

[19] 中华人民共和国国家知识产权局



[12] 发 明 专 利 说 明 书

专利号 ZL 01822062.2

[51] Int. Cl.

C07D 403/06 (2006.01)

A61K 31/495 (2006.01)

A61P 25/00 (2006.01)

A61P 29/00 (2006.01)

[45] 授权公告日 2006 年 4 月 5 日

[11] 授权公告号 CN 1249055C

[22] 申请日 2001.12.24 [21] 申请号 01822062.2

[30] 优先权

[32] 2001.1.17 [33] DE [31] 10102053.8

[86] 国际申请 PCT/EP2001/015311 2001.12.24

[87] 国际公布 WO2002/057256 英 2002.7.25

[85] 进入国家阶段日期 2003.7.16

[71] 专利权人 默克专利股份有限公司

地址 德国达姆施塔特

[72] 发明人 H·博特施尔 G·巴托斯基克

J·哈廷 C·范阿姆斯特尔特达姆

C·瑟费尔德

审查员 刘 雷

[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 3 页 说明书 16 页

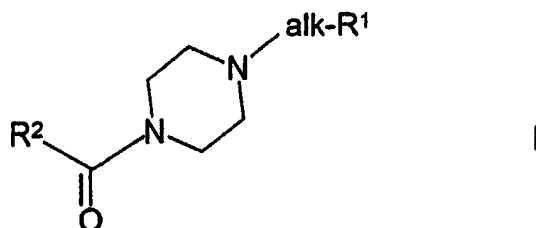
[54] 发明名称

哌嗪基羰基喹啉和异喹啉

[57] 摘要

其中 R^1 、 R^2 和 alk 如权利要求 1 所定义的式(I)化合物是有效的 5-HT_{2A} 拮抗剂, 并且适于治疗精神病、抑郁症、神经病症、记忆障碍、帕金森氏病、肌萎缩性侧索硬化、阿尔茨海默氏病、亨廷顿氏舞蹈病、饮食障碍例如食欲过盛、神经性食欲缺乏、月经前综合征和/或用于积极地影响强迫观念与行为病症(OCD)的药物中的应用。

1. 式 I 化合物及其生理可接受盐



其中

R^1 是苯基或萘基, 所述基团未取代或者被 R^3 和/或 R^4 取代,

R^2 是喹啉基或异喹啉基, 所述基团未取代或者被 R^5 和/或 R^6 取代,

R^3 和 R^4 分别彼此独立地为 H、Ha1、A、OA、OH 或 CN,

R^5 和 R^6 分别彼此独立地为 H、CN、具有 1-6 个碳原子的酰基、Ha1、A、OA、OH、CONH₂、CONHA 或 CONA₂,

A 是具有 1-6 个碳原子的烷基,

alk 是亚乙基,

Ha1 是 F、Cl、Br 或 I。

2. 权利要求 1 的式 I 化合物, 其特征在于, R^1 是未取代或者被 R^3 和/或 R^4 取代的苯基。

3. 权利要求 1 或 2 的式 I 化合物, 其特征在于, R^3 是卤素, 且 R^4 是氢。

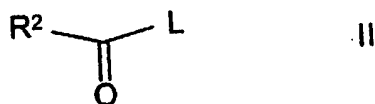
4. 权利要求 1 的化合物, 其中所述化合物是

- a) {4-[2-(4-氟苯基)乙基]哌嗪-1-基}异喹啉-1-基甲酮,
- b) {4-[2-(4-氟苯基)乙基]哌嗪-1-基}喹啉-2-基甲酮,
- c) {4-[2-(4-氟苯基)乙基]哌嗪-1-基}喹啉-8-基甲酮,

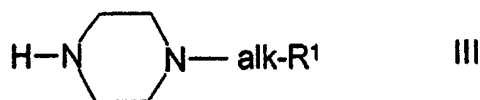
d) {4-[2-(4-氟苯基)乙基]哌嗪-1-基}异喹啉-3-基甲酮, 及其生理可接受盐。

