[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[12] 发明专利说明书

[21] ZL 专利号 99807014.9

[51] Int. Cl[7]
C07D403/12
A61K 31/40
//(C07D403/12 209:00
209:00)(C07D403/12
235:00 209:00)

[45] 授权公告日 2004 年 1 月 21 日

[11] 授权公告号 CN 1135228C

[22] 申请日 1999.4.7 [21] 申请号 99807014.9
[30] 优先权
[32] 1998.4.8 [33] US [31] 09/057,159
[86] 国际申请 PCT/US99/07658 1999.4.7
[87] 国际公布 WO99/51591 英 1999.10.14
[85] 进入国家阶段日期 2000.12.4
[71] 专利权人 惠氏公司
地址 美国新泽西州
[72] 发明人 R·E·穆肖 J·A·内尔森
审查员 王勤耕

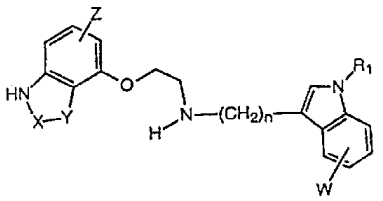
[74] 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司
代理人 谭明胜

权利要求书 3 页 说明书 23 页

[54] 发明名称 用于治疗抑郁症的 N-芳氧基乙基-吲哚基-烷基胺

[57] 摘要

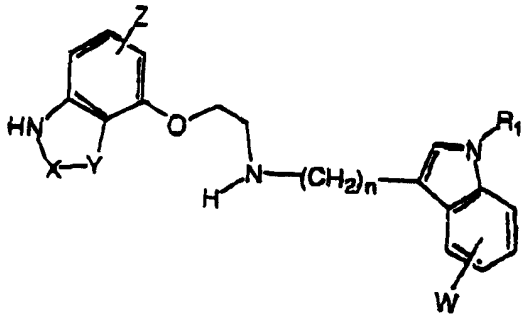
提供有效用于治疗受 5-羟色胺影响的神经系统紊乱的、具有式(I)的化合物或其药学上可接受的盐，其中：R_1是氢、低级烷基、苯基或取代的苯基；X 和 Y 一起形成内酰胺、咪唑、咪唑啉酮或硫代咪唑啉酮环；Z 是氢、卤素或低级烷氧基；W 是氢、卤素、低级烷氧基、低级烷基、氰基或三氟甲基；n=25。



(I)

ISSN1008-4274

1.下式化合物或其药学上可接受的盐:



其中:

R_1是氢或 1-6 个碳原子的低级烷基;

X 和 Y 一起是-N=CH-、-CH-C(=O)-、NH-C(=O)或 NH-C(=S);

Z 是卤素或氢;

W 是卤素或氢; 和 n = 2-3。

2. 权利要求 1 的化合物或其药学上可接受的盐, 其中:

R_1是氢;

X 和 Y 一起是-N=CH-、-CH-C(=O)-、NH-C(=O)或 NH-C(=S);

Z 是卤素或氢;

W 是卤素或氢; 和

n = 2-3。

3. 权利要求 1 的化合物, 为[2-(3H-苯并咪唑-4-基氧基)-乙基]-[3-(1H-吲哚-3-基)-丙基]-胺。

4. 权利要求 1 的化合物, 为 4-{2-[3-(1H-吲哚-3-基)-丙基氨基]-乙氧基}-1,3-二氢苯并咪唑-2-酮。

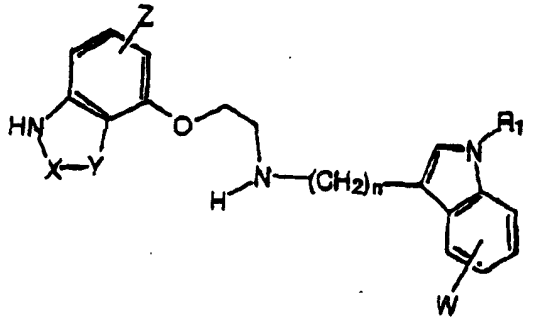
5. 权利要求 1 的化合物, 为 4-{2-[3-(1H-吲哚-3-基)-丙基氨基]-乙氧基}-1,3-二氢苯并咪唑-2-硫酮。

6. 权利要求 1 的化合物, 为[2-(3H-苯并咪唑-4-基氧基)-乙基]-[3-(5-氟代-1H-吲哚-3-基)-丙基]-胺。

7. 权利要求 1 的化合物，为[2-(6-氯代-1H-苯并咪唑-4-基氧基)-乙基]-[3-(5-氟代-1H-吲哚-3-基)-丙基]-胺。

8. 权利要求 1 的化合物，为 7-氟代-4-{2-[3-(1H-吲哚-3-基)-丙基氨基]-乙氧基}-1,3-二氢-吲哚-2-酮。

9. 含有下式化合物或其药学上可接受的盐的药用组合物:



其中:

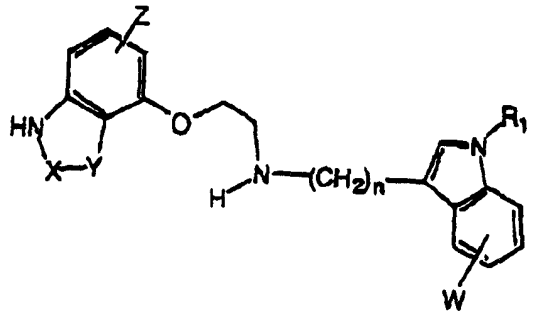
R_1 是氢或 1-6 个碳原子的低级烷基;

X 和 Y 一起是-N=CH-、-CH-C(=O)-、NH-C(=O)或 NH-C(=S);

Z 是卤素或氢;

W 是卤素或氢; 和 n = 2-3。

10. 下式化合物或其药学上可接受的盐在制备用于缓解需要治疗的患者的抑郁症的药物中的用途:



其中:

R_1 是氢或 1-6 个碳原子的低级烷基;

X 和 Y 一起是-N=CH-、-CH-C(=O)-、NH-C(=O)或 NH-C(=S);

Z 是卤素或氢;

W 是卤素或氢; 和 n = 2-3。

用于治疗抑郁症的 N-芳氧基乙基-吲哚基-烷基胺

技术领域

本发明涉及用于治疗由于受 5-羟色胺影响的神经系统紊乱导致的疾病例如抑郁症和焦虑症的化合物。更准确地说，本发明涉及可用于治疗上述疾病的各种 N-芳氧基乙基-吲哚基-烷基胺。

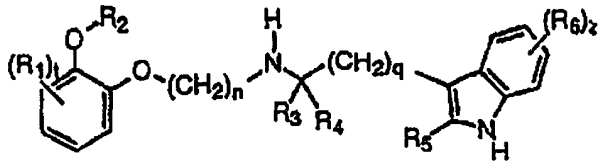
背景技术

增强 5-羟色胺(5-HT)传递的药用化合物可用于治疗许多精神疾病，包括抑郁症和焦虑症。第一代非选择性影响 5-羟色胺的药物通过多种生理功能起作用，这使得该药具有许多不希望有的付作用，例如视物模糊、口干和镇静作用。最近介绍的化合物即选择性 5-羟色胺再摄入抑制剂(SSRIs)，主要通过抑制在突触处释放的 5-HT 借助突触前的 5-羟色胺转运载体从突触间隙主动去除而起作用。由于 SSRIs 在充分发挥疗效前需要几个星期，该 5-HT 阻断机制不能完全说明它们的治疗活性。据推测，在观察到完全的抗抑郁疗效前有两周的诱导期，是由于涉及抑制发放 5-HT 神经元活性的 5-HT1A 自身受体，导致疗效的减弱。研究表明给予 SSRI 几周后，5-HT 自身受体的脱敏作用使得在大多数病人中产生了完全的抗抑郁疗效。因此，确信通过使用有可能增强和加速临床抗抑郁应答的 5HT1A 拮抗剂可消除该不良反应。Artigas 等, Trends; Neurosci., 19:378-383 (1996)的近期研究认为，在单一分子实体中 5-HT1A 活性和抑制 5-HT 摄取的组合可达到更强和起效更快的抗抑郁效果。

