

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl⁷

A61K 31/404

C07D209/08

C07D209/30

A61P 25/00



[12] 发明专利申请公开说明书

[21] 申请号 200380101454.8

[43] 公开日 2005 年 12 月 7 日

[11] 公开号 CN 1705480A

[22] 申请日 2003.10.13

[21] 申请号 200380101454.8

[30] 优先权

[32] 2002.10.18 [33] US [31] 60/419,369

[86] 国际申请 PCT/EP2003/011323 2003.10.13

[87] 国际公布 WO2004/035047 英 2004.4.29

[85] 进入国家阶段日期 2005.4.15

[71] 申请人 弗·哈夫曼-拉罗切有限公司

地址 瑞士巴塞尔

[72] 发明人 R·D·克拉克

R·N·哈里斯三世

D·B·里普克

[74] 专利代理机构 北京市中咨律师事务所

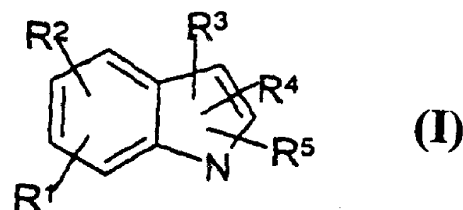
代理人 黄革生 林柏楠

权利要求书 8 页 说明书 42 页

[54] 发明名称 具有 5-HT₆ 受体亲和性的 4-哌嗪
基苯磺酰基吲哚

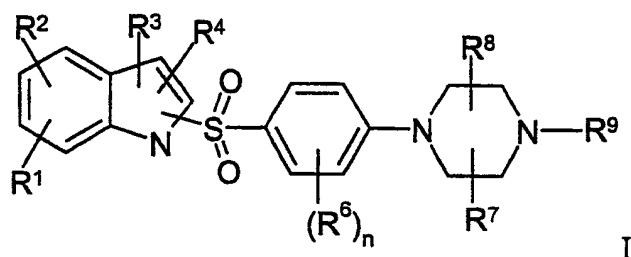
[57] 摘要

本发明涉及通常具有 5-HT₆ 受体亲和性的式 (I) 所示的化合物: 其中 R¹、R²、R³、R⁴ 和 R⁵ 如此处所定义; 或其单一异构体、异构体的外消旋或非外消旋混合物, 或其可药用的盐或溶剂合物。本发明还涉及包含所述化合物的药物组合物、它们作为治疗剂使用的方法和其制备方法。



ISSN 1008-4274

1. 式 I 化合物:



其中:

R^1 和 R^2 各自独立地为氢、烷基、芳基、酰基、卤素、硝基、氨基、氰基、烷氧基、羟基、芳氧基、烷硫基、芳硫基、硫羟基、羰基氨基、氨基羰基或卤代烷基;

R^3 和 R^4 各自独立地为氢、卤素、烷基、酰基、芳基或芳烷基;

n 为 0 至 4;

R^6 在每次出现时独立地为氢、烷基、烷氧基或卤素;

R^7 和 R^8 各自独立地为氢或烷基; 且

R^9 为氢、烷基或芳烷基;

或者其单一异构体、异构体的外消旋或非外消旋混合物、前药, 或者其可药用的盐或溶剂合物。

2. 权利要求 1 的式 I 化合物, 其中:

R^1 和 R^2 各自独立地为氢、卤素或烷氧基;

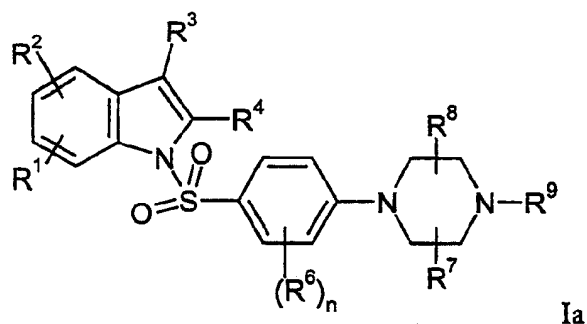
R^3 和 R^4 各自独立地为氢、卤素或烷基;

n 为 1 且 R^6 为氢或卤素;

R^7 和 R^8 为氢; 且

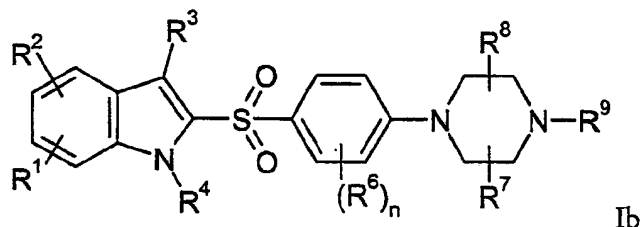
R^9 为氢或烷基。

3. 权利要求 1 的式 I 化合物, 其中所述的化合物具有式 Ia 的结构:



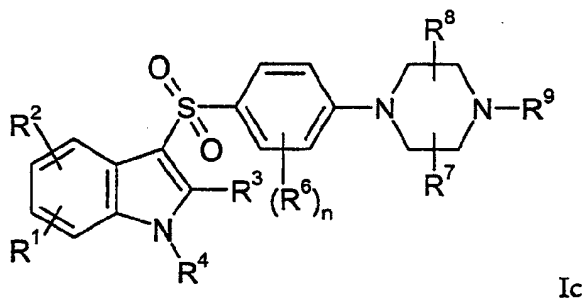
其中 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 n 、 R^6 、 R^7 、 R^8 和 R^9 如权利要求 1 中所定义。

4. 权利要求 1 的式 I 化合物，其中所述的化合物具有式 Ib 的结构：



其中 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 n 、 R^6 、 R^7 、 R^8 和 R^9 如权利要求 1 中所定义。

5. 权利要求 1 的式 I 化合物，其中所述的化合物具有式 Ic 的结构：



其中 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 n 、 R^6 、 R^7 、 R^8 和 R^9 如权利要求 1 中所定义。

6. 权利要求 3 的式 Ia 化合物，其中 R^1 和 R^2 各自独立地为氢、卤素或烷氧基； R^3 为氢或卤素； R^4 为氢或烷基； R^6 、 R^7 和 R^8 为氢且 R^9 为氢或烷基。

7. 权利要求 6 的式 Ia 化合物，其中 R^1 和 R^2 各自独立地为氢、氟、溴或甲氧基； R^3 为氢或氟； R^4 各自为氢或甲基； R^6 、 R^7 和 R^8 为氢且 R^9 为氢或甲基。

8. 权利要求 7 的式 Ia 化合物, 其中所述的化合物是:

5-氟-1-(4-哌嗪-1-基-苯磺酰基)-1H-吡啶;
4-溴-1-(4-哌嗪-1-基-苯磺酰基)-1H-吡啶;
5-甲氧基-1-(4-哌嗪-1-基-苯磺酰基)-1H-吡啶;
1-(4-哌嗪-1-基-苯磺酰基)-1H-吡啶;
5-氟-1-[4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-苯磺酰基]-1H-吡啶;
3-氟-5-甲氧基-2-甲基-1-(4-哌嗪-1-基-苯磺酰基)-1H-吡啶。

9. 权利要求 4 的式 Ib 化合物, 其中 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^6 、 R^7 、 R^8 和 R^9 为氢。

10. 权利要求 9 的式 Ib 化合物, 其中所述的化合物是: 2-(4-哌嗪-1-基-苯磺酰基)-1H-吡啶。

11. 权利要求 5 的式 Ic 化合物, 其中 R^1 和 R^2 各自独立地为氢、卤素或烷氧基; R^3 为氢; R^4 为氢或烷基; n 为 1 且 R^6 为氢或卤素; R^7 和 R^8 为氢且 R^9 为氢或烷基。

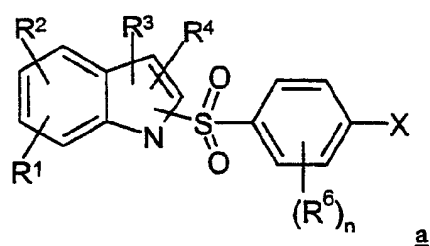
12. 权利要求 11 的式 Ic 化合物, 其中 R^1 和 R^2 各自独立地为氢、氟、氯、溴、碘或甲氧基; R^3 为氢; R^4 为氢或甲基; n 为 1 且 R^6 为氢或氯; R^7 和 R^8 为氢且 R^9 为氢或甲基。

13. 权利要求 12 的式 Ic 化合物, 其中所述的化合物是:

5-溴-1-甲基-3-(4-哌嗪-1-基-苯磺酰基)-1H-吡啶;
5-溴-3-(4-哌嗪-1-基-苯磺酰基)-1H-吡啶;
3-(4-哌嗪-1-基-苯磺酰基)-1H-吡啶;
1-甲基-3-(4-哌嗪-1-基-苯磺酰基)-1H-吡啶;
6-氟-3-(4-哌嗪-1-基-苯磺酰基)-1H-吡啶;
4-氟-3-(4-哌嗪-1-基-苯磺酰基)-1H-吡啶;
5-甲氧基-3-(4-哌嗪-1-基-苯磺酰基)-1H-吡啶;
5-氟-3-(4-哌嗪-1-基-苯磺酰基)-1H-吡啶;
7-氟-3-(4-哌嗪-1-基-苯磺酰基)-1H-吡啶;
6-氟-1-甲基-3-(4-哌嗪-1-基-苯磺酰基)-1H-吡啶;

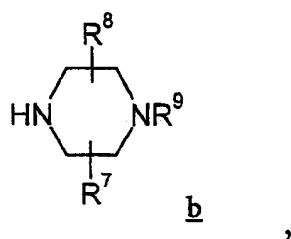
3-[4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-苯磺酰基]-1H-吡啶;
7-溴-3-[4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-苯磺酰基]-1H-吡啶;
7-溴-3-(4-哌嗪-1-基-苯磺酰基)-1H-吡啶;
7-溴-3-(4-哌嗪-1-基-苯磺酰基)-1H-吡啶;
6-溴-3-[4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-苯磺酰基]-1H-吡啶;
5-碘-3-[4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-苯磺酰基]-1H-吡啶;
4-溴-3-[4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-苯磺酰基]-1H-吡啶;
4-溴-3-(4-哌嗪-1-基-苯磺酰基)-1H-吡啶;
5-碘-3-(4-哌嗪-1-基-苯磺酰基)-1H-吡啶;
6-溴-3-(4-哌嗪-1-基-苯磺酰基)-1H-吡啶;
3-(2-氯-4-哌嗪-1-基-苯磺酰基)-1H-吡啶;
3-(3-氯-4-哌嗪-1-基-苯磺酰基)-1H-吡啶;
5-溴-3-[2-氯-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-苯磺酰基]-1H-吡啶;
5-溴-3-(2-氯-4-哌嗪-1-基-苯磺酰基)-1H-吡啶;
5-氯-3-(3-氯-4-哌嗪-1-基-苯磺酰基)-1H-吡啶;
5-氯-3-(3-氯-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-苯磺酰基)-1H-吡啶;
3-(3-氯-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-苯磺酰基)-1H-吡啶;
5-溴-3-(3-氯-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-苯磺酰基)-1H-吡啶;
5-溴-3-(3-氯-4-哌嗪-1-基-苯磺酰基)-1H-吡啶;
5-氯-3-(2-氯-4-哌嗪-1-基-苯磺酰基)-1H-吡啶;
5-氯-3-(2-氯-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-苯磺酰基)-1H-吡啶;
3-(2-氯-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-苯磺酰基)-1H-吡啶;
5-溴-3-(2-氯-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-苯磺酰基)-1H-吡啶。

14. 制备权利要求 1 的式 I 化合物的方法, 该方法包括使式 a 的 4-卤代苯磺酰基-吡啶:

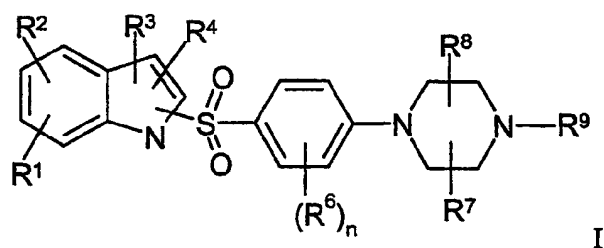


其中 X 为卤素，

与式 **b** 的哌嗪反应：

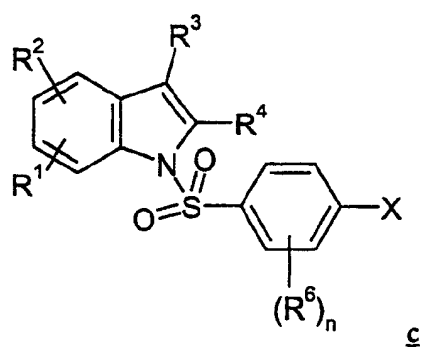


生成式 **I** 化合物：



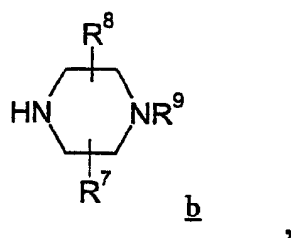
其中 n、R¹、R²、R³、R⁴、R⁶、R⁷、R⁸和 R⁹如权利要求 1 中所定义。

15. 制备权利要求 3 的式 Ia 化合物的方法，该方法包括使式 **c** 的化合物：

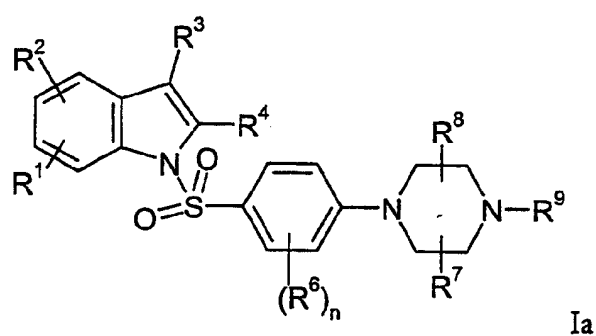


其中 X 为卤素，

与式 b 的哌嗪反应：

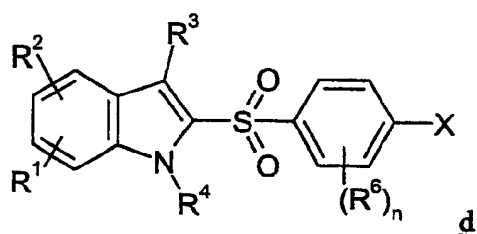


生成式 Ia 化合物：



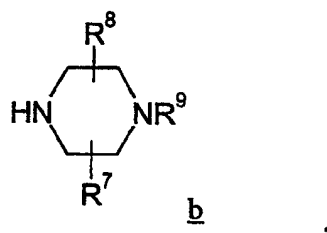
其中 n、R¹、R²、R³、R⁴、R⁶、R⁷、R⁸和 R⁹如权利要求 1 中所定义。

16. 制备权利要求 4 的式 Ib 化合物的方法，该方法包括使式 d 的化合物：

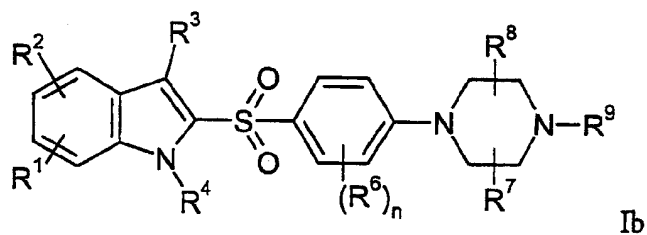


其中 X 为卤素，

与式 b 的哌嗪反应：

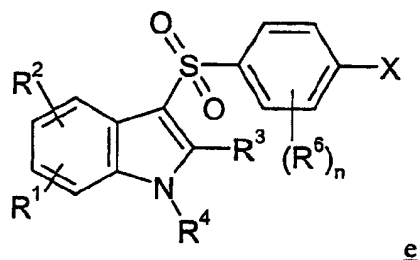


生成式 Ib 化合物:



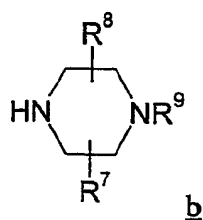
其中 n 、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^6 、 R^7 、 R^8 和 R^9 如权利要求 1 中所定义。

17. 制备权利要求 5 的式 Ic 化合物的方法, 该方法包括使式 e 的化合物:

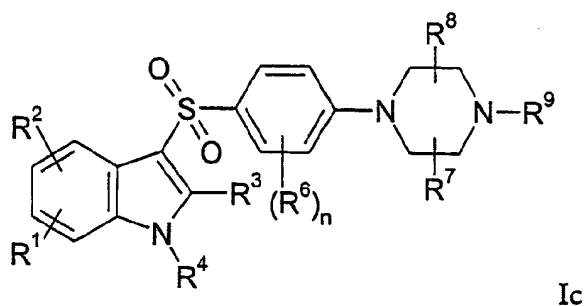


其中 X 为卤素,

与式 b 的哌嗪反应:



生成式 Ic 化合物:



其中 n 、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^6 、 R^7 、 R^8 和 R^9 如权利要求 1 中所定义。