5. 制备权利要求 1 的式 I 化合物的方法, 其特征在于

a) 将式 II 化合物

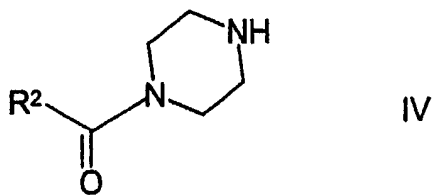


其中 L 是 Cl、Br、I 或游离或反应性官能修饰的 OH, 且 R² 如权利要求 1 所定义, 与式 III 化合物反应

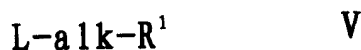


其中 R¹ 和 alk 如权利要求 1 所定义, 或者

b) 将式 IV 化合物



其中 R² 如权利要求 1 所定义, 与式 V 化合物反应



其中 L 是 Cl、Br、I 或游离或反应性官能修饰的 OH, 且 R¹ 和 alk 如权利要求 1 所定义,

或者

c) 如果需要的话, 将其中一个基团 R²、R³、R⁴ 和/或 R⁵ 转化成另

一个基团 R^2 、 R^3 、 R^4 和/或 R^5 ,

和/或

通过用酸处理将所得式 I 碱转化成其一种盐。

6. 药物制剂, 其特征在于, 所述药物制剂含有至少一种权利要求 1 的式 I 化合物和/或一种其生理可接受盐和至少一种可药用辅助剂。

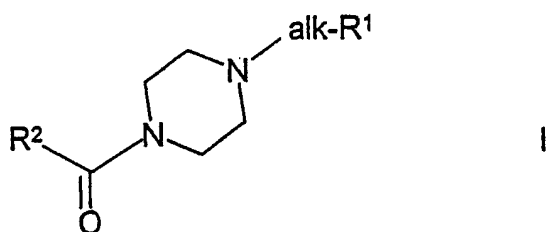
7. 权利要求 1 的式 I 化合物和/或其生理可接受盐在制备具有 5-HT_{2A} 受体拮抗作用的药物中的应用。

8. 权利要求 1 的式 I 化合物和/或其生理可接受盐在制备用于治疗精神分裂症的药物中的应用。

9. 权利要求 1 的式 I 化合物和/或其生理可接受盐在制备用于治疗精神病、精神分裂症、抑郁症、神经病症、记忆障碍、帕金森氏病、肌萎缩性侧索硬化、阿尔茨海默氏病、亨廷顿氏舞蹈病、饮食障碍的药物中的应用。

哌嗪基羧基喹啉和异喹啉

本发明涉及式 I 化合物及其生理可接受盐和溶剂化物



其中

R^1 是苯基或萘基, 所述基团未取代或者被 R^3 和/或 R^4 取代, 或者是 Het^1 ,

R^2 是喹啉基或异喹啉基, 所述基团未取代或者被 R^5 和/或 R^6 取代,

R^3 和 R^4 分别彼此独立地为 H、Hal、A、OA、OH 或 CN,

R^5 和 R^6 分别彼此独立地为 H、CN、酰基、Hal、A、OA、OH、 $CONH_2$ 、CONHA 或 $CONA_2$,

Het^1 是单环或二环不饱和杂环系, 所述杂环系未取代或者被 Hal、A、OA 或 OH 单取代或二取代, 并且含有 1、2 或 3 个相同或不同的杂原子例如氮、氧和硫,

A 是具有 1-6 个碳原子的烷基,

alk 是具有 1-6 个碳原子的亚烷基,

Hal 是 F、Cl、Br 或 I。

本发明的目的是发现具有有价值性质的新化合物, 特别是可用于制备药物的新化合物。

已经发现, 式 I 化合物及其可药用盐和溶剂化物被良好地耐受, 并且具有有价值的药理性质, 因为它们对中枢神经系统有作用。令人惊奇的是, 本发明化合物对 $5-HT_{2A}$ 受体具有选择性亲和力。它们特别

是选择性的 5-HT_{2A} 拮抗剂。

在本申请中描述的化合物是选择性 5-HT_{2A} 拮抗剂。5-HT_{2A} 拮抗剂在临床上表现出抗精神病活性，不具有或具有很小的副作用。因此，本申请的所述物质可以作为具有很少副作用的抗精神病药物。此外，它们可用于治疗由于血清素能传递紊乱所致的神经性疾病，例如抑郁症、焦虑症、恐慌发作、强迫观念与行为病症、疼痛、睡眠失调、失眠、饮食障碍例如神经性食欲缺乏、食欲过盛、成瘾行为、依赖于一些引起成瘾的物质例如 LSD 和 MDMA、心血管病症例如各种心绞痛疾病、Reynaud's 综合征、间歇性跛行、心脏或周围血管痉挛、fibromyalgia、心律失常和血栓性疾病(这是因为本发明化合物能抑制血小板聚集)。通过与典型或非典型的精神抑制药联合使用，可抑制副作用。由于能够降低眼内压，本发明化合物还可用于治疗青光眼。使用本发明化合物可抑制由例如 ergovalin 引起的毒性症状。

为了在体外检测对 5-HT_{2A} 受体的亲和力，可使用例如下述测试(实施例 A1)。将 5-HT_{2A} 受体暴露于 [³H] 酮舍林(已知对该受体有亲和力的物质)和测试化合物。 [³H] 酮舍林对该受体亲和力的下降是测试化合物对 5-HT_{2A} 受体有亲和力的指征。该测试是按照类似于 J.E. Leysen 等人, Molecular Pharmacology, 1982, 21:301-314 中描述的方法或者按照例如 EP 0320983 中描述的方法进行的。