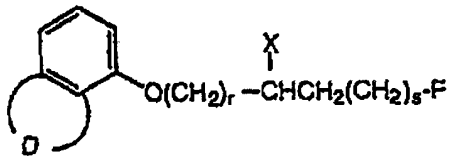
例如，美国专利第 3,371,098 号公开了用作镇静剂、抗惊厥药和止痛药的仲和叔吲哚基乙胺。

美国专利第 5,436,264 号公开了作为 α-1-肾上腺素能受体拮抗剂

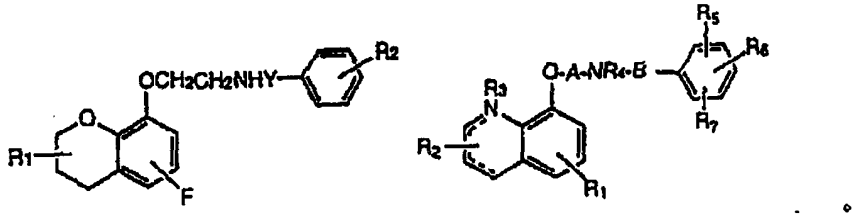
的用于治疗心血管疾病的下式N-芳氧基烷基色胺样化合物:



欧洲专利0722941 A2公开了用于治疗抑郁症和其它使用5-羟色胺摄入抑制剂的疾病的下式的一系列杂-氧烷胺化合物的制备方法:



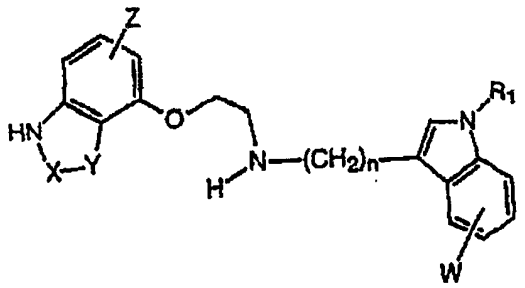
日本专利第 05255302 号和第 09040648 号公开了以下化合物,它们可用于治疗与中枢神经系统有关的疾病如焦虑症和抑郁症:



发明内容

本发明涉及新的一类具有主要对5-HTIA自身受体起作用和与5-HT转运蛋白一起起作用的分子。因此,这类分子有可能用于抑郁症以及其它5-羧色胺紊乱的治疗。

本发明化合物是由式I表示的N-芳氧基乙基-吲哚基-烷基胺或其药学上可接受的盐:



I

其中:

R_1是氢、低级烷基、苯基或取代的苯基;

X和Y一起形成内酰胺、咪唑、咪唑啉酮或硫代咪唑啉酮环;

Z是氢、卤素或低级烷氧基;

W是氢、卤素、低级烷氧基、低级烷基、氰基或三氟甲基;

和n=2-5。

本发明优选的化合物是那些式I代表的化合物或其药学上可接受的盐,其中:

R_1是氢或1-6个碳原子的低级烷基;

X和Y一起是-N=CH-、-CH-C(=O)-、NH-C(=O)或NH-C(=S);

Z是卤素或氢;

W是卤素或氢;和

n=2-3。

本发明更优选的化合物是那些式I代表的化合物或其药学上可接受的盐,其中:

R_1是氢;

X和Y一起是-N=CH-、-CH-C(=O)-、NH-C(=O)或NH-C(=S);

Z是卤素或氢;

W是卤素或氢;和

n=2-3。

本发明更为优选的化合物选自下列化合物:

[2-(3H-苯并咪唑-4-基氧基)-乙基]-[3-(1H-吲哚-3-基)-丙基]-胺;

4-{2-[3-(1H-吲哚-3-基)-丙基氨基]-乙氧基}-1,3-二氢苯并咪唑-2-酮;

4-{2-[3-(1H-吲哚-3-基)-丙基氨基]-乙氧基}-1,3-二氢苯并咪唑-2-硫酮;

[2-(3H-苯并咪唑-4-基氧基)-乙基]-[3-(5-氟代-1H-吲哚-3-基)-丙

基]-胺;

[2-(6-氯代-1H-苯并咪唑-4-基氧基)-乙基]-[3-(5-氟代-1H-吲哚-3-基)-丙基]-胺;和

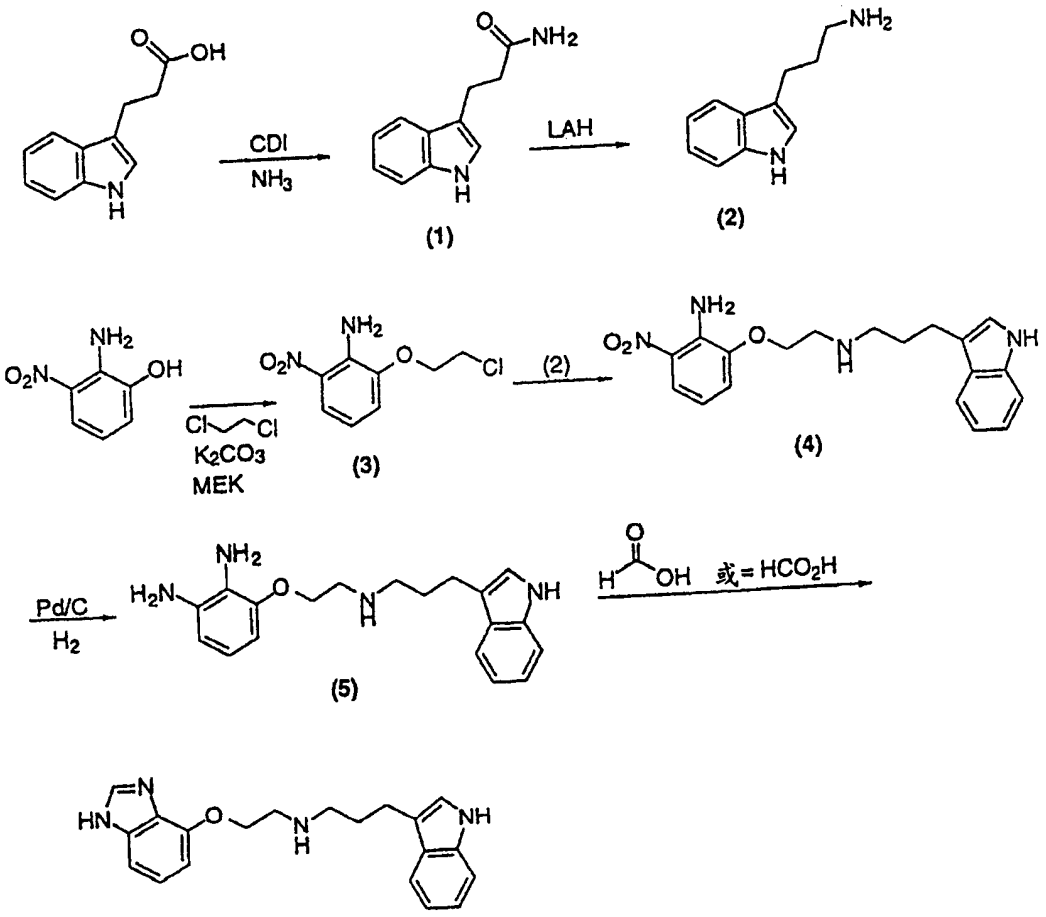
7-氟代-4-{2-[3-(1H-吲哚-3-基)-丙基氨基]-乙氧基}-1,3-二氢-吲哚-2-酮。

