 受体拮抗药的功效可以用类似于 W. Feniuk 等人“5-羟基色胺诱导的血管收缩的机理”(收录于《5-羟基色胺的末梢作用》, Fozard JR 编, 牛津大学出版社, 纽约, 1989 年, 第 110 页) 的方式进行离体测定。因此, 由 5-羟基色胺引起的大鼠尾动脉的收缩性是由 5-HT_{2A} 受体传递的。为了该试验体系, 从腹大鼠尾动脉制备的脉管环在一种器官浴中遭遇一种氧饱和溶液的灌注。通过向该溶液中引进浓度不断增加的 5-羟基色胺, 得到了对 5-HT 累积浓度的反应。然后, 以适当浓度向该器官浴中添加试验化合物, 测定了第二条 5-HT 浓度曲线。该试验化合物使 5-HT 诱导浓度曲线向更高 5-HT 浓度移动的强度是离体条件下 5-HT_{2A} 受体拮抗性能的一种量度。

该 5-HT_{2A} 拮抗性能也可以用类似于 M. D. Serdar 等人《精神药理学》(1996 年, 128: 198-205) 的方法进行活体测定。

同样显示出 5-HT₂ 拮抗作用的其它化合物, 例如, 在 EP 0320983 中有描述。

有抗心律失常性能类似哌嗪衍生物公开于诸如 EP 0431945 中。有止痛性能其它吲哚羧基衍生物在 EP 0599240 中有说明。WO 99/11641 公开了有 5-HT₂ 拮抗性能的苯基吲哚衍生物。

发明内容

因此, 式 I 化合物既适合在兽医中也适合在人类医学中用于治疗中枢神经系统的功能性障碍, 也用于治疗炎症。它们既能用于预防, 也能用于控制脑梗塞 (大脑卒中) 后遗症例如中风和大脑局部缺血, 还能用于治疗精神抑制药的锥体外运动副作用以及治疗帕金森病, 用于阿尔茨海默病的急性治疗和症状性治疗, 以及肌萎缩性侧索硬化的处理。它们同样适合作为治疗剂用于治疗大脑和脊髓创伤。然

而，具体地说，它们适合作为医药有效化合物用于抗焦虑药、抗抑郁药、抗精神病药、精神抑制药、抗高血压药和/或用于积极地影响强迫行为（强迫观念与行为(OCD)；例如 WO 9524194）、焦虑状态和伴随焦虑状态的生理变化，例如心动过速、震颤或出汗（例如 EP 319962）、
5 惊恐性袭击、精神病、精神分裂症、厌食、妄想型强迫症、广场恐怖症、偏头痛、阿尔茨海默症、睡眠异常以及睡眠窒息、迟发性运动障碍、学习障碍、年龄依赖性记忆障碍、饮食异常例如贪食、药物滥用例如酒类、鸦片制剂、尼古丁、精神刺激剂诸如咖啡因或安非他明（例如美国专利 6004980）的滥用、性功能障碍、一切种类的疼痛症状和纤维
10 维性肌痛（例如 WO 9946245）。

式（I）化合物适合用于治疗精神抑制药疗法中的锥体外副作用（EPS）。EPS 的特征是帕金森样综合征、静坐不能和肌张力障碍性反应（例如 EP 337136）。它们进一步适合用于处理神经性厌食、咽峡炎、雷诺现象、冠状血管痉挛，用于预防偏头痛（例如 EP 208235）、疼痛
15 和神经痛（例如 EP 320983），用于治疗有孤独特质的 Rett 综合征、Asperger 综合征、孤独症和孤独性障碍、集中缺陷、发育障碍、伴随精神发育不全的机能亢进状态、和刻板症行为状态（例如 WO 9524194）。

此外，它们还适合用于处理内分泌失调例如高促乳素血症，进而用于血管痉挛、血栓形成障碍（例如 WO 9946245）、高血压和胃肠障碍。
20

进而，它们还适合用于治疗心血管障碍，以及锥体外综合征，例如，像 WO 99/11641 第 2 页第 24~30 行所描述的那样。

按照本发明的化合物还适合用于降低眼球内压，和用于治疗青光眼。它们也适合在动物中用于预防和治疗 ergovaline 给药时中毒的症状。
25 这些化合物还适合用于治疗心血管系统的障碍（WO 99/11641 第 3 页第 14~15 行）。按照本发明的化合物也可以与其它有效化合物一起用于治疗精神分裂症。可能的其它有效化合物是 WO 99/11641 第 13 页第 20~26 行提到的化合物。