本发明化合物作为 5-HT_{2A} 受体拮抗剂的有效性可按照类似于在下述出版物中描述的方法来在体外测定: W. Feniuk 等人, 5-羟色胺引起的血管收缩的机制, 在: 5-羟色胺的外周作用, Fozard J.R., Oxford University Press, New York, 1989, p. 110. 因此, 5-羟色胺引起的大鼠尾动脉收缩是由 5-HT_{2A} 受体介导的。对于测试系统, 将由腹大鼠尾动脉制备的血管环在含有氧饱和溶液的器官浴中灌注。通过向该溶液中加入浓度不断增加的 5-羟色胺, 获得了对累积浓度的 5-HT 的反应。然后将测试化合物以合适的浓度加到器官浴中, 测定关于 5-HT 的第二条浓度曲线。将 5-HT 引起的浓度曲线移位到较高的 5-HT 浓度的测试化合物的强度是体外 5-HT_{2A} 受体拮抗性质的量度

标准。

5-HT_{2A} 拮抗性质可按照类似于 M.D. Serdar 等人, Psychopharmacology, 1996, 128:198-205 中描述的方法在体内测定。

也表现出 5-HT₂ 拮抗作用的其它化合物描述在例如 EP 0320983 中。

具有抗心律失常性质的类似的哌嗪衍生物公开在例如 EP 0431945 和 EP 0431945 中。

A. Morikawa 等人, Chem. Pharm. Bull. 1992, 40, 770-3 或 EP 61673 中描述了用作血管舒张剂的 5-异喹啉磺酰胺化合物。

M. Ohashi 等人在 JP 631761177 中描述了用作脱色剂的哌嗪磺酰基衍生物。

相对于 5-HT₂ 受体拮抗剂, 作用于 5-HT_{2A} 受体的选择性拮抗剂可优选使用。这是因为 5-HT₂ 受体拮抗剂还结合 5-HT₂ 组的其它受体亚型例如 5-HT_{2C} 受体。现在正论述 5-HT_{2C} 受体拮抗作用可引起不希望的体重增加(E. Richelson 和 T. Souder, Life Sci. 2000, 68, 29-39)。选择性 5-HT_{2A} 受体拮抗剂不引起该作用。

式 I 化合物既适于在兽医中也适于在人医疗中治疗中枢神经系统功能障碍和炎症。它们可用于预防和对抗脑梗塞现象(脑中风)的结果例如中风和脑缺血, 用于治疗精神抑制药的锥体外运动原和精神副作用以及帕金森氏病, 用于治疗一般的帕金森氏病, 用于阿尔茨海默氏病的迅速和症状治疗, 以及用于治疗肌萎缩性侧索硬化。它们还适于用作治疗脑和脊髓创伤的治疗剂。然而, 它们特别适于作为药物活性组分以用作抗焦虑药物、抗抑郁药物、抗精神病药物、精神抑制药物、抗高渗药物和/或用于积极地影响强迫观念与行为病症(OCD)、焦虑症、与焦虑症有关的生理改变例如心博过速、震颤或出汗、恐慌发作、精神病、精神分裂症, 包括精神分裂症型的人格障碍, 用于预防首发型精神分裂症和难治的精神分裂症、厌食、妄想性强迫症、广场恐怖症、偏头痛、认知不足、阿尔茨海默氏病和其它形式的痴呆例如

血管性痴呆、雷维小体痴呆和帕金森氏病中的痴呆、痴呆中的行为障碍、特别是老年性痴呆，睡眠失调，包括睡眠窒息，迟发型运动障碍和迟发型运动障碍中的精神病、学习障碍、依赖于年龄的记忆障碍、具有活动过强的记忆力不足障碍和行为障碍、饮食障碍例如食欲过盛，药物滥用例如酒精、鸦片制剂、尼古丁、精神刺激剂例如可卡因或安非他明的滥用，性功能障碍、青年和成年人中的攻击行为障碍、所有类型的疼痛病症和 fibromyalgia。

式 I 化合物适于治疗精神抑制药的锥体外副作用 (EPS)。EPS 的特征是帕金森氏病样症状、静坐不能和张力障碍反应 (例如描述在关于 5-HT₂ 拮抗剂的 EP 337136 中)。式 I 化合物还适于治疗神经性食欲缺乏、心绞痛、Reynaud's 现象、冠状血管痉挛，预防偏头痛 (例如描述在关于 5-HT₂ 拮抗剂的 EP 208235 中)、疼痛和神经痛 (例如描述在关于 5-HT₂ 拮抗剂的 EP 320983 中)，治疗具有孤独症特征的 Rett 综合征、Asperger 综合征、与不足状态有关的孤独症和孤独障碍、发育障碍、具有精神发育不全的活动过强和刻板症样行为障碍 (例如例如描述在关于 5-HT₂ 拮抗剂的 WO 9524194 中)。