这里所用术语“低级烷基”和“低级烷氧基”意指包括含有1-6个碳原子的直链和支链碳链。术语“卤素”意指包括氟、氯、溴和碘。术语“取代苯基”可包括用卤素、低级烷基、低级烷氧基和氰基取代。

式1化合物也可有利地以其具有游离碱用途的药学上可接受的酸加成盐的形式使用。这类盐(可用本领域技术人员已知的方法制备)可用无机或有机酸，例如：富马酸、马来酸、苯甲酸、抗坏血酸、扑酸、琥珀酸、双亚甲基水杨酸、甲磺酸、乙烷二磺酸、乙酸、草酸、丙酸、酒石酸、水杨酸、柠檬酸、葡糖酸、乳酸、苹果酸、扁桃酸、肉桂酸、柠康酸、天冬氨酸、硬脂酸、棕榈酸、衣康酸、乙醇酸、对氨基苯甲酸、谷氨酸、苯磺酸、盐酸、氢溴酸、硫酸、环己基氨基磺酸、磷酸和硝酸形成。

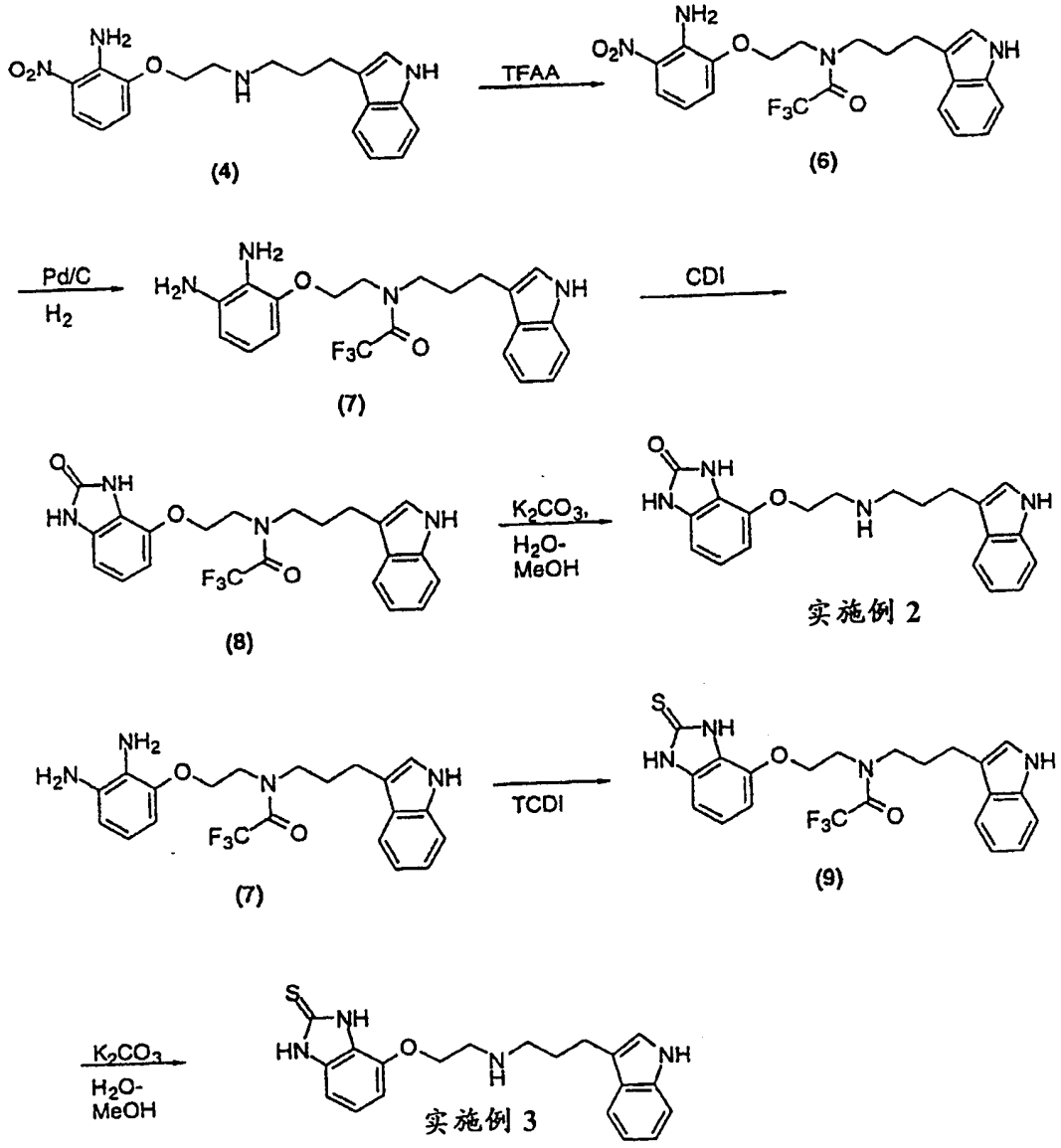
本发明化合物可通过本领域技术人员已知的任何合适的方法制备。然而，该化合物可有利地根据以下方案1-4中任何一个制备。在这些方案中,在下文中例示的中间体化合物在括弧中标出。方案1-4中每个产生的化合物参照以下合适的实施例来确定。因此，认为方案1-4中的每一个对式I类适用。