18. 用于治疗疾病的药物组合物，其包含治疗有效量的至少一种权利要求 1 至 13 的化合物以及与之混合的一种或多种可药用载体。

19. 一种或多种权利要求 1 的式 I 化合物在制备药物中的用途，所述药物用于治疗或预防可被 5-HT₆ 激动剂减轻的疾病状态。

20. 权利要求 19 的用途，其中的疾病状态包括 CNS 病症。

21. 权利要求 20 的用途，其中的疾病状态包括精神病、精神分裂症、躁狂抑郁症、神经病症、记忆障碍、注意力缺陷障碍、帕金森病、肌萎缩性侧索硬化、阿尔茨海默病和亨廷顿舞蹈病。

22. 权利要求 19 的用途，其中的疾病状态包括胃肠道病症。

23. 权利要求 19 的用途，其中的疾病状态包括肥胖症。

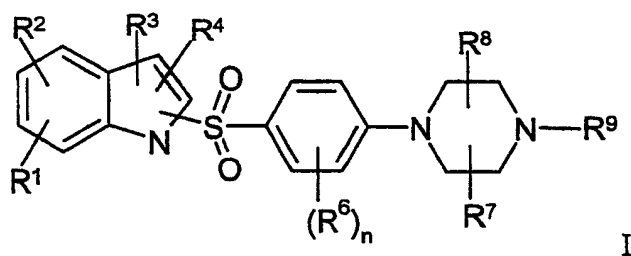
24. 上文所述的发明。

具有 5-HT₆ 受体亲和性的 4-哌嗪基苯磺酰基吡啶

本发明涉及新的具有 5-HT₆ 受体亲和性的 4-哌嗪基吡啶衍生物, 以及其相关的药物组合物、其作为治疗剂使用的方法和其制备方法。

作为脑中主要的调节性神经递质, 神经递质 5-羟色胺(5-HT)的功能是通过被称为 5-HT₁、5-HT₂、5-HT₃、5-HT₄、5-HT₅、5-HT₆ 和 5-HT₇ 的大量受体家族介导的。基于脑中高水平的 5-HT₆ 受体 mRNA, 已经提出 5-HT₆ 受体可能在中枢神经系统病症的病理学和治疗中发挥作用。具体而言, 已经确定 5-HT₆ 选择性配体对某些 CNS 病症有潜在治疗作用, 例如帕金森病、亨廷顿舞蹈病、焦虑症、抑郁症、躁狂抑郁症、精神病、癫痫、强迫症、偏头痛、阿尔茨海默病(认知记忆增强)、睡眠障碍、进食障碍如食欲缺乏和食欲过盛、惊恐发作、注意缺陷多动症(ADHD)、注意力缺陷障碍(attention deficit disorder, ADD)、滥用药物例如可卡因、乙醇、尼古丁和苯并二氮杂革类引起的脱瘾性脑综合征、精神分裂症以及与脊柱创伤和/或头部损伤有关的病症如脑积水。预计所述化合物还可用于治疗某些胃肠(GI)病症例如功能性肠病。(参见例如 B.L. Roth 等, *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 268, 1403-14120 页(1994)、D.R. Sibley 等, *Mol. Pharmacol.*, 43, 320-327 (1993)、A.J. Sleight 等, *Neurotransmission*, 11, 1-5 (1995)和 A.J. Sleight 等, *Serotonin ID Research Alert*, 1997, 2(3), 115-8)。还已经确定 5-HT₆ 拮抗剂是治疗肥胖症的潜在有用化合物。参见例如 Bentley 等, *Br. J. Pharmac.* 1999, 增刊 126; Bentley 等, *J. Psychopharmacol.* 1997, 增刊 A64: 255; Wooley 等, *Neuropharmacology* 2001, 41: 210-129; 和 WO 02/098878。

本发明的一个目的是(i)式 I 的化合物:



其中：

R^1 和 R^2 各自独立地为氢、烷基、芳基、酰基、卤素、硝基、氨基、氰基、烷氧基、羧基、芳氧基、烷硫基、芳硫基、硫羧基、羧基氨基、氨基羧基或卤代烷基；

R^3 和 R^4 各自独立地为氢、卤素、烷基、酰基、芳基或芳烷基；

n 为 0 至 4；

R^6 在每次出现时独立地为氢、烷基、烷氧基或卤素；

R^7 和 R^8 各自独立地为氢或烷基；且

R^9 为氢、烷基或芳烷基；

或者其单一异构体、异构体的外消旋或非外消旋混合物、前药，或者其可药用的盐或溶剂合物。

本发明进一步的目的是：

(ii) (i) 中的式 I 化合物，其中：

R^1 和 R^2 各自独立地为氢、卤素或烷氧基；

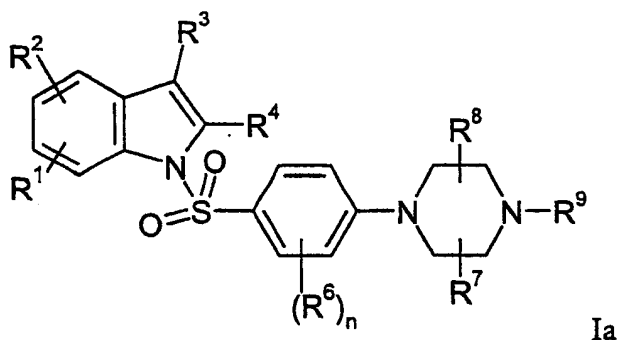
R^3 和 R^4 各自独立地为氢、卤素或烷基；

n 为 1 且 R^6 为氢或卤素；

R^7 和 R^8 为氢；且

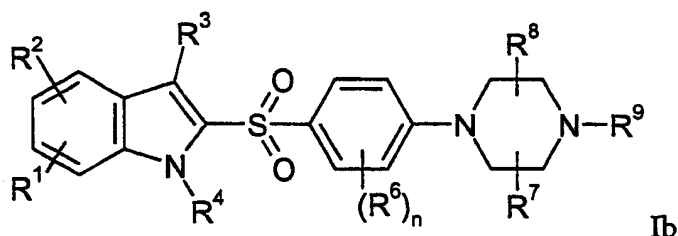
R^9 为氢或烷基。

(iii) (i) 中的式 I 化合物，其中所述的化合物具有式 Ia 的结构：



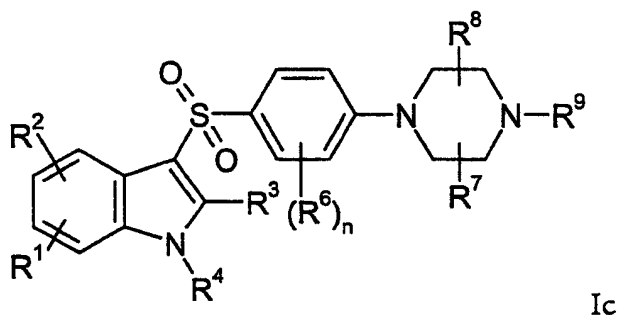
其中 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 n 、 R^6 、 R^7 、 R^8 和 R^9 如(i)中所定义。

(iv) (i)中的式 I 化合物，其中所述的化合物具有式 Ib 的结构：



其中 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 n 、 R^6 、 R^7 、 R^8 和 R^9 如(i)中所定义。

(v) (i)中的式 I 化合物，其中所述的化合物具有式 Ic 的结构：



其中 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 n 、 R^6 、 R^7 、 R^8 和 R^9 如(i)中所定义。

(vi) (iii)中的式 Ia 化合物，其中 R^1 和 R^2 各自独立地为氢、卤素或烷氧基； R^3 为氢或卤素； R^4 为氢或烷基； R^6 、 R^7 和 R^8 为氢且 R^9 为氢或烷基。

(vii) (vi)中的式 Ia 化合物，其中 R^1 和 R^2 各自独立地为氢、氟、溴或甲氧基； R^3 为氢或氟； R^4 各自为氢或甲基； R^6 、 R^7 和 R^8 为氢且 R^9 为氢或甲基。

(viii) (vii)中的式 Ia 化合物，所述的化合物是：

5-氟-1-(4-哌嗪-1-基-苯磺酰基)-1H-吡啶;
4-溴-1-(4-哌嗪-1-基-苯磺酰基)-1H-吡啶;
5-甲氧基-1-(4-哌嗪-1-基-苯磺酰基)-1H-吡啶;
1-(4-哌嗪-1-基-苯磺酰基)-1H-吡啶;
5-氟-1-[4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-苯磺酰基]-1H-吡啶;
3-氟-5-甲氧基-2-甲基-1-(4-哌嗪-1-基-苯磺酰基)-1H-吡啶。