本发明化合物特别适于治疗精神分裂症。

本发明化合物还适于治疗内分泌性疾病例如高促性腺激素血症以及血管痉挛、血栓性疾病 (例如描述在关于 5-HT₂ 拮抗剂的 WO 9946245 中)、高血压和胃肠道疾病。

本发明化合物还适于治疗心血管疾病和锥体外症状，例如在关于 5-HT₂ 拮抗剂的 WO 99/11641，第 2 页，第 24 - 30 行所描述的那些。

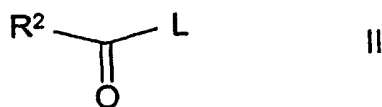
本发明化合物还可以用作制备其它药物活性化合物的中间体。

本发明涉及式 I 哌嗪基羧基喹啉和异喹啉及其生理可接受酸加成盐。本发明还涉及这些化合物的溶剂化物例如水合物或醇化物。

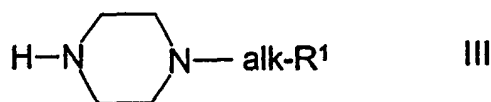
术语式 I 化合物的溶剂化物是指惰性溶剂分子在式 I 化合物上的加合物，之所以形成加合物是由于它们之间的相互吸引力所致。溶剂化物是例如一水合物或二水合物或者与醇例如甲醇或乙醇的加成化合物。

本发明涉及权利要求 1 的式 I 化合物及其盐和溶剂化物, 和制备式 I 化合物及其盐和溶剂化物的方法, 其特征在于

a) 将式 II 化合物

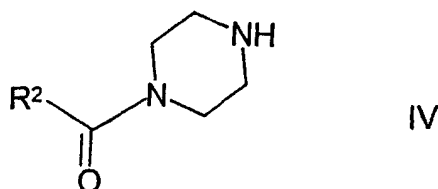


其中 L 是 Cl、Br、I 或游离或反应性官能修饰的 OH,
且 R² 如权利要求 1 所定义,
与式 III 化合物反应

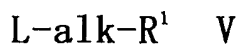


其中 R¹ 和 alk 如权利要求 1 所定义,
或者

b) 将式 IV 化合物



其中 R² 如权利要求 1 所定义,
与式 V 化合物反应



其中 L 是 Cl、Br、I 或游离或反应性官能修饰的 OH, 且 R¹ 和 alk 如权利要求 1 所定义,

或者

c) 如果需要的话, 通过例如将 OA 基团裂解以形成 OH 和/或将 CHO 基团转化成 CN 基团, 将其中一个基团 R²、R³、R⁴ 和/或 R⁵ 转化成另一个基团 R²、R³、R⁴ 和/或 R⁵,

和/或

通过用酸处理将所得式 I 的碱转化成其一种盐。

本发明还涉及用作药物活性组分的权利要求 1 的式 I 化合物及其生理可接受盐和溶剂化物。

本发明还涉及用作 5-HT_{2A} 受体抑制剂的权利要求 1 的式 I 化合物及其生理可接受盐或溶剂化物。

本发明还涉及式 I 化合物及其对映体和非对映体以及它们的盐。

对于出现一次以上的所有基团例如 A 或 Hal, 它们的含义是彼此独立的。

基团 A 是烷基, 并具有 1-6 个, 优选 1、2、3 或 4 个, 特别是 1 或 2 个碳原子。因此, 烷基特别是例如甲基, 以及乙基、正丙基、异丙基、正丁基、仲丁基或叔丁基, 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, 和三氟甲基或五氟乙基。

酰基优选具有 1-6 个碳原子, 并且是例如甲酰基、乙酰基、丙酰基、丁酰基, 以及三氟乙酰基或五氟丙酰基, 酰基特别优选是乙酰基。

alk 是具有 1、2、3、4、5 或 6 个碳原子的亚烷基, 是直链或支链的, 并且优选是亚甲基、亚乙基、亚丙基、亚丁基或亚戊基。alk 非常特别优选是亚乙基。

OA 优选为甲氧基、三氟甲氧基, 以及乙氧基、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。

Het¹ 是具有 5-10 个环单元的单环或二环不饱和杂环系, 其未取代或者被 Hal、A、OA 或 OH 单取代或二取代, 并且含有 1、2 或 3 个相同或不同的杂原子, 例如氮、氧和硫。

Het¹ 优选为 2-或 3-咪唑基、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，以及优选是 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-噻喃基、2-、3-或 4-4H-噻喃基、3-或 5-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-吡啶基、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。

Hal 是氟、氯、溴或碘，特别是氟或氯。Hal 非常特别优选是氟。

R^1 是苯基或萘基，二者分别未取代或者被 R^3 和/或 R^4 取代，或者是 Het^1 ，其中 Het^1 具有一个上述含义，且 R^3 和 R^4 具有一个下述含义。