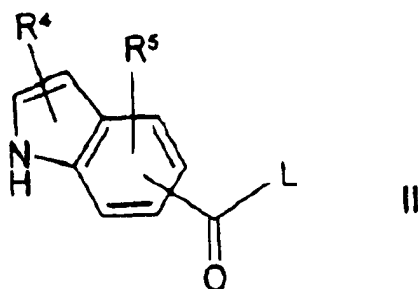
它们还可以作为中间体用于生产进一步的医药有效化合物。

30 本发明涉及式 I 的 N-（吲哚羧基）哌嗪衍生物，还涉及其生理上可接受酸加成盐。本发明也涉及这些化合物的溶剂合物，例如水合物或醇合物。

因此，本发明涉及式 I 的化合物和按照权利要求 1 的式 I 化合物的
制备工艺。

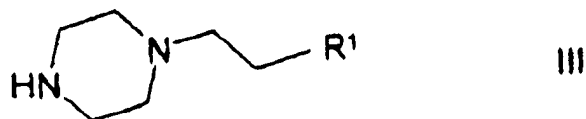
按照权利要求 1 的式 I 化合物，但不包括 (1H-吡啶-5-基) -
(4-苯乙基哌嗪-1-基) 甲酮的制备工艺，其特征在于

5 a) 式 II 的一种化合物



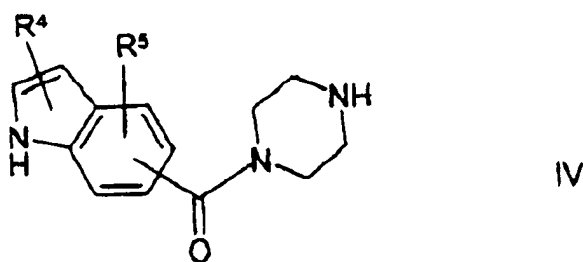
式中 L 是 Cl、Br、I 或者一个游离的或反应性官能改性的 OH 基团，
且 R⁴和 R⁵有权利要求 1 中所指出的含义，

10 与式 III 的一种化合物反应



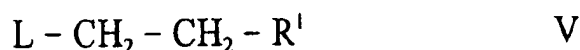
式中 R¹有权利要求 1 中所指出的含义，或

b) 式 IV 的一种化合物



15 式中 R⁴和 R⁵有权利要求 1 中所指出的含义，

与式 V 的一种化合物反应



式中 L 是 Cl、Br、I 或者一个游离的或反应性官能改性的 OH 基团，且 R¹ 有权利要求 1 中所指出的含义，或

- c) 适当时，通过断裂一个 OA 基团并生成一个 OH 基团和/或使一个 CHO 基团转化成一个 CN 基团，使基团 R¹、R⁴ 和/或 R⁵ 之一转化成另一种基团 R¹、R⁴ 和/或 R⁵，

和/或通过用一种酸处理，使所得到的式 I 的一种碱转化成其盐之一。

- 本发明也涉及作为药剂的、按照权利要求 1 的式 I 化合物，而且涉及其生理上可接受的盐和溶剂合物，但不包括 (1H-吡啶-5-基) - (4-苯乙基哌嗪-1-基) 甲酮。

本发明具体地涉及作为有 5-HT_{2A} 受体拮抗作用的药剂的、按照权利要求 1 的式 I 化合物，而且涉及其生理上可接受的盐和溶剂合物。

本发明也涉及式 I 化合物，及其对映体和非对映体，及其盐。

- 该吡啶环也可以用一个靛红单元代替。靛红是一种在 2 位和 3 位上有氧取代的异吡啶即吡啶-2,3-二酮。

对于所有多次出现的基团例如 A 或 Hal 来说，确确实实的是，它们的含义是彼此独立的。

- 基团 A 是烷基，而且有 1~6 个、较好 1、2、3 或 4 个、尤其 1 或 2 个 C 原子。因此，烷基具体地是诸如甲基，进而是乙基、正丙基、异丙基、正丁基、仲丁基或叔丁基，进而也是戊基、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，进而是三氟甲基或五氟乙基。