(ix) (iv)中的式 Ib 化合物, 其中 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^6 、 R^7 、 R^8 和 R^9 均为氢。

(x) (ix)中的式 Ib 化合物, 所述的化合物是:

2-(4-哌嗪-1-基-苯磺酰基)-1H-吡啶。

(xi) (v)中的式 Ic 化合物, 其中 R^1 和 R^2 各自独立地为氢、卤素或烷氧基; R^3 为氢; R^4 为氢或烷基; n 为 1 且 R^6 为氢或卤素; R^7 和 R^8 为氢; 且 R^9 为氢或烷基。

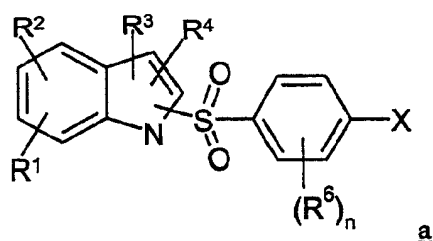
(xii) (xi)中的式 Ic 化合物, 其中 R^1 和 R^2 各自独立地为氢、氟、氯、溴、碘或甲氧基; R^3 为氢; R^4 为氢或甲基; n 为 1 且 R^6 为氢或氟; R^7 和 R^8 为氢; 且 R^9 为氢或甲基。

(xiii) (xii)中的式 Ic 化合物, 所述的化合物是:

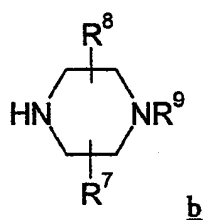
5-溴-1-甲基-3-(4-哌嗪-1-基-苯磺酰基)-1H-吡啶;
5-溴-3-(4-哌嗪-1-基-苯磺酰基)-1H-吡啶;
3-(4-哌嗪-1-基-苯磺酰基)-1H-吡啶;
1-甲基-3-(4-哌嗪-1-基-苯磺酰基)-1H-吡啶;
6-氟-3-(4-哌嗪-1-基-苯磺酰基)-1H-吡啶;
4-氟-3-(4-哌嗪-1-基-苯磺酰基)-1H-吡啶;
5-甲氧基-3-(4-哌嗪-1-基-苯磺酰基)-1H-吡啶;
5-氟-3-(4-哌嗪-1-基-苯磺酰基)-1H-吡啶;
7-氟-3-(4-哌嗪-1-基-苯磺酰基)-1H-吡啶;
6-氟-1-甲基-3-(4-哌嗪-1-基-苯磺酰基)-1H-吡啶;
3-[4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-苯磺酰基]-1H-吡啶;

7-溴-3-[4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-苯磺酰基]-1H-吡啶;
7-溴-3-(4-哌嗪-1-基-苯磺酰基)-1H-吡啶;
7-溴-3-(4-哌嗪-1-基-苯磺酰基)-1H-吡啶;
6-溴-3-[4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-苯磺酰基]-1H-吡啶;
5-碘-3-[4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-苯磺酰基]-1H-吡啶;
4-溴-3-[4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-苯磺酰基]-1H-吡啶;
4-溴-3-(4-哌嗪-1-基-苯磺酰基)-1H-吡啶;
5-碘-3-(4-哌嗪-1-基-苯磺酰基)-1H-吡啶;
6-溴-3-(4-哌嗪-1-基-苯磺酰基)-1H-吡啶;
3-(2-氯-4-哌嗪-1-基-苯磺酰基)-1H-吡啶;
3-(3-氯-4-哌嗪-1-基-苯磺酰基)-1H-吡啶;
5-溴-3-[2-氯-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-苯磺酰基]-1H-吡啶;
5-溴-3-(2-氯-4-哌嗪-1-基-苯磺酰基)-1H-吡啶;
5-氯-3-(3-氯-4-哌嗪-1-基-苯磺酰基)-1H-吡啶;
5-氯-3-(3-氯-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-苯磺酰基)-1H-吡啶;
3-(3-氯-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-苯磺酰基)-1H-吡啶;
5-溴-3-(3-氯-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-苯磺酰基)-1H-吡啶;
5-溴-3-(3-氯-4-哌嗪-1-基-苯磺酰基)-1H-吡啶;
5-氯-3-(2-氯-4-哌嗪-1-基-苯磺酰基)-1H-吡啶;
5-氯-3-(2-氯-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-苯磺酰基)-1H-吡啶;
3-(2-氯-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-苯磺酰基)-1H-吡啶;
5-溴-3-(2-氯-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-苯磺酰基)-1H-吡啶。

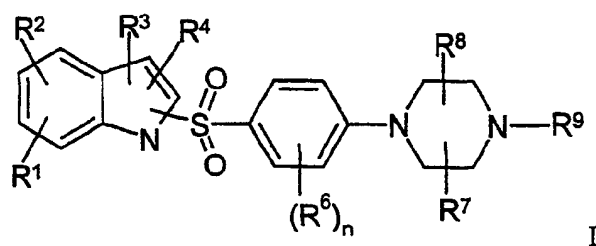
(xiv) 制备(i)中的式 I 化合物的方法, 该方法包括使式 a 的 4-卤代苯磺酰基-吡啶:



其中 X 为卤素，
与式 **b** 的哌嗪反应：

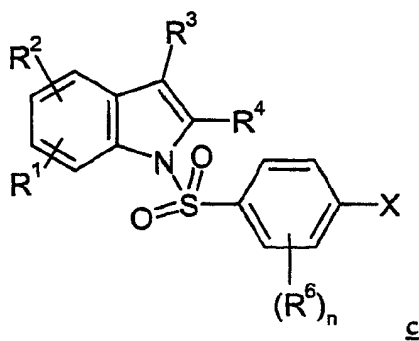


生成式 I 化合物：

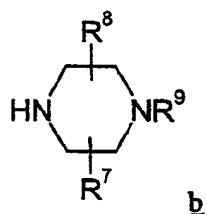


其中 n、R¹、R²、R³、R⁴、R⁶、R⁷、R⁸ 和 R⁹ 如(i)中所定义。

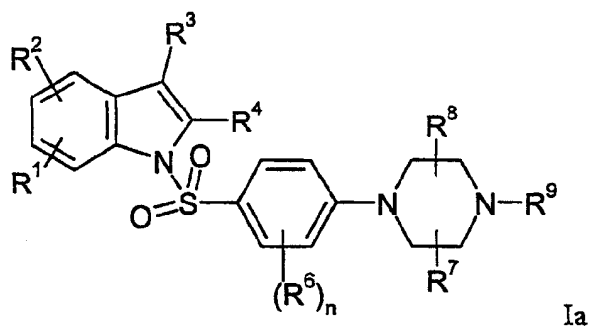
(xv) 制备(iii)中的式 Ia 化合物的方法，该方法包括使式 **c** 的化合物：



其中 X 为卤素，
与式 **b** 的哌嗪反应：

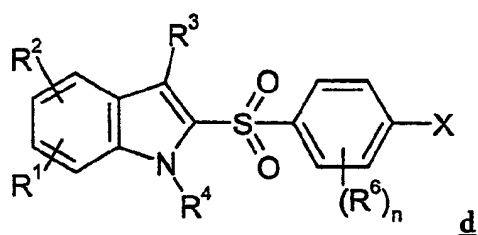


生成式 Ia 化合物:



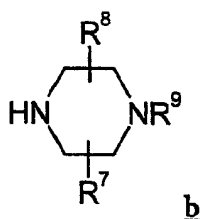
其中 n 、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^6 、 R^7 、 R^8 和 R^9 如(i)中所定义。

(xvi) 制备(iv)中的式 Ib 化合物的方法, 该方法包括使式 **d** 的化合物:

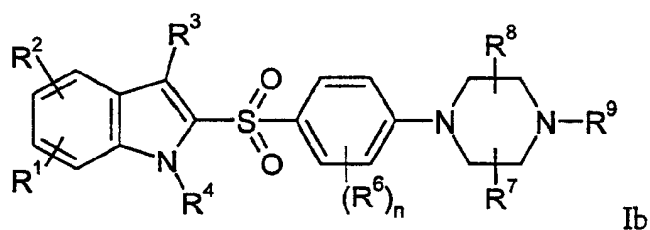


其中 X 为卤素,

与式 **b** 的哌嗪反应:

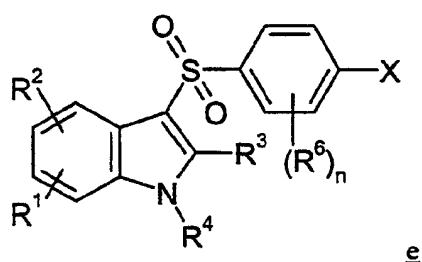


生成式 Ib 化合物:



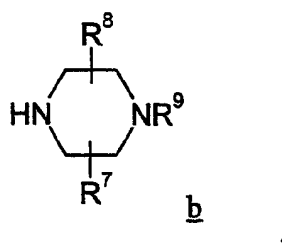
其中 n 、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^6 、 R^7 、 R^8 和 R^9 如(i)中所定义。

(xvii) 制备(v)中的式 Ic 化合物的方法, 该方法包括使式 e 的化合物:

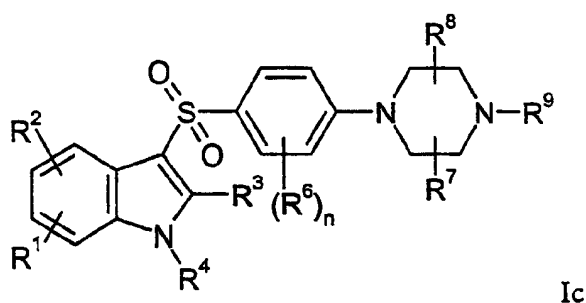


其中 X 为卤素,

与式 b 的哌嗪反应:



生成式 Ic 化合物:



其中 n 、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^6 、 R^7 、 R^8 和 R^9 如(i)中所定义。

(xviii) 用于治疗疾病的药物组合物, 其包含治疗有效量的至少一种(i)至(xiii)中的化合物以及与之混合的一种或多种可药用载体。

(xix) 一种或多种(i)中的式 I 化合物在制备药物中的用途, 所述药物用于治疗或预防可被 5-HT₆ 激动剂减轻的疾病状态。

(xx) (xix)中的用途, 其中的疾病状态包括 CNS 病症。

(xxi) (xx)中的用途, 其中的疾病状态包括精神病、精神分裂症、躁狂抑郁症、神经病症、记忆障碍、注意力缺陷障碍、帕金森病、肌萎缩性侧索硬化、阿尔茨海默病和亨廷顿舞蹈病。

(xxii) (xix)中的用途, 其中的疾病状态包括胃肠道病症。

(xxiii) (xix)中的用途, 其中的疾病状态包括肥胖症。

除非另有说明, 否则本申请(包括说明书和权利要求)中所用的下列术语具有以下给出的定义。必须注意到: 除非上下文清楚地表明并非如此, 否则说明书和所附权利要求中所用的单数形式“一个(种)”和“这个(种)”包括所指对象的复数。

除非另有说明, 否则“烷基”意指单价的直链、支链、环状的或者直链、支链或环状组合的饱和烃基, 其仅由碳原子和氢原子组成, 含有 1 至 12 个且包括 1 个和 12 个在内的碳原子。烷基的例子包括但不限于甲基、乙基、丙基、异丙基、异丁基、仲丁基、叔丁基、戊基、正己基、辛基、十二烷基等。

除非另有说明, 否则“低级烷基”意指单价的直链或支链饱和烃基, 其仅由碳原子和氢原子组成, 含有 1 至 6 个且包括 1 个和 6 个在内的碳原子。低级烷基的例子包括但不限于甲基、乙基、丙基、异丙基、仲丁基、叔丁基、正丁基、正戊基、正己基等。

除非另有说明, 否则“亚烷基”意指二价的直链或支链饱和烃基, 其仅由碳原子和氢原子组成, 含有 1 至 6 个且包括 1 个和 6 个在内的碳原子。亚烷基的例子包括但不限于亚甲基、亚乙基、亚丙基、2-甲基-亚丙基、亚丁基、2-乙基亚丁基等。

“烷氧基”意指基团-O-R, 其中 R 为此处所定义的低级烷基。烷氧基的例子包括但不限于甲氧基、乙氧基、异丙氧基等。

“卤代”和“卤素”可互换使用, 意指氟、氯、溴或碘。

“卤代烷基”意指被一个或多个相同或不同的卤素原子所取代的烷基。例如-CHCl₂、-CF₃、-CH₂CF₃、-CH₂CCl₃等。

“烷基硫基”或“烷基硫基”意指基团-S-R，其中 R 为此处所定义的低级烷基。烷基硫基的例子包括但不限于甲硫基、乙硫基、丁硫基等。

“烷基磺酰基”意指基团-SO₂R，其中 R 为此处所定义的低级烷基。烷基磺酰基的例子包括但不限于甲磺酰基、乙磺酰基等。

“芳硫基”或“芳基硫基”意指基团-S-R，其中 R 为此处所定义的芳基。

“芳基磺酰基”意指基团-SO₂R，其中 R 为此处所定义的芳基。

除非另有说明，否则“芳基”意指含有一个环或其中至少一个环在性质上是芳族环的多个稠合环的单价环状芳烃基，其可以任选地被羟基、氰基、低级烷基、低级烷氧基、硫烷基、卤素、卤代烷基、羟烷基、硝基、烷氧羰基、氨基、烷基氨基、二烷基氨基、氨基羰基、羰基氨基、氨基磺酰基、磺酰基氨基和/或三氟甲基取代。芳基的例子包括但不限于苯基、萘基、联苯基、2,3-二氢化茚基、蒽醌基(anthraquinolyl)等。取代的芳基的例子包括但不限于氟苯基、氯苯基、二氯苯基、三氟甲基苯基、甲苯基等。

除非另有说明，否则“杂芳基”意指含有一个或多个环、环中含有 1、2 或 3 个杂原子(选自氮、氧或硫)的单价芳族碳环基，其可以任选地被羟基、氰基、低级烷基、低级烷氧基、硫烷基、卤素、卤代烷基、羟烷基、硝基、烷氧羰基、氨基、烷基氨基、二烷基氨基、氨基羰基、羰基氨基、氨基磺酰基、磺酰基氨基和/或三氟甲基取代。杂芳基的例子包括但不限于咪唑基、噁唑基、噻唑基、吡嗪基、噻吩基、呋喃基、吡喃基、吡啶基、喹啉基、异喹啉基、苯并呋喃基、苯并噻吩基、苯并硫代吡喃基、苯并咪唑基、苯并噁唑基、苯并噻唑基、苯并吡喃基、吲唑基、吲哚基、异氮茚基、1,5-二氮杂萘基等。

“离去基团”意指具有合成有机化学中通常与之相关的含义的基团，即在烷基化条件下可被替换的原子或基团。离去基团的例子包括但不限于

卤素、烷基或芳基磺酰基氧基,例如甲磺酰基氧基、乙磺酰基氧基、硫甲基、苯磺酰基氧基、甲苯磺酰基氧基和噻吩基氧基、二卤代磺酰基氧基、任选被取代的苄氧基、异丙氧基、酰氧基等。

“氨基保护基”意指那些旨在在合成步骤中保护氮原子避免其发生不希望的反应的有机基团,其包括但不限于苄基(Bnz)、苄氧羰基(苯甲氧甲酰基,Cbz)、对甲氧基苄氧羰基、对硝基苄氧羰基、叔丁氧羰基(Boc)、三氟乙酰基等。优选使用 Boc 或 Cbz 作为氨基保护基,因为其较易除去,例如在 Boc 的情况下可用温和的酸例如在乙酸乙酯中的三氟乙酸或盐酸除去;或者在 Cbz 的情况下可通过催化氢化除去。

“任选的”或“任选地”意指随后描述的事件或条件可以发生但是不必发生,并且该描述包括其中事件或条件发生的情况和不发生的情况。例如,“任选的键”意指所述的键可以存在或可以不存在,且该描述包括单键、双键或三键。

“保护基团”或“保护基”意指具有合成化学中通常与之相关的含义、可选择性地阻断多官能团化合物中的一个反应位点以便使化学反应可选择性地在另一个未保护的反应位点上进行的基团。本发明的某些过程依靠保护基团来阻断反应物中存在的活性氧原子。对于醇羟基和酚羟基,可被成功地和选择性地除去的可接受的保护基包括被保护成乙酸酯、碳酸卤代烷基酯、苄基醚、烷基甲硅烷基醚、杂环基醚、甲基或烷基醚等。用于羧基的保护基团或阻断基团与所述的用于羟基的保护基类似,优选叔丁酯、苄酯或甲酯。

“惰性有机溶剂”或“惰性溶剂”意指在所述的与之相关的反应条件下溶剂是惰性的,所述的溶剂包括例如苯、甲苯、乙腈(ACN)、四氢呋喃(THF)、N,N-二甲基甲酰胺(DMF)、氯仿、二氯甲烷(DCM)、二氯乙烷(DCE)、乙醚、乙酸乙酯、丙酮、甲基乙基酮、甲醇、乙醇、丙醇、异丙醇、叔丁醇、二噁烷、吡啶等。除非作出相反说明,否则本发明的反应中所用的溶剂均是惰性溶剂。