R^1 优选是未取代或单取代的苯基或萘基，详细来说，优选为苯基、邻甲苯基、间甲苯基、对甲苯基、邻乙基苯基、间乙基苯基、对乙基苯基、邻丙基苯基、间丙基苯基、对丙基苯基、邻异丙基苯基、间异丙基苯基、对异丙基苯基、邻叔丁基苯基、间叔丁基苯基、对叔丁基苯基、邻三氟甲基苯基、间三氟甲基苯基、对三氟甲基苯基、邻羟基苯基、间羟基苯基、对羟基苯基、邻硝基苯基、间硝基苯基、对硝基苯基、邻三氟甲氧基苯基、间三氟甲氧基苯基、对三氟甲氧基苯基、邻氰基苯基、间氰基苯基、对氰基苯基、邻甲氧基苯基、间甲氧基苯基、对甲氧基苯基、邻乙氧基苯基、间乙氧基苯基、对乙氧基苯基。

基、邻氟苯基、间氟苯基、对氟苯基、邻溴苯基、间溴苯基、对溴苯基、邻氯苯基、间氯苯基、对氯苯基、邻(二氟甲氧基)苯基、间(二氟甲氧基)苯基、对(二氟甲氧基)苯基、邻(氟甲氧基)苯基、间(氟甲氧基)苯基、对(氟甲氧基)苯基, 以及优选是 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、3-硝基-4-氯苯基、2,3,4-、2,3,5-、2,3,6-、2,4,6-或 3,4,5-三氯苯基、2,4,6-三叔丁基苯基, 还优选是 2-硝基-4-(三氟甲基)苯基、3,5-二-(三氟甲基)-苯基、2,4-二甲基苯基、2-羟基-3,5-二氯苯基、2-氟-5-或 4-氟-3-(三氟甲基)-苯基、4-氯-2-或 4-氯-3-(三氟甲基)-、2-氯-4-或 2-氯-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-氯苯基、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。

R^1 非常特别优选为 4-氟苯基。

R^2 是未取代或者被 R^5 和/或 R^6 取代的喹啉基或异喹啉基, 其中 R^5 和 R^6 可具有一个上述含义, 并且喹啉基的连接可在 2-、3-、4-、5-、6-、7-或 8-位, 且异喹啉基的连接可在 1-、3-、4-、5-、6-、7-或 8-位。

R^2 特别优选为异喹啉-1-基、异喹啉-3-基、喹啉-2-基或喹啉-8-

基。

R^3 和 R^4 分别彼此独立地优选为 H、Hal、具有 1-6 个碳原子的烷基、具有 1-6 个碳原子的烷氧基或羟基，以及氰基或酰基。

R^3 优选为 H、Hal、A、OA、OH、CN 或酰基。 R^4 优选为 H。

R^3 非常特别优选为 Hal。

R^5 和 R^6 分别彼此独立地优选为 H、CN、酰基、Hal、A、OA、OH、 CONH_2 、CONHA 或 CONA_2 ，其中 A 和酰基具有上述含义之一。

R^5 优选为 H。 R^6 优选为 H。

因此，本发明特别涉及其中至少一个所述基团具有一个上述优选含义的式 I 化合物。某些优选组的化合物可通过下列亚式 Ia-Ie 表示，亚式 Ia-Ie 相当于其中没有更确切地指出的基团如式 I 所定义，但是指出的基团如下所定义的式 I，

在 Ia 中， R^1 是未取代或者被 R^3 和/或 R^4 取代的苯基；

在 Ib 中，alk 是亚乙基；

在 Ic 中， R^1 是未取代或者被 R^3 和/或 R^4 取代的苯基，且 alk 是亚乙基；

在 Id 中， R^3 是 Hal，且

R^4 是 H；

在 Ie 中， R^1 是未取代或者被 R^3 和/或 R^4 取代的苯基，

alk 是亚乙基；

R^3 是 Hal，且

R^4 是 H。

式 I 化合物及其制备原料除了可通过如在文献中描述的自身已知的方法制得外(例如在标准教科书如 Houben-Weyl, Methoden der Organischen Chemie[有机化学方法], Georg Thieme Verlag, Stuttgart; Organic Reactions, John Wiley & Sons, Inc., New York)，还可以在已知适于所述反应的反应条件下制得。也可以使用自身已知的、但是没有在本文中更详细描述的方法变型。

如果需要的话，用于本发明方法的原料还可以在原位形成，不用

将其从反应混合物中分离出来，而是立即将它们进一步转化成式 I 化合物。另一方面，可以逐步进行反应。

在式 II 和 V 化合物中，基团 L 优选为 Cl 或 Br；然而，其也可以是 I、OH 或优选为反应性官能修饰的 OH，特别是具有 1-6 个碳原子的烷基磺酰氧基（例如甲磺酰氧基）或具有 6-10 个碳原子的芳基磺酰氧基（例如苯磺酰氧基、甲苯磺酰氧基、1-或 2-萘磺酰氧基）或三氯甲氧基、烷氧基例如甲氧基、乙氧基、丙氧基或丁氧基，以及苯氧基。