酰基较好有 1~6 个 C 而且是诸如甲酰基、乙酰基、丙酰基、丁酰基，进而是三氟乙酰基或五氟丙酰基。

亚烷基是亚丙基、亚丁基或亚戊基。

- OA 较好是甲氧基，进而也可以是乙氧基、正丙氧基、异丙氧基、正丁氧基、异丁氧基、仲丁氧基或叔丁氧基。

Hal 是氟、氯、溴或碘，尤其氟或氯。

R¹ 是无取代的、较好 - 如所指出的 - 取代的苯基或萘基，具体

地说, 较好是苯基、邻-、间-或对-甲基苯基、邻-、间-或对-乙基苯基、邻-、间-或对-丙基苯基、邻-、间-或对-异丙基苯基、邻-、间-或对-叔丁基苯基, 邻-、间-或对-三氟甲基苯基, 邻-、间-或对-羟基苯基, 邻-、间-或对-硝基苯基, 邻-、间-或对-三氟甲氧基苯基, 邻-、间-或对-氟苯基, 邻-、间-或对-甲氧基苯基, 邻-、间-或对-乙氧基苯基, 邻-、间-或对-氟苯基, 邻-、间-或对-溴苯基, 邻-、间-或对-氯苯基, 邻-、间-或对-二氟甲氧基苯基, 邻-、间-或对-氟甲氧基苯基, 进而较好是 2,3-、2,4-、2,5-、2,6-、3,4-或 3,5-二氟苯基, 2,3-、2,4-、2,5-、2,6-、3,4-或 3,5-二氯苯基、2,3-、2,4-、2,5-、2,6-、3,4-或 3,5-二溴苯基, 2-氯-3-甲基、2-氯-4-甲基、2-氯-5-甲基、2-氯-6-甲基、2-甲基-3-氯-、2-甲基-4-氯-、2-甲基-5-氯-、2-甲基-6-氯-、3-氯-4-甲基、3-氯-5-甲基-或 3-甲基-4-氯苯基, 2-溴-3-甲基、2-溴-4-甲基-、2-溴-5-甲基-、2-溴-6-甲基-、2-甲基-3-溴-、2-甲基-4-溴-、2-甲基-5-溴-、2-甲基-6-溴-、3-溴-4-甲基、3-溴-5-甲基-或 3-甲基-4-溴苯基, 2,4-或 2,5-二硝基苯基, 2,5-或 3,4-二甲氧基苯基, 2-硝基-4-氟苯基, 2,3,4-、2,3,5-、2,3,6-、2,4,6-或 3,4,5-三氟苯基, 2,4,6-三叔丁基苯基, 进而较好是 2-硝基-4-三氟甲基苯基, 3,5-二(三氟甲基)苯基, 2,5-二甲基苯基, 2-羟基-3,5-二氯苯基, 2-氟-5-或 4-氟-3-三氟甲基苯基, 4-氟-2-或 4-氟-3-三氟甲基-、2-氟-4-或 2-氟-5-三氟甲基苯基, 4-溴-2-或 4-溴-3-三氟甲基苯基, 对碘苯基, 2-硝基-4-甲氧基苯基, 2,5-二甲氧基-4-硝基苯基, 2-甲基-5-硝基苯基, 2,4-二甲基-3-硝基苯基, 4-氟-3-氟苯基, 4-氟-3,5-二甲基苯基, 2-氟-4-溴苯基, 2,5-二氟-4-溴苯基, 2,4-二氯-5-甲基苯基, 3-溴-6-甲氧基苯基, 3-氯-6-甲氧基苯基, 2-甲氧基-5-甲基苯基或 2,4,6-三异丙基苯基。

30 R^1 也可以是 Het^1 。

Het^1 较好是 2-或 3-呋喃基, 2-或 3-噻吩基, 1-、2-或 3-吡咯基, 1-、2-、4-或 5-咪唑基, 1-、3-、4-或 5-吡唑基,

- 2-、4-或5-噁唑基, 3-、4-或5-异噁唑基, 2-、4-或5-噻唑基, 3-、4-或5-异噻唑基, 2-、3-或4-吡啶基, 2-、4-、5-或6-嘧啶基, 进而较好是1, 2, 3-三唑-1-、-4-或-5-基, 1, 2, 4-三唑-1-、-3-或-5-基, 1-或5-四唑基, 1, 2, 3-噁二唑-4-或-5-基, 1, 2, 4-噁二唑-3-或-5-基, 1, 3, 4-噻二唑-2-或-5-基, 1, 2, 4-噻二唑-3-或-5-基, 1, 2, 3-噻二唑-4-或-5-基, 2-、3-、4-、5-或6-2H-硫代吡喃基, 2-、3-或4H-硫代吡喃基, 3-或4-哒嗪基, 吡嗪基, 2-、3-、4-、5-、6-或7-苯并呋喃基, 2-、3-、4-、5-、6-或7-苯并噻吩基, 1-、2-、3-、4-、5-、6-或7-吲哚基, 1-、2-、4-或5-苯并咪唑基, 1-、3-、4-、5-、6-或7-苯并吡唑基, 2-、4-、5-、6-或7-苯并噁唑基, 3-、4-、5-、6-或7-苯并异噁唑基, 2-、4-、5-、6-或7-苯并噻唑基, 2-、4-、5-、6-或7-苯并异噻唑基, 4-、5-、6-或7-苯并-2, 1, 3-噁二唑基, 2-、3-、4-、5-、6-、7-或8-喹啉基, 1-、3-、4-、5-、6-、7-或8-异喹啉基, 3-、4-、5-、6-、7-或8-噌啉基, 2-、4-、5-、6-、7-或8-喹唑啉基。