“可药用的”意指可用于制备药物组合物,所述的组合物通常是安全、

无毒的，且在生物学和其它方面没有不希望的性质，且对兽用和人用药学用途均是可接受的。

化合物的“可药用盐”意指此处所定义的可药用的盐，其具有所需的母体化合物的药理学活性。这样的盐包括：

(1) 与无机酸例如盐酸、氢溴酸、硫酸、硝酸、磷酸等形成的酸加成盐；或与有机酸例如乙酸、苯磺酸、苯甲酸、樟脑磺酸、柠檬酸、乙磺酸、富马酸、葡庚糖酸、葡萄糖酸、谷氨酸、羟基乙酸、羟基苯甲酸、2-羟基乙磺酸、乳酸、马来酸、苹果酸、丙二酸、扁桃酸、甲磺酸、粘康酸、2-萘磺酸、丙酸、水杨酸、琥珀酸、酒石酸、对甲苯磺酸、三甲基乙酸、三氟乙酸等形成的酸加成盐；或

(2) 当母体化合物中存在的酸性质子被金属离子例如碱金属离子、碱土金属离子或铝离子替代时或者与有机或无机碱配位时形成的盐。可接受的有机碱包括二乙醇胺、乙醇胺、N-甲基谷氨酰胺、三乙醇胺、氨丁三醇等。可接受的无机碱包括氢氧化铝、氢氧化钙、氢氧化钾、碳酸钠和氢氧化钠。

优选的可药用盐为由乙酸、三氟乙酸、盐酸、硫酸、甲磺酸、马来酸、磷酸、酒石酸、柠檬酸、钠、钾、钙、锌和镁形成的盐。

应当理解：所有对可药用盐的提及均包括此处所定义的该酸加成盐的溶剂加成形式(溶剂合物)或晶体形式(多晶型物)。

“溶剂合物”意指含有化学计量的或非化学计量的溶剂的溶剂加成形式。一些化合物具有在结晶固体状态中捕获固定摩尔比的溶剂分子从而形成溶剂合物的趋势。如果溶剂是水，则形成的溶剂合物为水合物，当溶剂是醇时，则形成的溶剂合物为醇合物。通过使一分子或多分子水与一分子物质结合可形成水合物，其中水保持其分子状态 H_2O ，所述的结合能形成一种或多种水合物。

“前药”或“前体药物”意指化合物的药理学非活性形式，其必须于施用后在施用对象体内例如被生物液体或酶代谢成为该化合物的药理学活性形式，以产生所需的药理学作用。式 I 化合物的前药通过对式 I 化合物

中存在的一种或多种官能团进行修饰来制备,这种修饰可以在体内被裂解以释放出母体化合物。前药包括其中式 I 化合物中的羟基、氨基、巯基、羧基或羰基与可在体内被裂解而分别产生游离的羟基、氨基、巯基、羧基或羰基的任何基团键合的式 I 化合物。前药的例子包括但不限于酯(例如乙酸酯、二烷基氨基乙酸酯、甲酸酯、磷酸酯、硫酸酯和苯甲酸酯衍生物)、羟基官能团的氨基甲酸酯(例如 N,N-二甲基羰基)、羧基官能团的酯(例如乙酯和吗啉代乙醇酯)、N-酰基衍生物(例如 N-乙酰基)、N-曼尼希碱、席夫碱、氨基官能团的烯胺酮(enaminone)、肟、缩醛、缩酮、式 I 化合物中的酮、醛官能团的烯醇酯等。

前药可以在吸收之前、吸收期间、吸收之后或在特定部位被代谢。尽管许多化合物的代谢主要发生在肝脏,但几乎所有其它组织和器官、尤其是肺均能进行不同程度的代谢。化合物的前药形式可以被用来例如提高生物利用度、改善施用对象的可接受性例如通过掩蔽或减小令人不愉快的特征如苦味或胃肠刺激性来实现、改变溶解度例如对于静脉内使用、提供延长的或持续的释放或递送、增加配制的容易性或提供化合物的定位递送。此处对化合物的提及包括化合物的前药形式。前药在下列文献中有描述:

The Organic Chemistry of Drug Design and Drug Action, Richard B. Silverman 编辑, Academic Press, San Diego, 1992, 第 8 章, “前药和药物递送系统”, 352-401 页; *Design of Prodrugs*, H. Bundgaard 编辑, Elsevier Science, Amsterdam, 1985; *Design of Biopharmaceutical Properties through Prodrugs and Analogs*, E.B. Roche 编辑, American Pharmaceutical Association, Washington, 1977 以及 *Drug Delivery Systems*, R.L. Juliano 编辑, Oxford Univ. Press, Oxford, 1980。

“施用对象”意指哺乳动物和非哺乳动物。哺乳动物意指哺乳类中的任何成员,包括但不限于人、非人灵长类动物例如黑猩猩和其它猿类和猴类、农场动物例如牛、马、绵羊、山羊和猪、家畜例如兔、狗和猫、包括啮齿类动物例如大鼠、小鼠和豚鼠在内的实验室动物等。非哺乳动物的例子包括但不限于鸟等。术语“施用对象”不表示特定的年龄或性别。

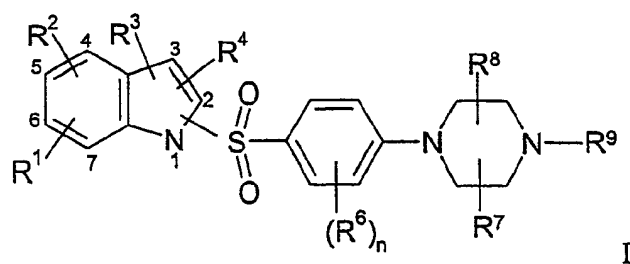
“治疗有效量”意指当施用于施用对象以治疗疾病状态时足够实现对该疾病状态进行治疗的化合物量。“治疗有效量”将根据化合物、所治疗的疾病状态、所治疗疾病的严重性、施用对象的年龄和有关健康状况、施用的途径和形式、主治医师或兽医执业者的判断等因素而变化。

“疾病状态”意指任何疾病、病症、症状或适应症。

在整个申请中，所用的下述缩略语具有以下含义：

Alk	烷基
Boc	N-叔丁氧羰基
m-CPBA	间氯过苯甲酸
DCM	二氯甲烷
DTB	二碳酸二叔丁酯
DMF	N,N-二甲基甲酰胺
DMFDMA	N,N-二甲基甲酰胺二甲缩醛
DMSO	二甲亚砜
L	离去基团
Oxone TM	过硫酸氢钾
P	保护基
TFA	三氟乙酸
THF	四氢呋喃

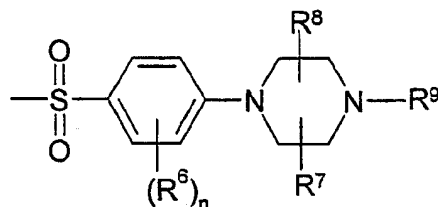
本发明化合物的命名和编号如下所示：



通常，此处所用的命名基于 AUTONOMTM 4.0 版，其是用于产生 IUPAC 系统命名的 Beilstein Institute 计算机系统。但是，由于严格遵守这些建议会导致当仅有一个取代基改变时命名会从根本上改变，因此以保持

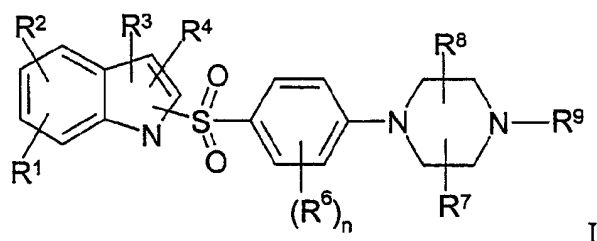
分子的基本结构在命名中一致的方式对化合物进行命名。

例如, 其中 R^2 、 R^3 和 R^4 为氢、 R^1 为氟(通过吡啶环的 5 位连接)、基团:



通过吡啶环的 1 位连接、 R^6 、 R^7 和 R^8 为氢且 R^9 为甲基的式 I 化合物被命名为 5-氟-1-[4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-苯磺酰基]-1H-吡啶。

本发明提供了式 I 化合物:



其中:

R^1 和 R^2 各自独立地为氢、烷基、芳基、酰基、卤素、硝基、氨基、氰基、烷氧基、羟基、芳氧基、烷硫基、芳硫基、硫羟基、羰基氨基、氨基羰基或卤代烷基; 优选 R^1 和 R^2 各自独立地为氢、卤素或烷氧基; 更优选为氢或卤素;