式 I 化合物可通过将式 II 化合物与式 III 化合物反应来获得。

式 II 和式 III 原料通常是已知的；未知的式 II 和 III 化合物可按照类似于制备已知化合物的方法容易地制得。

式 II 和 III 化合物的反应通过文献中已知的关于胺的烷基化或酰化的方法进行。然而，可在惰性溶剂存在下将这些化合物反应。合适的溶剂的实例是烃例如苯、甲苯或二甲苯；酮例如丙酮或丁酮；醇例如甲醇、乙醇、异丙醇或正丁醇；醚例如四氢呋喃 (THF) 或二氧杂环己烷；酰胺例如二甲基甲酰胺 (DMF) 或 N-甲基吡咯烷酮；腈例如乙腈，如果需要的话还可以使用这些溶剂彼此的混合物或者与水的混合物。加入酸结合剂例如碱金属或碱土金属氢氧化物，碱金属或碱土金属、优选钾、钠或钙的碳酸盐或碳酸氢盐或其它弱酸的盐，或加入有机碱例如三乙胺、二甲基苯胺、吡啶或喹啉，或加入过量的式 II 吡啶衍生物，可能是有利的。根据所用的条件，反应时间为几分钟 - 14 天，反应温度为约 0℃ - 150℃、通常为 20℃ - 130℃。

此外，式 I 化合物可通过将式 IV 胺与包含基团 R^1 的式 V 组分反应而制得。

各种反应组分通常是已知的，或者可通过已经描述过的已知方法制得。

可使用酸将所得式 I 碱转化成酸加成盐。适用于该反应的酸是生成生理可接受盐的那些。因此，能使用无机酸例如硫酸，氢卤酸例如盐酸或氢溴酸，磷酸例如正磷酸、硝酸或氨基磺酸，以及有机酸，详

细来说是脂族、脂环族、芳脂族、芳族或杂环一元或多元羧酸、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、萘二磺酸和十二烷基硫酸。

如果需要的话，可通过用强碱例如氢氧化钠、氢氧化钾、碳酸钠或碳酸钾处理来将式I游离碱从其盐中释放出来，只要分子不含有另外的酸性基团即可。在这些情况下，当式I化合物具有游离酸性基团时，可通过用碱处理来形成盐。合适的碱是碱金属氢氧化物、碱土金属氢氧化物或伯、仲或叔胺形式的有机碱。

本发明还涉及药物，所述药物具有5-HT_{2A}受体拮抗作用，可用于治疗精神病、精神分裂症、抑郁症、神经病症、记忆障碍、帕金森氏病、肌萎缩性侧索硬化、阿尔茨海默氏病、亨廷顿氏舞蹈病、饮食障碍例如食欲过盛、神经性食欲缺乏、月经前综合征和/或积极地影响强迫观念与行为病症(OCD)。

本发明还涉及所制得的、特别是通过非化学方法制得的药物制剂，其中包含至少一种式I化合物和/或其生理可接受盐或溶剂和至少一种可药用辅助剂。可将式I化合物与至少一种固体、液体和/或半固体赋形剂或辅助剂以及如果需要的话一种或多种另外的活性组分转化成合适的剂型。

这些制剂可在人医疗和兽医中用作药物。合适的赋形剂是适于经肠(例如口服)、非胃肠道或局部施用，并且不与本发明新化合物反应的有机或无机物质例如水、植物油、苯甲醇、聚乙二醇、甘油三乙酸酯、明胶、糖类例如乳糖或淀粉、硬脂酸镁、滑石粉或凡士林。适于口服施用的特别是片剂、丸剂、包衣片剂、胶囊、散剂、粒剂、糖浆剂、汁液剂或滴剂，适于直肠施用的有栓剂，适于非胃肠道施用的有溶液，优选以油为基质的溶液或水溶液，以及混悬液、乳剂或植入剂，适于局部施用的有膏剂、霜剂或散剂。还可以将本发明新化合物

冷冻干燥，并将所得冻干物用于例如制备注射剂。所述制剂可被灭菌处理，和/或包含辅助剂例如润滑剂、防腐剂、稳定剂和/或润湿剂、乳化剂、调节渗透压的盐、缓冲物质、染料、矫味剂和/或多种另外的活性组分例如一种或多种维生素。

本发明化合物一般是以类似于已知制剂的方式给药，优选以每个剂量单位约0.1 - 500 mg，特别是5 - 300 mg的剂量给药。日剂量优选为约0.01 - 250 mg/kg、特别是0.02 - 100 mg/kg体重。然而，对于每个特定患者，具体剂量取决于很多种因素，例如所用的具体化合物的效力、年龄、体重、总体健康状况、性别、饮食、给药时间和方法、排泄速度、联合用药物以及所治疗的特定病症的严重程度。口服给药是优选的。