R^1 特别好的是苯基、对氯苯基、对氟苯基、噻吩-2-基、5-氯噻吩-2-基、2, 5-二氯噻吩-3-基和2-或3-呋喃基。

- 20 R^4 、 R^5 在每一种情况下都是彼此独立的, 且较好是H、Hal、有1~6个C原子的烷基、有1~6个C原子的烷氧基或羟基, 进而是氰基或酰基。

R^4 较好是H、Hal、A、OA、OH、CN或酰基。 R^5 较好是H。

- 25 式I的较好化合物是那些在吲哚环的4-、5-、6-或7-位上有 $R^1-CH_2-CH_2-$ 哌嗪羰基基团取代者。

因此, 本发明尤其涉及那些其中所提到的基团中至少一个有以上所指出的较好含义之一者。一些较好的化合物群可以用以下式Ia~Ii表示, 这些对应于式I且其中未予以更详细指定的基团有式I中所指出的含义, 但其中

- 30 在Ia中, R^1 是苯基;
在Ib中, R^1 是无取代或有Hal一取代的苯基;
在Ic中, R^1 是有Hal一取代的苯基, 或Het¹;

在 Id 中, R^1 是无取代或有 Hal 一取代的苯基, 或 Het^1 ;

在 Ie 中, R^1 是无取代或有 Hal 一取代的苯基, 或 Het^1 ;

Het^1 是一种不饱和杂环环系, 该环系是无取代或者有 Hal 或 A-取代或二取代的, 且含有一个或两个相同或不同的杂原子例如氮、氧和硫;

在 If 中, R^1 是无取代或有 Hal 一取代的苯基, 或 Het^1 ;

R^4 和 R^5 在每一种情况下都彼此独立地是 H、Hal 或 A;

Het^1 是一种不饱和杂环环系, 该环系是无取代或者有 Hal 或 A-取代或二取代的, 且含有一个或两个相同或不同的杂原子例如氮、氧和硫;

在 Ig 中, R^1 是无取代或有 Hal 一取代的苯基, 或 Het^1 ;

R^4 和 R^5 在每一种情况下都彼此独立地是 H、Hal 或 A;

R^4 和 R^5 合在一起也可以是有 3~5 个 C 原子的亚烷基;

Het^1 是无取代或者有 Hal 或 A-取代或二取代的噻吩基或呋喃基;

在 Ih 中, R^1 是无取代或有 Hal 一取代的苯基, 或 Het^1 ;

R^4 是 H、Hal、CN、酰基或 A;

R^5 是 H;

R^4 和 R^5 合在一起也可以是有 3~5 个 C 原子的亚烷基;

Het^1 是无取代或者有 Hal 或 A-取代或二取代的噻吩基或呋喃基;

在 Ii 中, R^1 是无取代或有 Hal 一取代的苯基或萘基, 或 Het^1 ;

R^4 是 H、Hal、CN、酰基、A 或 $CONH_2$;

R^4 和 R^5 合在一起也可以是有 3~5 个 C 原子的亚烷基;

Het^1 是无取代或者有 Hal 或 A-取代或二取代的噻吩基或呋喃基;

且其中吡啶环也可以用一个靛红单元代替。

式 I 的化合物以及其制备用起始物质是用本身已知的、例如文献上所描述的方法 (例如参阅标准著作, 如 Houben - Weyl, Methoden der Organischen Chemie [有机化学方法], Georg Thieme Verlag, Stuttgart; 有机反应, John Wiley & Sons, Inc., New York), 即在诸如已知的而且适用于所提到的反应的反应条件下制备的。在这种情况下, 也可以利用本身已知的但在此没有更详细地提到的变种。

如果希望, 所主张的工艺起始物质也可以以如下方式原位生成: 它们没有从反应混合物中分离出来, 而是立即进一步反应以给出式 I

的化合物。另一方面，也可以分步进行该反应。

在式 II 和 V 的化合物中，基团 L 较好是 Cl 或 Br；然而，它也可以是 I、OH，要不然较好是一种反应性官能改性的 OH 基团，尤其有 1~6 个 C 原子的烷磺酰氧基（例如甲磺酰氧基）或有 6~10 个 C 原子的芳磺酰氧基（例如苯磺酰氧基、对甲苯磺酰氧基、1-或 2-萘磺酰氧基），要不然是三氯甲氧基，烷氧基例如甲氧基，乙氧基、丙氧基或丁氧基，进而也可以是苯氧基。

式 I 的化合物较好能通过使式 II 化合物与式 III 化合物反应来得到。通常，式 II 和 III 的起始物质是已知的；式 II 和 III 的未知化合物以类似于已知化合物的方式就能容易地制备。