方案 1

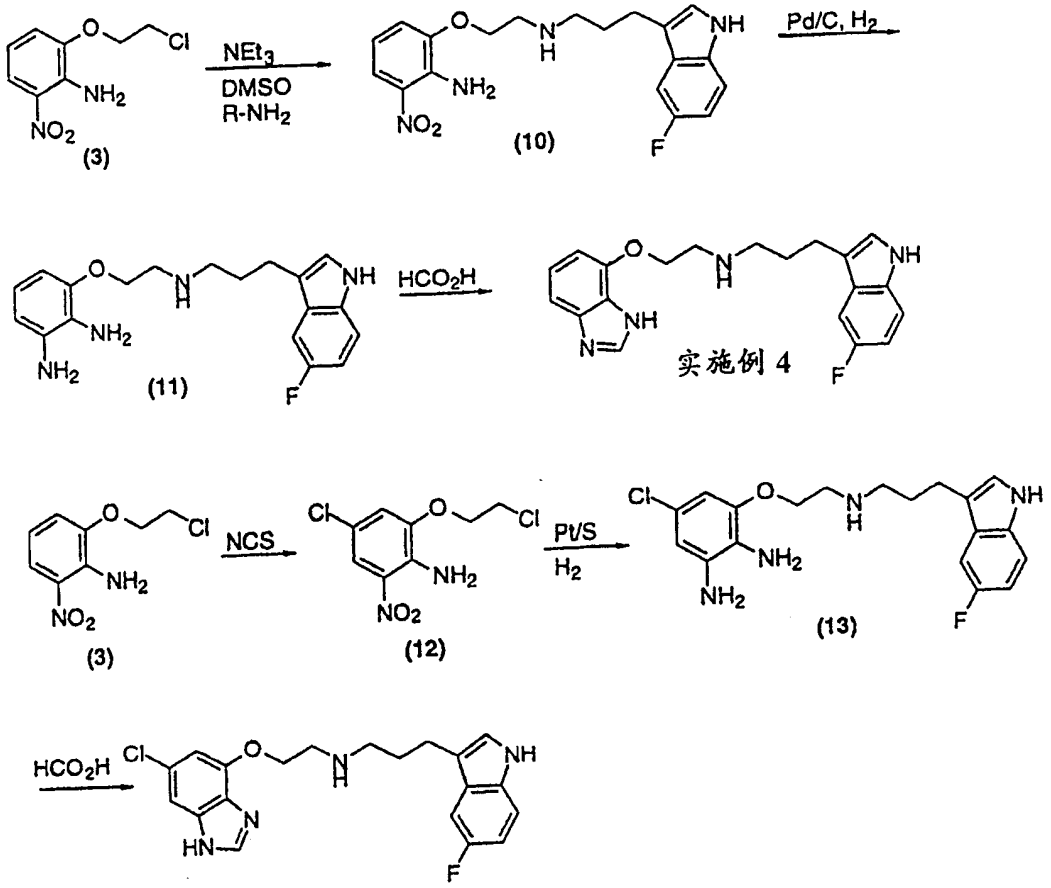


实施例 1

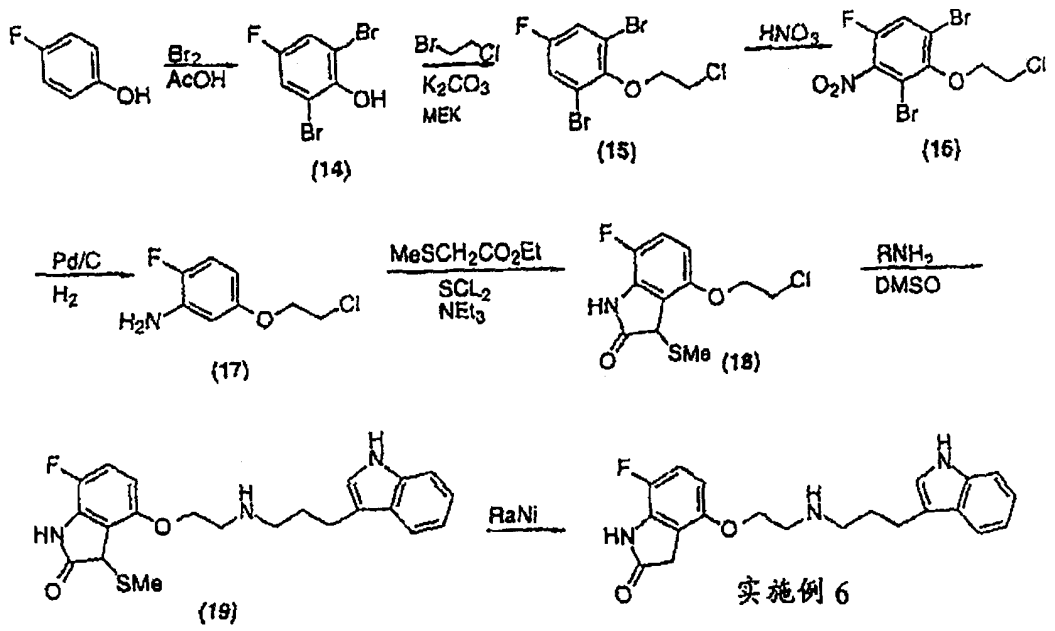
方案 2


NH2
O2N
O
N
H
NH
(4)
TFAA
F3C
O
(6)
Pd/C
H2
H2N
(7)
CDI
K2CO3,
H2O-
MeOH
实施例 2
(8)
TCDI
S
(9)
K2CO3
实施例 3

方案 3


NEt3
DMSO
R-NH2
Pd/C, H2
HCO2H
NCS
Pt/S
H2
HCO2H
(3)
(10)
(11)
(12)
(13)
实施例 4
实施例 5

方案 4



具体实施方式

现在，通过参照下列特定、非限制性的实施例说明本发明。

中间体 1

3-吲哚基-丙酰胺

将溶于无水四氢呋喃(150 ml)中的 3-吲哚丙酸(15 g, 79 mmol)和 1,1'-碳基二咪唑(16.7 g, 100 mmol)的溶液，在室温下搅拌 1.5 小时。然后，在室温下，将 NH_3 起泡通入溶液中 2.5 小时。真空下除去溶剂，残留物溶于乙酸乙酯(500 ml)中。用水(3 x 150 ml)洗涤有机溶液，经无水硫酸钠干燥，过滤，真空下除去溶剂。收集并真空下干燥得到 10.42 g (96 %)的白色固体: mp 124-125℃。MS EI m/e 188 (M^+)。

中间体 2

3-吲哚基-丙胺

向溶于无水四氢呋喃(150 ml)中的 3-吲哚基-丙酰胺(5 g, 24.7 mmol)的溶液中缓慢加入氢化锂铝(1.0 M 溶于四氢呋喃中的溶液，100 ml)。回流该反应混合物 3 小时，然后在 0℃下,顺序用水(4 ml)、

15%氢氧化钠(4 ml)和水(12 ml)使其猝灭。通过硅藻土过滤该混合物并在真空下浓缩。层析(10 %甲醇-二氯甲烷加氢氧化铵)得到 4.0 g (86 %)的产物，为白色固体: mp 58-60.5 ℃。 MS EI m/e 174(M^+)。

中间体 3

2-(2-氯代-乙氧基)-6-硝基-苯胺

将含有 2-氨基-3-硝基苯酚(32.0 g , 0.208 mol)、 1,2-二氯乙烷(260.0 g , 2.65 mol)、碳酸钾(35.0 g , 0.252 mol)和 2-丁酮(750 ml)的淤浆回流 24 小时。冷却该混合物，过滤并用乙酸乙酯洗涤该固体。将该滤液浓缩为油状残余物，将该残余物溶解于乙酸乙酯(500 ml)中。用 1N 的氢氧化钠(250 ml)、水(500 ml)和盐水(2 x 500 ml)洗涤有机层，然后经无水硫酸镁干燥。浓缩过滤的溶液并用己烷研磨残余物得到 37.8 g (84.6 %)的产物，为橙色的固体: mp 71-73 ℃; MS EI m/e 216 (M^+)。

$C_8H_9ClN_2O_3$ 的元素分析

计算值： C, 44.36; H, 4.19; N, 12.93

实测值： C, 44.45; H, 4.02; N, 12.97

中间体 4

2-{2-[3-(1H-吲哚-3-基)-丙基氨基]-乙氧基}-6-硝基-苯胺

将溶解于无水二甲亚砜(50 ml)中的含有 2-(2-氯代-乙氧基)-6-硝基-苯胺(4.1 g, 19 mmol)和 3-(1H-吲哚-3-基)-丙胺(7.1 g, 40.8 mmol)的溶液于 60 ℃加热 12 小时。加入乙酸乙酯(200 ml)并用饱和的碳酸氢钠(3 x 200 ml)和盐水(200 ml)洗涤该混合物。经无水硫酸镁干燥有机层，过滤并浓缩得到粗制产物。经层析(乙酸乙酯:己烷:2N 氨甲醇 = 25:25:1)纯化得到 4.6 g (68.9 %)的产物，为黄红色粘性油: MS EI m/e 354(M^+)。