本发明还涉及本发明化合物和/或其生理可接受盐和溶剂化物在制备药物，特别是具有5-HT_{2A}受体拮抗作用的药物中的应用。

本发明还涉及本发明化合物和/或其生理可接受盐和溶剂化物在制备具有5-HT_{2A}受体拮抗作用的用于治疗精神分裂症的药物中的应用。

本发明还涉及本发明化合物和/或其生理可接受盐和溶剂化物在制备具有5-HT_{2A}受体拮抗作用的用于治疗精神病、抑郁症、神经病症、记忆障碍、帕金森氏病、肌萎缩性侧索硬化、阿尔茨海默氏病、亨廷顿氏舞蹈病、饮食障碍例如食欲过盛、神经性食欲缺乏、月经前综合征和/或用于积极地影响强迫观念与行为病症(OCD)的药物中的应用。

本发明还涉及用于治疗精神病、精神分裂症、抑郁症、神经病症、记忆障碍、帕金森氏病、肌萎缩性侧索硬化、阿尔茨海默氏病、亨廷顿氏舞蹈病、饮食障碍例如食欲过盛、神经性食欲缺乏、月经前综合征和/或用于积极地影响强迫观念与行为病症(OCD)的选择性5-HT_{2A}受体拮抗剂。

本发明还涉及用于治疗精神病、精神分裂症、抑郁症、神经病症、记忆障碍、帕金森氏病、肌萎缩性侧索硬化、阿尔茨海默氏病、

亨廷顿氏舞蹈病、饮食障碍例如食欲过盛、神经性食欲缺乏、月经前综合征和/或用于积极地影响强迫观念与行为病症(OCD)的选择性5-HT_{2A}受体拮抗剂,其特征在于所述拮抗剂不与其它相关受体结合。因此,对于例如实施例1中描述的化合物,其对5-HT_{2A}受体的IC₅₀为1 nM,对5-HT_{2C}受体、5-HT_{1A}受体、5-HT_{1B}受体、5-HT_{1D}受体和D₂受体的IC₅₀大于1 μM,即亲和力相差1000倍以上。在所述的化合物中,发现了相对于其它G蛋白偶联受体的10倍至1000倍以上的选择性。

本发明类似地还涉及选择性5-HT_{2A}拮抗剂在制备用于治疗精神分裂症的药物中的应用。

本发明还涉及选择性5-HT_{2A}拮抗剂在制备用于治疗精神病、抑郁症、神经病症、记忆障碍、帕金森氏病、肌萎缩性侧索硬化、阿尔茨海默氏病、亨廷顿氏舞蹈病、饮食障碍例如食欲过盛、神经性食欲缺乏、月经前综合征和/或用于积极地影响强迫观念与行为病症(OCD)的药物中的应用。

在上下文中,所有温度都是以℃给出的。在下述实施例中,“常规”后处理是指如果需要的话除去溶剂,如果需要的话加入水,如果需要的话根据终产物的组成将该混合物调节至pH为2-10,用乙酸乙酯或二氯甲烷萃取该混合物,分离各相,用硫酸钠将有机相干燥并蒸发,通过硅胶色谱和/或通过结晶纯化产物。如果需要的话将纯化的化合物冷冻干燥。

实施例A1

制备5-HT_{2A}受体的悬浮液:

将大鼠额部皮层在冰冷的缓冲液中均化。将均化物在4℃以50000×离心10分钟。将离心团重悬在2.5 ml冰冷的tris 缓冲液中,补充10ml另外的缓冲液,并再次如上文所述离心。然后将离心团重悬在缓冲液中,稀释以获得包含60 mg材料/ml的均化物。将0.1 ml悬浮液、100 μl 5 nM [³H]酮舍林、100 μl测试化合物溶液(浓度为10⁻⁵-10⁻¹⁰ mol/升)加到培养管中,用缓冲液补足至1 ml。将培养管在37℃培养15分钟。通过将培养管浸入冰浴中来中止培养后,将冷却的悬浮液经

由玻璃滤器减压过滤。将滤器用3×5 ml冷的缓冲液洗涤，然后转移到闪烁管中。通过液体闪烁分光计在8 ml Triton-X闪烁器液体中分析滤器。

实施例 1

将 0.9 g 1,1'-羰基二咪唑加到 1 g 异喹啉-1-甲酸在 100 ml 四氢呋喃(THF)内的溶液中，将该混合物在室温搅拌 2 小时。向该混合物中加入 1.6 g 1-[2-(4-氟苯基)-乙基]-哌嗪和 2.4 ml 三乙胺，将其再搅拌 80 小时。进行常规后处理，获得了{4-[2-(4-氟苯基)乙基]哌嗪-1-基}异喹啉-1-基甲酮。