化合物 II 和 III 的反应按照诸如从胺的烷基化或酰化的文献得知的方法进行。然而，也可以在一种惰性溶剂的存在下使这些化合物反应。适用的溶剂是诸如烃类，例如苯、甲苯、二甲苯；酮类，例如丙酮、丁酮；醇类，例如甲醇、乙醇、异丙醇、正丁醇；醚类，例如四氢呋喃（THF）或二噁烷；酰胺类，例如二甲基甲酰胺（DMF）或 N-甲基吡咯烷酮；腈类，例如乙腈，且适当时，也可以是这些溶剂彼此的混合物或与水的混合物。添加一种酸结合剂，例如一种碱金属或碱土金属氢氧化物、碳酸盐或碳酸氢盐，或者碱金属或碱土金属、较好是钾、钠或钙的另一种弱酸盐，或者添加一种有机碱例如三乙胺、二甲基苯胺、吡啶或喹啉，或者添加过量的式 II 的哌嗪衍生物，会是有利的。因所使用的条件而异，反应时间在少数几分钟与 14 天之间；反应温度在约 0 与 150℃之间、通常在 20 与 130℃之间。

此外，式 I 化合物还可以通过使式 IV 的胺与一种包含基团 R¹ 的式 V 成分反应来制备。

通常，各自的成分是已知的，或者可以通过业已描述过的已知工艺制备。

所得到的式 I 的一种碱可以用一种酸转化成相关的酸加成盐。就这个反应而言，适用的酸是那些能产生生理上可接受的盐者。因此，可以使用无机盐，例如硫酸、氢卤酸如盐酸或氢溴酸、磷酸如正磷酸、硝酸、氨基磺酸，进而是有机酸，具体的是脂肪族的、脂环族的、芳脂族的、芳香族的或杂环的一元或多元羧酸、磺酸或硫酸，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、柠檬酸、葡萄糖酸、抗坏血酸、烟酸、异烟酸、甲或乙磺酸、乙二磺酸、2-羟基乙磺酸、苯磺酸、对甲苯磺酸、萘-一和二磺酸、和月桂硫酸酯酸。

- 5 式 I 的游离碱，如果希望，可以通过用强碱例如用氢氧化钠或钾处理，或当该分子中没有进一步的酸性基团存在时用碳酸钠或钾处理，而从其盐中游离出来。在那些式 I 化合物有游离酸基团的情况下，同样可以通过用碱处理来实现盐生成。适用的碱是碱金属氢氧化物、碱土金属氢氧化物、或者呈伯胺、仲胺或叔胺形式的有机碱。

- 10 本发明进一步涉及有 5-HT_{2A} 受体拮抗作用的按照本发明的药剂，该药剂可用于治疗精神病、精神分裂症、抑郁症、神经病学障碍、记忆障碍、帕金森病、肌萎缩型侧索硬化、阿尔茨海默病、亨廷顿病、饮食异常例如贪食、神经性厌食、经前期综合征和/或正面影响强迫行为（强迫观念与行为障碍，OCD）。

- 15 本发明也涉及一种医药制剂，包含按照本发明的至少一种药剂，适当时也包含载体和/或赋形剂，适当时还包含其它有效化合物。

在这种情况下，让这些药剂与至少一种固体、液体和/或半液体载体或赋形剂一起，并在适当时与一种或多种进一步有效化合物组合，配成一种适用剂型。

- 20 本发明进而涉及按照本发明的化合物和/或其生理上可接受的盐和溶剂合物用于有 5-HT_{2A} 受体拮抗作用的药剂生产的用途。

- 本发明也涉及按照本发明的化合物和/或其生理上可接受的盐和溶剂合物用于有 5-HT_{2A} 受体拮抗作用的药剂生产的用途，该药剂可用于治疗精神病、精神分裂症、抑郁症、神经病学障碍、记忆障碍、帕金森病、肌萎缩型侧索硬化、阿尔茨海默病、亨廷顿病、饮食异常例如贪食、神经性厌食、经前期综合征和/或正面影响强迫行为（强迫观念与行为障碍，OCD）。
- 25

- 医药制剂可以作为药剂用于人类和兽医医学。适用的载体物质是适用于经肠（例如经口）或非经肠给药或局部施用而且不与该新型化合物反应的有机或无机物质，例如水、植物油、二醇类、聚乙二醇、明胶、碳水化合物如乳糖或淀粉、硬脂酸镁、滑石或矿脂（凡士林）。具体地说，片剂、包衣片剂、胶囊剂、糖浆剂、悬浮液剂、滴剂或栓
- 30

剂用于经肠给药，溶液剂、较好油基或水基溶液剂、进而悬浮液剂、乳液剂或植入物用于非经肠给药，而软膏剂、霜剂或散剂用于局部施用。这些新型化合物也可以进行冻干，用所得到的冻干物用于诸如注射制剂生产。