R^3 和 R^4 各自独立地为氢、卤素、烷基、酰基、芳基或芳烷基; 优选 R^3 和 R^4 各自独立地为氢或烷基;

n 为 0 至 3; 优选 n 为 0 至 1;

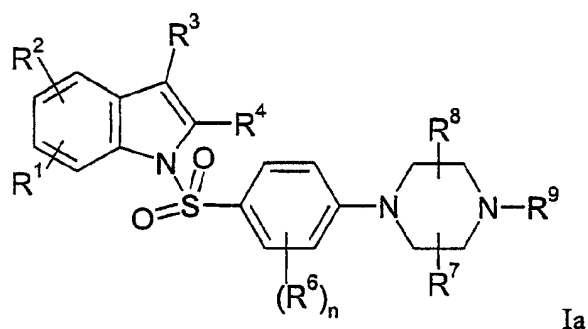
R^6 在每次出现时独立地为氢、烷基、烷氧基或卤素; 优选 R^6 为氢或卤素;

R^7 和 R^8 各自独立地为氢或烷基; 且

R^9 为氢、烷基或芳烷基; 优选 R^9 为氢或烷基;

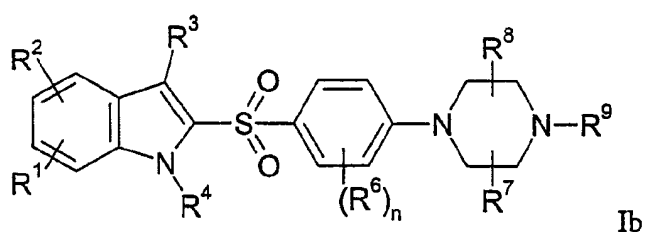
或者其单一异构体、异构体的外消旋或非外消旋混合物、前药, 或者其可药用的盐或溶剂合物。

在本发明的某些实施方案中，式 I 化合物可以为式 Ia 化合物：



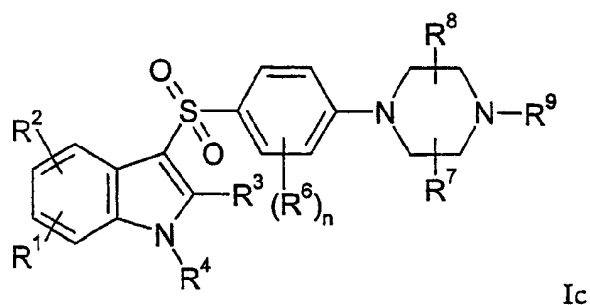
其中 n 、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^6 、 R^7 、 R^8 和 R^9 如此处所定义。

在其它实施方案中，式 I 化合物可以为式 Ib 化合物：



其中 n 、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^6 、 R^7 、 R^8 和 R^9 如此处所定义。

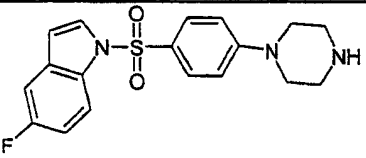
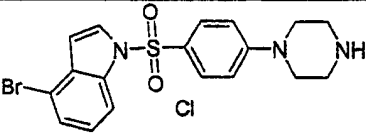
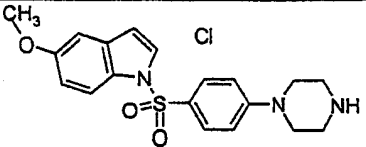
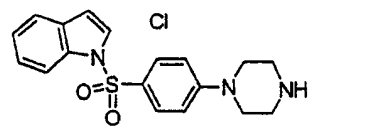
在更优选的实施方案中，式 I 化合物为式 Ic 化合物：

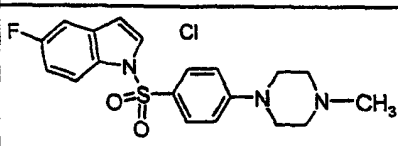
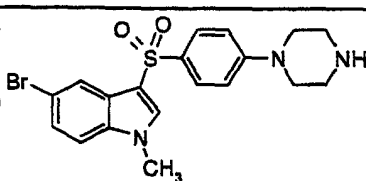
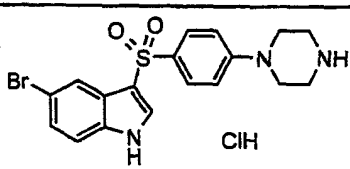
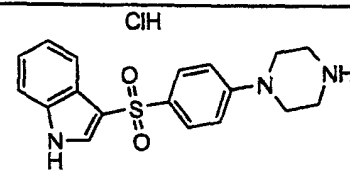
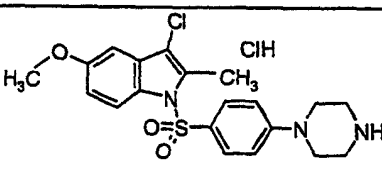
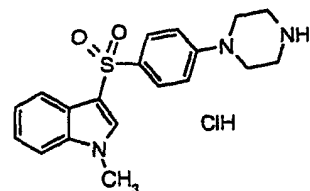
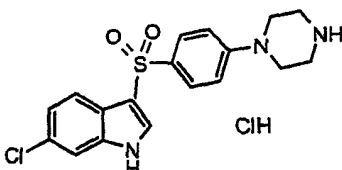


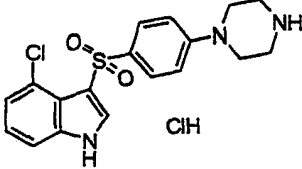
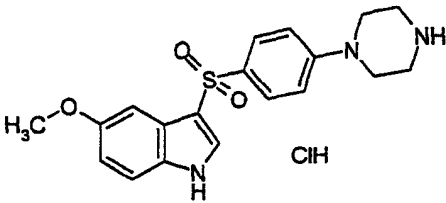
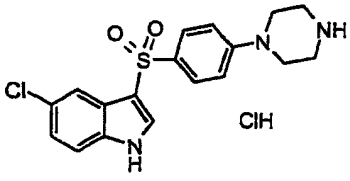
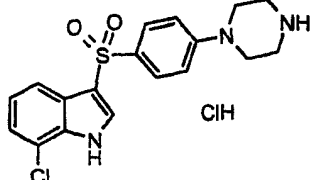
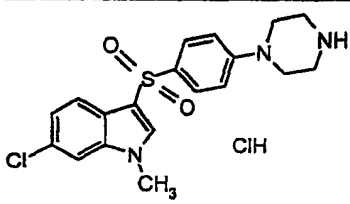
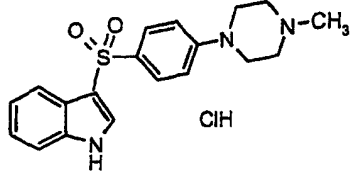
其中 n 、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^6 、 R^7 、 R^8 和 R^9 如此处所定义。

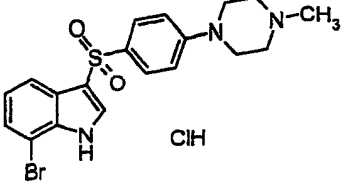
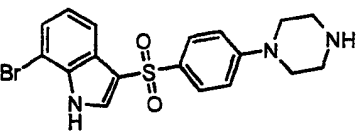
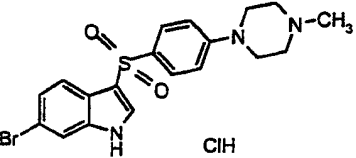
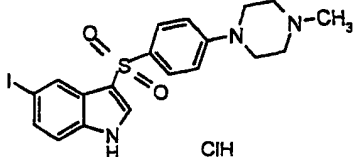
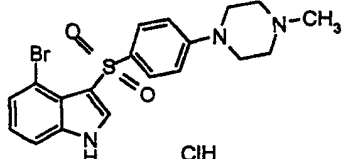
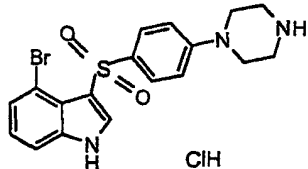
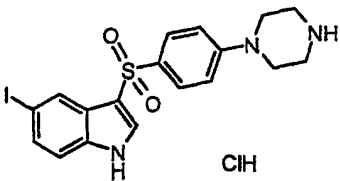
本发明的代表性化合物如表 1 中所示。在许多情况下，表 1 中的化合物为盐酸盐形式。