为了形成盐，将 1N 盐酸加到{4-[2-(4-氟苯基)乙基]哌嗪-1-基}异喹啉-1-基甲酮在 60 ml 丙酮和 50 ml 乙醚内的溶液中直至形成结晶。当结晶完全时，过滤出母液，用乙醚洗涤沉淀并干燥，获得了{4-[2-(4-氟苯基)乙基]哌嗪-1-基}异喹啉-1-基甲酮盐酸盐，熔点为 238 - 240℃。

实施例 2

按照类似于实施例 1 的方法，将喹啉啶酸与 1-[2-(4-氟苯基)乙基]哌嗪反应，获得了{4-[2-(4-氟苯基)乙基]哌嗪-1-基}喹啉-2-基甲酮。

按照类似于实施例 1 的方法用 1N 盐酸结晶，获得了{4-[2-(4-氟苯基)乙基]哌嗪-1-基}喹啉-2-基甲酮盐酸盐，熔点为 221 - 222℃。

实施例 3

将 0.34 ml 亚硫酸氯加到 0.4 g 喹啉-8-甲酸在 THF 内的悬浮液中，将该混合物回流 1 小时。然后将该混合物中的溶剂除去，将残余物(喹啉-8-甲酰氯)置于 50 ml 二氯甲烷中。向该溶液中加入 2.1 g 聚合 DMAP (Aldrich, Article No. 35,998-2)、0.6 ml 三乙胺和 0.6 g 1-[2-(4-氟苯基)乙基]哌嗪，将该混合物在室温搅拌 5 天。进行常规后处理，获得了{4-[2-(4-氟苯基)乙基]哌嗪-1-基}喹啉-8-基甲酮。

通过将{4-[2-(4-氟苯基)乙基]哌嗪-1-基}喹啉-8-基甲酮在 30

ml 丙酮中的溶液与 0.2 ml 含氯化氢的乙醇反应来形成盐, 获得了 {4-[2-(4-氟苯基)乙基]哌嗪-1-基} 喹啉-8-基甲酮盐酸盐, 熔点为 219 - 220.5℃。

实施例 4

按照类似于实施例 3 的方法, 首先将异喹啉-3-甲酸与亚硫酸氯反应, 然后将所得异喹啉-3-甲酰氯与 1-[2-(4-氟苯基)乙基]哌嗪反应, 获得了 {4-[2-(4-氟苯基)乙基]哌嗪-1-基} 异喹啉-3-基-甲酮。

按照类似于实施例 3 的方法形成盐, 获得了无定形的 {4-[2-(4-氟苯基)乙基]哌嗪-1-基} 异喹啉-3-基-甲酮盐酸盐, 熔点为 163 - 167℃。

下面的实施例涉及药物制剂:

实施例 A: 瓶装注射剂

使用 2N 盐酸将 100 g 式 I 活性组分与 5 g 磷酸氢二钠在 3 升双蒸馏水中的溶液调节至 pH 6.5, 无菌过滤, 转移到注射瓶中, 冷冻干燥, 并在无菌条件下密封。每个注射瓶含有 5 mg 活性组分。

实施例 B: 栓剂

将 20 g 式 I 活性组分与 100 g 大豆卵磷脂和 1400 g 可可脂的混合物熔化, 倒入模具中, 并让其冷却。每一栓剂含有 20 mg 活性组分。

实施例 C: 溶液

用 1 g 式 I 活性组分、9.38 g $\text{NaH}_2\text{PO}_4 \times 2\text{H}_2\text{O}$ 、28.48 g $\text{Na}_2\text{HPO}_4 \times 12\text{H}_2\text{O}$ 和 0.1 g 苯扎氯铵在 940 ml 双蒸馏水中制备溶液。将 pH 调节至 6.8, 补足至 1 升, 通过辐射灭菌。该溶液可以以滴眼液的形式使用。

实施例 D: 膏剂

将 500 mg 式 I 活性组分与 99.5 g 凡士林在无菌条件下混合。

实施例 E: 片剂

以常规方法将 1 kg 式 I 活性组分、4 kg 乳糖、1.2 kg 土豆淀粉、0.2 kg 滑石粉和 0.1 kg 硬脂酸镁的混合物压制成片, 使得每片

含有 10 mg 活性组分。

实施例 F: 包衣片剂

按照类似于实施例 E 的方法压制成片，然后通过常规方法用蔗糖、土豆淀粉、滑石粉、西黄蓍胶和染料的包衣将片剂包衣。

实施例 G: 胶囊

以常规方法将 2 kg 式 I 活性组分装到硬明胶胶囊中，使得每粒胶囊含有 20 mg 活性组分。

实施例 H: 安瓿

将 1 kg 式 I 活性组分在 60 升双蒸馏水中的溶液转移到安瓿中，在无菌条件下冷冻干燥，在无菌条件下密封。每支安瓿含有 10 mg 活性组分。