- 5 所指出的制剂可以进行灭菌，和/或可以含有赋形剂例如润滑剂、防腐剂、稳定剂和/或润湿剂、乳化剂、渗透压影响用盐、缓冲剂物质、着色剂、矫味矫臭剂和/或芳化剂。如果愿意，它们也可以含有一种或多种进一步有效化合物，例如一种或多种维生素。

在这种情况下，按照本发明的物质通常是以类似于已知制剂的方式、
10 较好以每剂量单元约 0.1 ~ 500mg 之间、尤其 5 ~ 300mg 之间的剂量给药的。日剂量较好在约 0.01 ~ 250mg/kg、尤其 0.02 ~ 100mg/kg 体重之间。

在这种情况下，按照本发明的物质通常较好是以每剂量单元约 1 ~ 500mg 之间、尤其 5 ~ 100mg 之间的剂量给药的。日剂量较好是约 0.02 ~ 10mg/kg 体重。然而，每一位意向患者的具体剂量取决于一切种类的因素，例如取决于所采用特定化合物的功效，取决于年龄、体重、总体健康状态、性别、取决于食谱，取决于给药的时间和途径，取决于排泄速率、医药组合以及该疗法所施用的特定病症的严重性。较好的是经口给药。

具体实施方式

- 20 以上和以下，所有温度都以℃表示。在以下实施例，“惯常后处理”系指：必要时脱除溶剂，必要时加水，必要时因最终产物的构成而异将混合物调整到 2 ~ 10 的 pH 并以乙酸乙酯或二氯甲烷萃取，将有机相分离出去，用硫酸钠干燥、过滤和浓缩，残留物用硅胶色谱法和/或结晶法精制。

25 实施例 A1

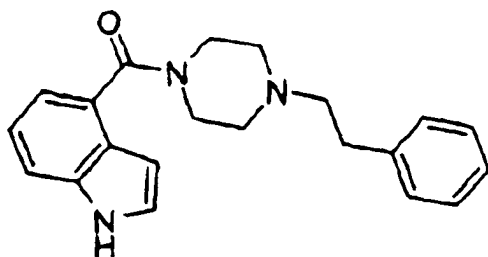
5-HT_{2A}受体悬浮液的制备：

- 大鼠前脑皮层用冰冷缓冲剂均化。均化物在 4℃以 50,000xg 离心 10 分钟。片状沉淀物重新悬浮在 2.5ml 冰冷 Tris 缓冲剂中。补充 10ml 另外的缓冲剂，像以上所述那样离心。然后，把片状沉淀物重新悬浮于缓冲剂中、稀释，给出一种含有 60mg 材料/ml 的均化物。将 0.1 ml
30 该悬浮液、100μl 5nM [³H]酮色林溶液、100μl 试验化合物溶液（浓度范围为 10⁻⁵ ~ 10⁻¹⁰mol/升）添加到培养管中，补加 1ml 缓冲剂。这

些培养管在 37℃ 培养 15 分钟。将这些培养管浸入冰浴中使该培养终止之后，冷却的悬浮液用玻璃过滤器真空过滤。过滤器用 5ml 冷缓冲剂洗涤 3 次，然后转移到闪烁管中。该过滤器在 8ml Triton X 闪烁器流体中用液体闪烁能谱法分析。

5 实施例 1

2.0g 4-羧基吲哚和 8.1g 碘化 2-氯-1-甲基吡啶 在 60ml N-甲基吡咯烷酮 (NMP) 中的溶液用 2.36g 4-苄基哌嗪和 8.2g 乙基·二异丙胺 (EDIPA) 在 20ml NMP 中的溶液处理，随后在室温搅拌 3 小时。该混合物以惯常方式后处理，得到粗产品。此产品溶解在
10 丙酮中，用盐酸水溶液使该盐酸盐沉淀。干燥后，得到 4.59g (1H-吲哚-4-基) - (4-苄基哌嗪-1-基) 甲酮盐酸盐，m. p. 289.3°。



, m. p. 289.3°.

以类似方式得到下列化合物。

15 (1H-吲哚-4-基) - [4-(4-氟苄基)哌嗪-1-基] 甲酮盐酸盐，m. p. 250°;

(1H-吲哚-4-基) - [4-(噻吩-2-基乙基)哌嗪-1-基] 甲酮，

(1H-吲哚-4-基) - [4-(5-氟噻吩-2-基乙基)哌嗪-1-基] 甲酮，
20 - 基] 甲酮，

(1H-吲哚-4-基) - [4-(噻吩-3-基乙基)哌嗪-1-基] 甲酮，

(1H-吲哚-4-基) - [4-(2,5-二氟噻吩-3-基乙基)哌嗪-1-基] 甲酮盐酸盐，m. p. 166-168°;