$C_{19}H_{22}N_4O_3 . 0.4H_2O . 0.1C_4H_8O_2 . 0.05CH_2Cl_2$ 的元素分析

计算值： C, 62.35; H, 6.38; N, 14.95

实测值： C, 62.38; H, 6.30; N, 14.90

中间体 5

3-{2-[3-(1H-吲哚-3-基)-丙基氨基]-乙氧基}-苯-1,2-二胺

向溶于乙醇(40 ml)中的 2-{2-[3-(1H-吲哚-3-基)-丙基氨基]-乙氧基}-6-硝基-苯胺(1.9 g, 5.39 mmol)的溶液中,在氮气存在下加入 5 %披钯碳(0.5 g)。将得到的淤浆在 40 psi 压力下氢化 4 小时。过滤除去催化剂，蒸发出乙醇得到粗制产物。经层析(3-10 %溶于二氯甲烷中的 2N 氨甲醇)纯化得到 1.57 g (90.6 %)的产物，为棕色的油: ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1.79 (2H,q, J =7.2 Hz); 2.62 (2H, t, J =7.1 Hz); 2.71 (2H, t, J= 7.2Hz); 2.83 (2H, t, J = 5.2Hz); 4.09 (2H, br); 4.43 (2H, br); 6.19 (1H, t, J = 8.0Hz); 6.33 (1H, t, J = 7.9Hz); 6.94 (1H, t, J= 7.0Hz); 7.03 (1H, t, J = 7.2Hz), 7.08 (1H, d,J = 2.0Hz); 7.29 (2H, d,J=7.4 Hz); 7.31 (2H, d, J=7.4 Hz); 10.7 (1H, br)。

中间体 6

N-[2-(2-氨基-3-硝基-苯氧基)-乙基]-2,2,2-三氟代-N-[3-(1H-吲哚-3-基)-丙基]-乙酰胺

在 60 ℃下，向溶于二氯甲烷(60 ml)中的含有三乙胺(3.15ml , 22.6 mmol)和 2-{2-[3-(1H-吲哚-3-基)-丙基氨基]-乙氧基}-6-硝基-苯胺(4.0 g, 11.3 mmol)的溶液中缓慢加入三氟代乙酸酐(1.88 ml, 13.3 mmol)。将该混合物在室温下搅拌 2 小时。真空下除去溶剂，将残余物分配于乙酸乙酯(100 ml)和饱和的碳酸氢钠(100 ml)之间。分离有机层并用水(100 ml)和盐水(100 ml)洗涤，然后经无水硫酸镁干燥。浓缩得到粗制产物，随后经层析纯化，得到 3.5 g (69.1 %)的产物，为粘性、带红色的橙色油: MS EI m/e 450 (M^+)。

中间体 7

N-[2-(2,3-二氨基-苯氧基)-乙基]-2,2,2-三氟代-N-[3-(1H-吲哚-3-基)-丙基]-乙酰胺

向溶于乙醇(40 ml)中的含有 N-[2-(2-氨基-3-硝基-苯氧基)-乙基]-2,2,2-三氟代-N-[3-(1H-吲哚-3-基)-丙基]-乙酰胺(3.86 g, 8.57 mmol)的溶液中,在氮气存在下加入 10%披钯碳(1 g)。将该混合物在 40 psi 下氢化 6 小时。滤出催化剂，用乙醇洗涤，浓缩滤液得到粗制产物。经层析(40 %乙酸乙酯-己烷)纯化得到 2.8 g (78.8 %)的产物，为粘性棕色油: MS EI m/e 420 (M^+)。

中间体 8

2,2,2-三氟代-N-[3-(1H-吲哚-3-基)-丙基]-N-[2-(2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并咪唑-4-基氧基)-乙基]-乙酰胺

将在无水四氢呋喃(50 ml)中的 N-[2-(2,3-二氨基-苯氧基)-乙基]-2,2,2-三氟代-N-[3-(1H-吲哚-3-基)-丙基]-乙酰胺(0.5 g, 1.19 mmol)和二咪唑羰基(0.39 g, 2.38 mmol)的混合物在 23 ℃下搅拌 5 小时。将该反应混合物倒入水中并用乙酸乙酯(2 x 250 ml)萃取。用水(2 x 250 ml)和盐水(200 ml)洗涤有机层，经无水硫酸镁干燥。浓缩得到的产物得到粗制产物。经层析(60 %乙酸乙酯-己烷)纯化，随后从乙酸乙酯-己烷中结晶得到 0.44 g (82.9 %)的产物，为带黄色的固体: mp 180-181 ℃; MS EI m/e 446 (M^+)。

$C_{22}H_{21}F_3N_4O_3$ 的元素分析

计算值: C, 59.19; H, 4.74; N, 12.55

实测值: C,58.95; H, 4.82; N, 12.71

中间体 9

2,2,2-三氟代-N-[3-(1H-吲哚-3-基)-丙基]-N-[2-(2-硫代-2,3-二氢-1H-苯并咪唑-4-基氧基)-乙基]-乙酰胺

用以上中间体 8 描述的同样方法，利用二咪唑硫代碳基制备化合物，得到产物，为黄色固体: mp 120-121 ℃; MS (+) FAB m/e 463 $(M+1)^+$ $C_{22}H_{21}F_3N_4O_2S$. $0.33C_4H_{10}O$ 的元素分析

计算值: C, 57.40; H, 4.99; N, 11.50

实测值: C, 57.42; H, 4.93; N, 11.33

中间体 10

2-{2-[3-(5-氟代-1H-吲哚-3-基)-丙基氨基]-乙氧基}-6-硝基-苯胺

将溶于无水二甲亚砜(20 ml)中的 2-(2-氯代-乙氧基)-6-硝基-苯胺(0.5 g, 2.3 mmol)、3-(5-氟代-1H-3-基)-丙基胺(1.1g, 5.7mmol)和三乙胺(0.58 g, 5.7 mmol)的溶液，在 90 ℃下搅拌 12 小时。将该混合物倒入水(100 ml)中并用二氯甲烷(3 x 100 ml)萃取。用水(3 x 150 ml)洗涤有机层，经无水硫酸钠干燥并过滤，真空下除去溶剂。层析(5 %甲醇-二氯甲烷加氢氧化铵)得到 0.67 g (78 %)的产物，为黄色的油: MS (EI) 358 m/e (M^+)。

中间体 11

3-{2-[3-(5-氟代-1H-吲哚-3-基)-丙基氨基]-乙氧基}-苯-1,2-二胺

将溶于乙醇中的 2-{2-[3-(5-氟代-1H-吲哚-3-基)-丙基氨基]-乙氧基}-6-硝基-苯胺(0.65 g, 1.7 mmol)和 10 %披钯碳的混合物氢化 3 小时。滤出催化剂，真空下除去溶剂。层析(10 %甲醇-亚甲基)得到 0.49 g (82 %)的产物，为浅棕色的油: MS (EI) 358 m/e (M^+)。

中间体 12

2-(2-氯代-乙氧基)-4-氯代-6-硝基-苯胺

将 2-(2-氯代-乙氧基)-6-硝基-苯胺(30.0 g, 0.14 mol)、N-氯代琥珀酰亚胺和乙腈(1.3 L)的溶液回流 4 小时。将该混合物在真空下浓缩并用乙酸乙酯(500 ml)稀释残余物。用水(2 x 250 ml)和盐水(250 ml)洗涤有机层，经无水硫酸镁干燥并过滤。真空下除去溶剂得到有机固体残余物。由乙酸乙酯-己烷结晶得到 33.5 g (95.3 %)的产物，为橙色的固体: mp 109-110 ℃; MS (EI) 250/252/254 m/e (M^+)。

$C_8H_8Cl_2N_2O_3$ 的元素分析

计算值: C, 38.27; H, 3.21; N, 11.16

实测值: C, 38.15; H, 3.10; N, 10.96

中间体 13

3-{2-[3-(5-氟代-1H-吲哚-3-基)-丙基氨基]-乙氧基}-苯-5-氯代-1,2-二胺

将溶于乙醇中的 2-(2-氯代-乙氧基)-4-氯代-6-硝基-苯胺(0.65 g, 1.7 mmol)和 5 %披钯碳的混合物氢化 1 小时。滤出催化剂，真空下除去溶剂。层析(15 %甲醇-二氯甲烷加氢氧化铵)得到 0.59 g (80 %)的产物，为黄色的油: MS (EI) 376 m/e (M^+)。

中间体 14

2,6-二溴代-4-氟苯酚

向溶于乙酸(200 ml)中的 4-氟苯酚(25 g, 0.22 mol)的溶液中,在室温下缓慢滴加入溴(78 g, 0.49 mol)，同时机械搅拌。1 小时后，将反应混合物倒入冰水(1.5L)中，然后加入 100 ml 饱和的硫酸氢钠水溶液。过滤沉淀出的固体并干燥得到 51.8 g (86.0 %)白色的固体: mp 54-55 ℃; ^1H NMR ($CDCl_3$) δ 5.69 (1H, s, OH); 7.25 (2H, d, J =7.5 Hz); MS EI m/e 268/270/272(M^+)。

$C_6H_3Br_2FO$ 的元素分析

计算值: C, 26.70; H, 1.12

实测值: C, 26.64; H, 1.07

中间体 15

1-(2-氯代乙氧基)-2,6-二溴代-4-氟代苯

将 2,6-二溴代-4-氟代-苯酚(55 g, 0.20 mol)、碳酸钾(60 g, 0.43 mol)、1-溴代-2-氯代乙烷(32.5 g, 0.23 mol)和 2-丁酮(500 ml)的混合液，加热回流 2 小时，随后冷却至室温。过滤该固体，真空下除去溶剂得到一种油。将该油溶于乙醚(300 ml)中并用水洗涤，经无水硫酸镁干燥，活性炭处理，经硅胶过滤得到 65.9 g (97.2 %)的产物，为一种油: MS EI m/e 330/332/334/336 (M^+); ^1H NMR ($CDCl_3$) δ 3.89 (2H,t, J=6.1 Hz);4.23 (2H, t, J =6.1 Hz); 7.28 (2H, d, J =7.5 Hz)。

中间体 16

1-(2-氯代乙氧基)-2,6-二溴代-4-氟代-3-硝基苯

将用水浴维持在室温的、溶于浓硫酸(165 ml)中的 1-(2-氯代乙氧基)-2,6-二溴代-4-氟代苯(65.8g, 0.20 mmol)的溶液中，缓慢加入溶于硫酸中的硝酸溶液 (溶于 165 ml H_2SO_4 中的 10 ml HNO_3)。将该反应物在室温下搅拌 1 小时，然后倒入冰(1.5 L)中,用二氯甲烷(2 x 300 ml)萃取。并用碳酸氢钠水溶液(150 ml)洗涤合并的有机层，经无水硫酸镁干燥，过滤，真空下除去溶剂得到 73.3 g (97.1 %)的产物，为白色晶状固体: mp 56-57 ℃; MS EI m/e 375/377/379/381 ; ^1H NMR ($CDCl_3$) δ 3.91 (2H,t, J=5.9 Hz); 4.29 (2H, d, J =5.9 Hz); 7.54 (8.1 Hz)。

$C_8H_5Br_2ClFNO_3$ 的元素分析

计算值: C, 25.46; H, 1.34; N, 3.71

实测值: C, 25.46; H, 1.20; N, 3.51

中间体 17

1-(2-氯代乙氧基)-4-氟代-3-氨基苯

将溶于含有 7.3 g 10 %披钯碳的乙醇(1.1 L)中的 1-(2-氯代乙氧基)-2,6-二溴代-4-氟代-3-硝基苯(73.2g, 0.19 mol)的溶液，在 40 psi 压力下氢化 5 天。滤出催化剂并除去溶剂。将残余物溶于乙醚(300 ml)中，用饱和的碳酸钠水溶液(200 ml)洗涤。分离有机层并用水洗涤，经无水硫酸镁干燥并过滤。除去溶剂得到一种油，固化该油得到 32.5 g (90 %)的产物，为深色固体: mp 42-43 ℃; MS EI m/e 189/191(M^+); ^1H NMR ($CDCl_3$) δ 3.40-3.60 (2H, bs, NH_2), 3.77 (2H, d, J =6 Hz), 4.14 (2H,d,J=6 Hz), 6.19-6.23(1H, m), 6.36 (1H, dd, J=7.3 Hz), 6.88 (1H, dd, J=11.9 Hz)。

C_8H_9ClFNO 的元素分析

计算值: C, 50.68; H, 4.78; N, 7.39

实测值: C, 50.46; H, 4.66; N, 7.46

中间体 18

4-(2-氯代乙氧基)-7-氟代-3-硫代甲基-1,3-二氢-吲哚-2-酮

在-78 ℃下，向溶于无水二氯甲烷(200 ml)中的乙酸(甲硫基)乙酯(7.2g, 53.4 mmol)的溶液中加入硫酰氯(8.1 g, 59.7 mmol)。搅拌该混合物 20 分钟。将溶于二氯甲烷(100 ml)中的 1-(2-氯代乙氧基)-4-氟代-3-氨基苯(10.0 g, 52.8 mmol)和 Proton Sponge (13.9 g)的溶液搅拌 2 小时，随后加入三乙胺(6.5 g, 64.5 mmol)。将温度维持在-78 ℃并将该反应混合物搅拌 1 小时。加温至室温后，将该混合物倒入盐水(200 ml)中，经无水硫酸镁干燥，过滤，除去溶剂得到一种油。将乙酸(75ml)加入该油中并将该混合物放置 18 小时。真空下除去溶剂。将残余物分配于乙醚(400 ml)和 2.5N 的盐酸水溶液(150 ml)之间。分离有机层并经无水硫酸镁干燥，过滤，除去溶剂得到一种固体。用少量乙醚(30 ml)研磨该固体得到 8.8 g (60.5 %)的产物，为黄色固体: mp 140-141 ℃; MS

EI m/e 275/277(M^+); ^1H NMR ($CDCl_3$): δ 2.14 (3H, s), 3.79-3.87 (2H, m), 4.25-4.33 (2H, m), 4.35(1H, s), 6.51 (1H, dd, J=9.1, 3.3 Hz), 6.99 (1H, 表观 t, J=9.1 Hz), 8.09 (1H, s)。

$C_{11}H_{11}ClFNO_2S$ 的元素分析

计算值: C, 47.92; H, 4.02; N, 5.08

实测值: C, 47.67; H, 3.85; N, 4.85

中间体 19

7-氟代-3-硫代甲基-4-{2-[3-(1H-吲哚-3-基)-丙基-氨基]-乙基}-1,3-二氢-吲哚-2-酮

将溶于无水二甲亚砜(20 ml)中的 4-(2-氯代乙氧基)-7-氟代-3-硫代甲基-1,3-二氢-吲哚-2-酮(1.48 g, 5.4 mmol)和 3-(1H-吲哚-3-基)-丙胺(3.19 g, 18.3 mmol)中的溶液，在 90-105 ℃下搅拌 5 小时并在 115 ℃下再搅拌 3 小时。将该混合物倒入水(100 ml)中并用二氯甲烷(3 x 100 ml)萃取。用饱和的碳酸钠(3 x 40 ml)和水(3 x 100 ml)洗涤有机层。经无水硫酸钠干燥有机层并过滤，真空下除去溶剂。层析(5 %甲醇-二氯甲烷)得到 1.34 g (52 %)的产物，为棕色的油。