25 (1H-吲哚-5-基) - [4-(4-氟苄基)哌嗪-1-基] 甲酮，

- (1H-吡啶-5-基) - [4-(噻吩-2-基乙基)哌嗪-1-基] 甲酮,
- (1H-吡啶-5-基) - [4-(5-氯噻吩-2-基乙基)哌嗪-1-基] 甲酮,
- 5 (1H-吡啶-5-基) - [4-(噻吩-3-基乙基)哌嗪-1-基] 甲酮,
- (1H-吡啶-5-基) - [4-(2,5-二氯噻吩-3-基乙基)哌嗪-1-基] 甲酮,
- (3-甲酰-1H-吡啶-5-基) - [4-(4-氯苯乙基)哌嗪-1-基] 甲酮盐酸盐, m. p. 240.9°;
- 10 (1H-吡啶-6-基) - [苯乙基哌嗪-1-基] 甲酮,
- (1H-吡啶-6-基) - [4-(4-氯苯乙基)哌嗪-1-基] 甲酮盐酸盐, m. p. 284.0 ~ 284.4°;
- (1H-吡啶-6-基) - [4-(噻吩-2-基乙基)哌嗪-1-基] 甲酮盐酸盐, m. p. 204.2 ~ 205.7°;
- 15 (1H-吡啶-6-基) - [4-(5-氯噻吩-2-基乙基)哌嗪-1-基] 甲酮盐酸盐, m. p. 251.0 ~ 252.5°;
- (1H-吡啶-6-基) - [4-(噻吩-3-基乙基)哌嗪-1-基] 甲酮,
- 20 (1H-吡啶-6-基) - [4-(2,5-二氯噻吩-3-基乙基)哌嗪-1-基] 甲酮盐酸盐, m. p. 240 ~ 241°;
- (3-甲酰-1H-吡啶-6-基) - [4-(4-氯苯乙基)哌嗪-1-基] 甲酮,
- (3-氯基-1H-吡啶-6-基) - [4-(4-氯苯乙基)哌嗪-1-基] 甲酮盐酸盐, m. p. 280°;
- 25 (1H-吡啶-7-基) - (4-苯乙基哌嗪-1-基) 甲酮盐酸盐, m. p. 221°;
- (1H-吡啶-7-基) - [4-(4-氯苯乙基)哌嗪-1-基] 甲酮盐酸盐, m. p. 274°;
- 30 (1H-吡啶-7-基) - [4-(噻吩-2-基乙基)哌嗪-1-基] 甲酮,
- (1H-吡啶-7-基) - [4-(5-氯噻吩-2-基乙基)哌嗪-1-

- 基] 甲酮盐酸盐, m. p. 251.0 ~ 252.5°;
(1H-吡啶-7-基) - [4-(噻吩-3-基乙基) 哌嗪-1-基]
甲酮,
(1H-吡啶-7-基) - [4-(2,5-二氯噻吩-3-基乙基) 哌
5 嗪-1-基] 甲酮,
(3-甲酰-1H-吡啶-7-基) - [4-(4-氟苯乙基) 哌嗪-1
-基] 甲酮盐酸盐, m. p. 287°;
(3-氟基-1H-吡啶-7-基) - [4-(4-氟苯乙基) 哌嗪-1
-基] 甲酮盐酸盐, m. p. >300°;
10 (2,3-二甲基-1H-吡啶-7-基) - (4-苯乙基哌嗪-1-基)
甲酮,
(2,3-二甲基-1H-吡啶-7-基) - [4-(4-氟苯乙基) 哌
嗪-1-基] 甲酮, m. p. 86.5 ~ 89°;
(2,3-二甲基-1H-吡啶-7-基) - [4-(噻吩-2-基乙基)
15 哌嗪-1-基] 甲酮,
(2,3-二甲基-1H-吡啶-7-基) - [4-(5-氯噻吩-2-
基乙基) 哌嗪-1-基] 甲酮,
(2,3-二甲基-1H-吡啶-7-基) - [4-(噻吩-3-基乙基)
哌嗪-1-基] 甲酮,
20 (2,3-二甲基-1H-吡啶-7-基) - [4-(2,5-二氯噻吩-
3-基乙基) 哌嗪-1-基] 甲酮,
(6,7,8,9-四氢-5H-吡啶-3-基) - (4-苯乙基哌嗪-1-
基) 甲酮盐酸盐, m. p. 235 ~ 237°;
(6,7,8,9-四氢-5H-吡啶-3-基) - [4-(4-氟苯乙基)
25 哌嗪-1-基] 甲酮,
(6,7,8,9-四氢-5H-吡啶-3-基) - [4-(噻吩-2-基乙
基) 哌嗪-1-基] 甲酮,
(6,7,8,9-四氢-5H-吡啶-3-基) - [4-(5-氯噻吩-2-
-基乙基) 哌嗪-1-基] 甲酮,
30 (6,7,8,9-四氢-5H-吡啶-3-基) - [4-(噻吩-3-基乙
基) 哌嗪-1-基] 甲酮,
(6,7,8,9-四氢-5H-吡啶-3-基) - [4-(2,5-二氯噻吩