实施例 1

[2-(3H-苯并咪唑-4-基氧基)-乙基]-[3-(1H-吲哚-3-基)-丙基]-胺

将溶于 15 ml 甲酸(98 %)中的 3-{2-[3-(1H-吲哚-3-基)-丙基氨基]-乙氧基}-苯-1,2-二胺(0.75g , 2.3 mmol)中的溶液加热至 104 ℃ 6 小时。在 25 ℃下放置过夜，用真空蒸馏除去多余的甲酸。加入水(100 ml)和乙酸乙酯(100 ml)。分离乙酸乙酯层并用水(50 ml)再洗涤一次，用盐水(75 ml)洗涤一次，经无水硫酸镁干燥。浓缩溶剂得到 0.7 g 棕色固体产物。层析(2N 溶于甲醇:二氯甲烷=20:1.5 中的氨)纯化和从乙酸乙酯-乙醇中结晶得到 0.345 g (44.8 %)的产物，为白色固体: mp 121-124 ℃ 分解。

在乙醇中制备盐酸盐: mp 256-258 ℃分解。

$C_{20}H_{22}N_4O$. 2HCl . 0.25H_2O 的元素分析

计算值: C, 58.33; H, 6.00; N, 13.60

实测值: C, 58.25; H, 5.92; N, 13.38

实施例 2

4-{2-[3-(1H-吲哚-3-基)-丙基氨基]-乙氧基}-1,3-二氢苯并咪唑-2-酮

将溶于甲醇-四氢呋喃(10 ml, 1:1)和水(3 ml)中的碳酸钾(1.0 g, 7.4 mmol)和 2,2,2-三氟代-N-[3-(1H-吲哚-3-基)-丙基]-N-[2-(2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并咪唑-4-基氧基)-乙基]乙酰胺(0.41g , 0.92 mmol)的悬浮液加热至回流 3 小时。蒸发溶剂，将残余物溶解于乙酸乙酯(100 ml)中并用水(80 ml)洗涤。经无水硫酸镁干燥有机层，过滤并浓缩得到粗制产物。从乙酸乙酯-己烷中结晶得到 0.25 g (77.7 %)的产物，为黄色固体: mp 130 ℃; MS EI m/e 350(M^+)。

在乙酸乙酯中制备盐酸盐: mp 222.5-224 ℃。

$C_{20}H_{22}N_4O_2$. HCl 的元素分析

计算值: C, 60.55; H, 6.18; N, 13.85

实测值: C, 60.75; H, 6.08; N, 13.69

实施例 3

4-{2-[3-(1H-吲哚-3-基)-丙基氨基]-乙氧基}-1,3-二氢苯并咪唑-2-硫酮

以实施例 2 描述的方法，利用 2,2,2-三氟代-N-[3-(1H-吲哚-3-基)-丙基]-N-[2-(2-硫代-2,3-二氢-1H-苯并-咪唑-4-基氧基)-乙基]乙酰胺制备该化合物，得到一种白色固体产物。

在乙酸乙酯中制备盐酸盐: mp >260 ℃。

$C_{20}H_{22}N_4OS$. HCl . 0.25H_2O 的元素分析

计算值： C, 58.96; H, 5.81; N, 13.75

实测值： C, 58.94; H, 5.74; N, 13.51

实施例 4

[2-(3H-苯并咪唑-4-基氧基)-乙基]-[3-(5-氟代-1H-吲哚-3-基)-丙基]-胺

将溶于甲酸(30 ml)中 3-{2-[3-(5-氟代-1H-吲哚-3-基)-丙基氨基]-乙氧基}-苯-1,2-二胺(0.49g)的溶液回流 4 小时。将该混合物倒入氢氧化钠(1N , 150 ml)中，用乙酸乙酯(3 x 100 ml)萃取。经无水硫酸钠干燥有机层并过滤。层析(10 %甲醇-二氯甲烷)得到 0.25 g (50 %)的产物，为灰白色固体: mp 93-95 ℃。

在乙醇中制备草酸盐: mp 185-187 ℃。

$C_{20}H_{21}FN_4O \cdot 2C_2H_2O_4$ 的元素分析

计算值： C, 54.13; H, 4.73; N, 10.52

实测值： C, 53.98; H, 4.74; N, 10.49

实施例 5

[2-(6-氯代-1H-苯并咪唑-4-基氧基)-乙基]-[3-(5-氟代-1H-吲哚-3-基)-丙基]-胺

用实施例 4 描述的方法，利用 3-{2-[3-(5-氟代-1H-吲哚-3-基)-丙基氨基]-乙氧基}-苯-5-氯代-1,2-二胺取代 3-{2-[3-(5-氟代-1H-吲哚-3-基)-丙基氨基]-乙氧基}-苯-1,2-二胺制备该化合物，得到产率为 76 % (0.22 g)的产物，为白色固体: mp 96-99 ℃。

在乙醇中制备草酸盐: mp 185-187 ℃。

$C_{20}H_{21}FN_4O \cdot 2C_2H_2O_4 \cdot 2H_2O$ 的元素分析

计算值： C, 47.81; H, 4.68; N, 9.29

实测值： C, 47.85; H, 4.26; N, 7.92

实施例 6

7-氟代-4-{2-[3-1H-吲哚-3-基)-丙基氨基]-乙氧基}-1,3-二氢-吲哚-2-酮

将溶于乙醇(160 ml)中的 7-氟代-3-硫代甲基-4-{2-[3-(1H-吲哚-3-基)-丙基-氨基]-乙基}-1,3-二氢-吲哚-2-酮(1.34g , 3.5 mmol)和阮内镍的混合物搅拌 5 小时。滤出催化剂并在真空下除去溶剂。层析(10 %甲醇-亚甲基)得到 0.24 g (19 %)的产物，为一种油。 MS (EI) 358 m/e (M^+)。

在乙醇中制备富马酸盐: mp 189-190 ℃。

$C_{21}H_{22}FN_3O_2 . C_2H_4O_4$ 的元素分析

计算值: C, 62.11; H, 5.42; N, 8.69

实测值: C, 62.16; H, 5.45; N, 8.59

本化合物的活性通过下列标准药理学试验方法证实。

来自人类基因库的人类 5-HT_{1A} 受体亚型的 PCR 克隆此前已经由 Chanda 等,Mol.Pharmacol.,43:516(1993)描述。一种稳定的、表达人类 5-HT_{1A} 受体亚型的中国仓鼠卵巢细胞系(h5-HT_{1A}.CHO 细胞)用于该研究的整个过程中。将细胞保持在补充有 10%的胎牛血清、非必需氨基酸和青霉素/链霉素的 DMEM 中。

在收获膜用于结合研究之前，使细胞作为单层生长至 95-100%融合。将细胞从培养板中轻轻刮下，转移至离心试管中，通过在缓冲液(50mM Tris; pH 7.5)中离心(2000 rpm 10 分钟， 4 ℃)洗涤两次。将所得到的沉淀分为等份，于-80 ℃下放置。在测定曰，将细胞在冰上融化，重新悬浮在缓冲液中。用[^{3}H]8-OH-DPAT 作为放射配体进行研究。该结合测定在最后总体积为 250 μL 缓冲液的 96 孔微量滴定板上进行。使用 7 个浓度的末作标记的药物和 1.5nM 终浓度的配体进行竞争实验。在 10 μM 5HT 存在下测定非特异性结合。通过使用[^{3}H]8-OH-DPAT 在 0.3-30nM 的浓度范围内进行饱和分析。在室温下孵育 30 分钟后，

通过加入冰冻的缓冲液终止反应并使用 M-96 Brandel 细胞收获器(Gaithersburg, MD)，通过在 0.5%聚乙烯亚胺中预浸 30 分钟的 GF/B 滤膜快速过滤。

使用与 Cheetham 等; Neuropharmacol.32:737 (1993)类似的方案测定化合物对 5-羟色胺转运蛋白的亲和力。简单地说，由雄性 Sprague-Dawley 大鼠制备的前皮层膜与 ^{3}H-氟苯哌苯醚(0.1nM)在 25 ℃孵育 60 分钟。所有试管也含有溶媒、试验化合物(1-8 个浓度)或饱和浓度的氟苯氧丙胺(10 μM)以便确定特异性结合。通过加入冰冷的 Tris 缓冲液来终止反应，随后用 Tom Tech 过滤装置快速过滤，以便使结合的 ^{3}H 氟苯哌苯醚与游离的 ^{3}H 氟苯哌苯醚分离。用 Wallac 1205 Beta Plate®计数器定量结合的放射活性。使用非线性回归分析确定 IC_{50} 值，用 Cheng 和 Prusoff, Biochem.Pharmacol., 22:3099 (1973)中所公开的方法将其转换成 Ki 值; $Ki=IC_{50}/((放射配体浓度)/(1+KD))$。

[^{35}S]-GTPγS 结合测定与由 Lazareno 和 Birdsall, Br. j. pharmacol., 109:1120 (1993)使用的测定方法类似。简单地说，将克隆受体膜片段的 5-HT_{IA} (用于 5-HT_{IA} 受体结合测定)储存在-70 ℃下直至需要时。当需要时，将该膜迅速解冻，在 40,000 x g 下离心 10 分钟并在 4 ℃下重新悬浮在测试缓冲液(25 mM HEPES 、 3 mM $MgCl_2$ 、 100 mM NaCl 、 1 mM EDTA 、 10 uM GDP 、 500 mM DTT, pH 8.0)中 10 分钟。然后，将这些膜在溶媒、试验化合物(1-8 个浓度)或过量的 8-OH-DPAT 存在下，与[^{35}S]GTPgS(1nM)一起在 30 ℃下孵育 30 分钟以便确定最大激动剂响应。通过加入冰冷的 Tyis 缓冲液终止所有反应，随后用 Tom Tech®过滤装置迅速过滤，以便将结合的[^{35}S]GTPgS 与游离的[^{35}S]GTPgS 分离。激动剂产生结合[^{35}S]GTPgS 量的增加，而拮抗剂不产生结合方面的增加。计数结合放射活性并如上分析。

通过将所述细胞与含有 25 mM HEPES 、 5 mM 茶碱和 10 μM 的优降灵的 DMEM 一起在 37 ℃孵育 20 分钟来进行下列测试。通过用毛喉素(1μM 最终浓度)处理所述细胞，随后立即用试验化合物(6 个浓

度)在 37 ℃再处理细胞 10 分钟来评估其功能活性。在分离实验中，在加入 10nM 8-OH-DPAT 和毛喉素之前将 6 个浓度的拮抗剂预孵育 20 分钟。通过除去介质和加入 0.5 ml 冰冷的测试缓冲液终止所述反应。在通过 cAMP SPA 测试(Amersham)以评估 cAMP 形成以前平板在-20 ℃下储存。

相应以上实施例 1-6 制备的化合物来检测所述化合物。所述方法的测试结果列在表 1 中。

表 1

实施例编号	5-HT_{1A} (Ki,nM)	ST (Ki,nM)	GTPγS ED_{50} (EMax%)	cAMP ED_{50} (EMax)
1	0.87	13.0	1.55(76.9 %)	--
2	3.17	2.09	6.71 (98.5%)	--
3	7.75	21	--	--
4	0.69	0.39	1.35(80.3 %)	7.2 (87 %)
5	10.7	0.48	(0 %)	(0 %)
6	39.14	12.0	169 (49.9 %)	--

通过以上给出的结果证实，本发明组合物对 5HTIA 受体具有活性并一般通过抑制 5-HT 转运而提高 5-羟色胺的水平。因此，本发明化合物可用于与 5-羟色胺浓度不足有关疾病的治疗。

本发明化合物可口服或胃肠外给药，可单独或与常规的药用载体混合给药。使用固体载体可包括一或多种物质，它们可以用作调味剂、润滑剂、增溶剂、悬浮剂、填充剂、助流剂(glidants)、压缩助剂、粘合剂或片剂崩解剂或包囊材料。对于散剂，载体是细碎的固体(与细碎的活性成分混合)。对于片剂，活性成份与具有必需的可压缩性的载体以适当的比例混合，并压制成所需的形状和大小。散剂和片剂最好含高至 99%的活性成分。任何本领域技术人员所知的固体载体可用于本发明的化合物。特别合适的固体载体包括，例如磷酸钙、硬脂酸镁、

滑石、糖、乳糖、糊精、淀粉、明胶、纤维素、甲基纤维素、羧甲基纤维素钠、聚乙烯吡咯烷酮、低熔点的蜡和离子交换树脂。

制备本发明化合物的溶液、悬浮液、乳液、糖浆和酏剂中可以使用液体载体。本发明化合物可溶解或悬浮于药学上可接受的液体载体例如水、有机溶剂、两者的混合体或药学上可接受的油或脂肪中。该液体载体可含有其它合适的药用添加剂例如增溶剂、乳化剂、缓冲剂、防腐剂、甜味剂、调味剂、悬浮剂、增稠剂、着色剂、粘度调节剂、稳定剂或渗透调节剂。用于口服和胃肠外给药的合适的液体载体的实例包括水(尤其含有如上所述的添加剂例如纤维素衍生物，优选羧甲基纤维素钠溶液)、醇类(包括一元醇和多元醇，例如二元醇)和它们的衍生物和油(例如分级椰子油和花生油)。对于胃肠外给药，载体也可是油性酯例如油酸乙酯和十四酸异丙酯。无菌液体载体用于制备胃肠外给药的组合物。

为无菌溶液或悬浮液的液体药用组合物可通过例如肌内、腹膜内或皮下注射使用。无菌溶液也可以静脉内给药。用于口服给药的组合物可以是液体或固体组合物形式。

含有本发明化合物的药用组合物优选为单位剂量形式例如片剂或胶囊。在这些剂型中，该组合物可再分为含有适量的本发明化合物的单位剂量。该单位剂量形式是包装的组合物例如包装的散剂、管形瓶、安瓿、预先充满的注射器或含有液体的香囊。或者，所述单位剂量形式可以是例如单独的胶囊或片剂或者是合适数量的以包装形式的任何这类组合物。

给予本发明化合物的治疗有效量和剂量方案取决于多种因素，包括患者体重、年龄、性别和医疗状况、疾病的严重程度、给药的途径和次数以及使用的具体化合物等，从而变化很大。但是可以确信，所述药用组合物可以含有本发明化合物的范围在约 0.1 至约 2000mg，优选在约 0.5 至约 500mg，更优选在约 1 至约 100mg。活性化合物的计划日剂量为约 0.01 至约 100 mg/kg 体重。该日剂量可方便地每天分二

至四次给药.

在不违背本发明和其相应的精神和基本特性的情况下，本发明可以其它特定的形式表现，表明的本发明范围应参照附带的权利要求书，而不是以上的说明书.