- 3-基乙基)哌嗪-1-基]甲酮,
 (3-甲酰-1H-吡啶-6-基)-[4-(4-氟苯乙基)哌嗪-1-基]甲酮盐酸盐, m. p. 279.3°;
 (1H-吡啶-6-基)-[4-(5-噁嗪吩-2-基乙基)哌嗪-1-基]甲酮盐酸盐, m. p. 257.0~259.0°;
 (1H-吡啶-4-基)-[4-(5-噁嗪吩-2-基乙基)哌嗪-1-基]甲酮盐酸盐, m. p. 266~267°;
 (3-氟基-1H-吡啶-5-基)-[4-(4-氟苯乙基)哌嗪-1-基]甲酮盐酸盐, m. p. 210°;
 (3-氟基-1H-吡啶-7-基)-[4-(萘-2-基乙基)哌嗪-1-基]甲酮盐酸盐, m. p. 284.0~285.5°;
 (3-氟基-1H-吡啶-4-基)-[4-(4-氟苯乙基)哌嗪-1-基]甲酮盐酸盐, m. p. 284.0~285.5°;
 (3-氟基-1H-吡啶-4-基)-[4-(2-氟苯乙基)哌嗪-1-基]甲酮盐酸盐, m. p. 213~215.5°;
 (3-氟基-1H-吡啶-7-基)-[4-(2-氟苯乙基)哌嗪-1-基]甲酮盐酸盐, m. p. 212.5~214°;
 (3-氨基羰基-1-吡啶-7-基)-[4-(4-氟苯乙基)哌嗪-1-基]甲酮盐酸盐, m. p. 280~281°;
 (3-氟基-1H-吡啶-7-基)-[4-(4-氟苯乙基)哌嗪-1-基]甲酮甲磺酸盐, m. p. 212.5~214°;
 (3-氟基-1H-吡啶-7-基)-[4-(5-噁嗪吩-2-基乙基)哌嗪-1-基]甲酮盐酸盐, m. p. 301.5~303.0°;
 (3-氟基-1H-吡啶-7-基)-(4-苯乙基哌嗪-1-基)甲酮甲磺酸盐, m. p. 294.7~297°;
 (3-氟基-1H-吡啶-7-基)-[4-(2,4-二氟苯乙基)哌嗪-1-基]甲酮盐酸盐, m. p. 295.6~297.0°;
 7-{4-[2-(4-氟苯基)乙基]哌嗪-1-基羰基}-1H-吡啶-2,3-二酮。
 以下实施例涉及医药制剂:
 实施例 A: 注射剂药瓶
 100g 式 I 的一种有效化合物和 5g 磷酸氢二钠在 3 升双蒸馏水中的

溶液用 2N 盐酸调整到 pH 6.5, 灭菌过滤, 灌装到注射剂药瓶中, 冻干和无菌密封。每个注射剂药瓶含有 5mg 活性化合物。

实施例 B: 栓剂

20g 式 I 的一种有效化合物与 100g 大豆卵磷脂和 1400g 可可脂的混合物熔融、倾入模型中、使之冷却。每个栓剂含有 20mg 有效化合物。

实施例 C: 溶液剂

从 1g 式 I 的一种有效化合物、9.38g $\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ 、28.48g $\text{Na}_2\text{HPO}_2 \cdot 12\text{H}_2\text{O}$ 和 0.1g 氯化苯甲烃铵和 940ml 双蒸馏水配制一种溶液。将其调整到 pH 6.8, 补加到 1 升, 用照射法灭菌。这种溶液可以以眼滴剂形式使用。

实施例 D: 软膏剂

在无菌条件下, 使 500mg 式 I 的一种有效化合物与 99.5g 凡士林混合。

实施例 E: 片剂

1kg 式 I 的有效化合物、4kg 乳糖、1.2kg 马铃薯淀粉、0.2kg 滑石和 0.1 kg 硬脂酸镁的混合物以惯常方式压缩, 给出每片含有 10mg 有效化合物的片剂。

实施例 F: 包衣片剂

以类似于实施例 E 的方式压制片剂, 然后以惯常方式涂布一种由蔗糖、马铃薯淀粉、滑石、黄蓍胶和着色剂组成的包衣剂。

实施例 G: 胶囊剂

2kg 式 I 的有效化合物以惯常方式灌装到硬明胶胶囊中, 使得每个胶囊含有 20mg 该有效化合物。

实施例 H: 安瓿剂

1kg 式 I 的有效化合物在 60 升双蒸馏水中的溶液灌装到安瓿中、在无菌条件下冻干、进行无菌密封。每个安瓿含有 10mg 有效化合物。