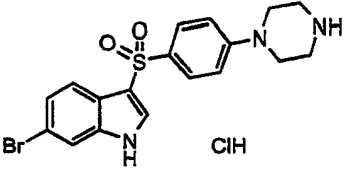
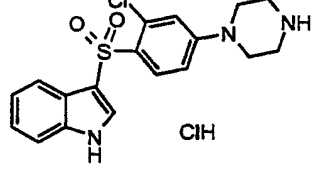
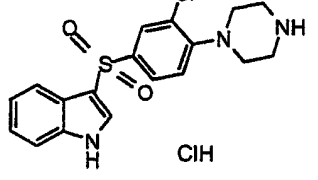
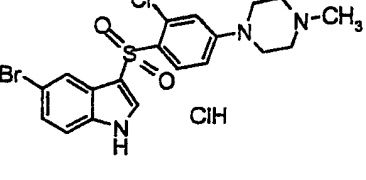
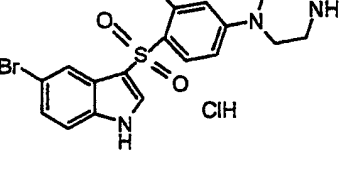
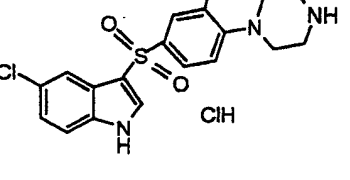
表 1

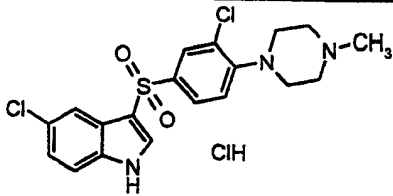
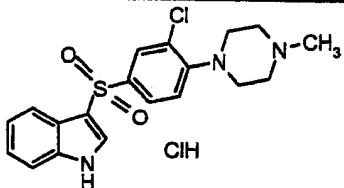
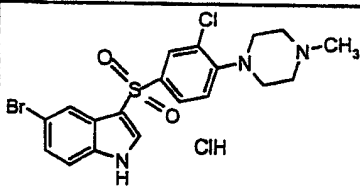
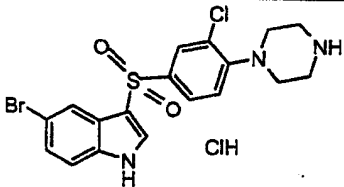
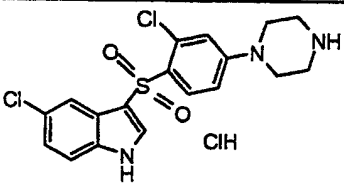
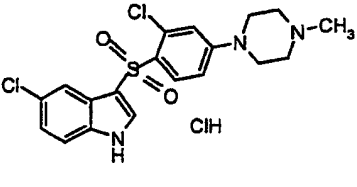
编号	结构	名称	M+H 或 MP °C	实施例
1		5-氟-1-(4-哌嗪-1-基-苯磺酰基)-1H-吲哚	M+H 360	1
2		4-溴-1-(4-哌嗪-1-基-苯磺酰基)-1H-吲哚	M+H 421	1
3		5-甲氧基-1-(4-哌嗪-1-基-苯磺酰基)-1H-吲哚	M+H 372	1
4		1-(4-哌嗪-1-基-苯磺酰基)-1H-吲哚	M+H 342	1

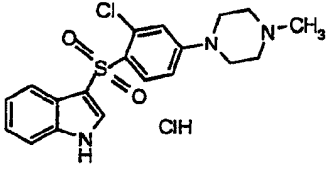
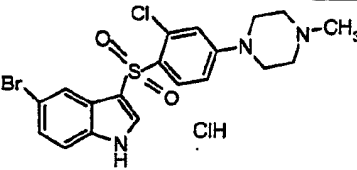
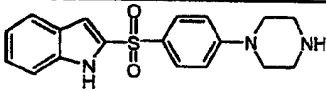
编号	结构	名称	M+H或 MP °C	实施例
5		5-氟-1-[4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-苯磺酰基]-1H-吲哚	M+H 374	1
6		5-溴-1-甲基-3-(4-哌嗪-1-基-苯磺酰基)-1H-吲哚	M+H 435	3
7		5-溴-3-(4-哌嗪-1-基-苯磺酰基)-1H-吲哚	M+H 421	3
8		3-(4-哌嗪-1-基-苯磺酰基)-1H-吲哚	M+H 342	3
9		3-氯-5-甲氧基-2-甲基-1-(4-哌嗪-1-基-苯磺酰基)-1H-吲哚	M+H 420	1
10		1-甲基-3-(4-哌嗪-1-基-苯磺酰基)-1H-吲哚	M+H 356	3
11		6-氯-3-(4-哌嗪-1-基-苯磺酰基)-1H-吲哚	M+H 376	3

编号	结构	名称	M+H 或 MP °C	实施例
12		4-氯-3-(4-咪 嗪-1-基-苯磺 酰基)-1H-吡 啶	M+H 376	3
13		5-甲氧基-3-(4- 咪嗪-1-基-苯 磺酰基)-1H-吡 啶	M+H 372	3
14		5-氯-3-(4- 咪嗪-1-基-苯 磺酰基)-1H-吡 啶	M+H 376	3
15		7-氯-3-(4- 咪嗪-1-基- 苯磺酰基)-1H- 吡啶	M+H 376	3
16		6-氯-1-甲基 -3-(4-咪嗪-1- 基-苯磺酰基) -1H-吡啶	M+H 422	3
17		3-[4-(4-甲基- 咪嗪-1-基)- 苯磺酰基]-1H- 吡啶	M+H 356	3

编号	结构	名称	M+H 或 MP °C	实施例
18		7-溴-3-[4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-苯磺酰基]-1H-吲哚	M+H 435	3
19		7-溴-3-(4-哌嗪-1-基-苯磺酰基)-1H-吲哚	M+H 421	3
20		6-溴-3-[4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-苯磺酰基]-1H-吲哚	M+H 435	3
21		5-碘-3-[4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-苯磺酰基]-1H-吲哚	M+H 482	3
22		4-溴-3-[4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-苯磺酰基]-1H-吲哚	M+H 435	3
23		4-溴-3-(4-哌嗪-1-基-苯磺酰基)-1H-吲哚	M+H 421	3
24		5-碘-3-(4-哌嗪-1-基-苯磺酰基)-1H-吲哚	M+H 468	3

编号	结构	名称	M+H 或 MP °C	实施例
25		6-溴-3-(4- 吲哚-1-基- 苯磺酰基)-1H- 吡唑	M+H 421	3
26		3-(2-氯-4- 吲哚-1-基- 苯磺酰基)-1H- 吡唑	M+H 376	3
27		3-(3-氯-4- 吲哚-1-基- 苯磺酰基)-1H- 吡唑	M+H 376	3
28		5-溴-3-[2-氯 -4-(4-甲基-吲哚 -1-基)-苯磺酰基] -1H-吡唑	M+H 468	3
29		5-溴-3-(2-氯 -4-吲哚-1-基 -苯磺酰基)-1H- 吡唑	MP 283-286°	3
30		5-氯-3-(3-氯-4- 吲哚-1-基-苯磺 酰基)-1H-吡唑	MP 252-258°	3

编号	结构	名称	M+H或 MP °C	实施例
31		5-氯-3-(3-氯-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-苯磺酰基)-1H-吡唑	MP 198-202°	3
32		3-(3-氯-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-苯磺酰基)-1H-吡唑	M+H 390	3
33		5-溴-3-(3-氯-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-苯磺酰基)-1H-吡唑	MP 194-197°	3
34		5-溴-3-(3-氯-4-哌嗪-1-基-苯磺酰基)-1H-吡唑	MP 210-218°	3
35		5-氯-3-(2-氯-4-哌嗪-1-基-苯磺酰基)-1H-吡唑	M+H 410	3
36		5-氯-3-(2-氯-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-苯磺酰基)-1H-吡唑	MP 250°	3

编号	结构	名称	M+H或 MP °C	实施例
37		3-(2-氯-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-苯磺酰基)-1H-吲哚	M+H 390	3
38		5-溴-3-(2-氯-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-苯磺酰基)-1H-吲哚	M+H 468	3
39		2-(4-哌嗪-1-基-苯磺酰基)-1H-吲哚	M+H 342	2

另一方面，本发明提供了包含至少一种式 I 化合物以及一种或多种可药用的载体、稀释剂、辅剂或赋形剂的药物组合物。

本发明的另一方面提供了在施用对象中治疗中枢神经系统(CNS)疾病状态或病症的方法，该方法包括对需要其的施用对象施用治疗有效量的至少一种式 I 化合物。所述的疾病状态可包括精神病、精神分裂症、躁狂抑郁症、神经障碍、记忆障碍、注意力缺陷障碍、帕金森病、肌萎缩性侧索硬化、阿尔茨海默病和/或亨廷顿舞蹈病。

本发明的另一方面提供了在施用对象中治疗胃肠道病症的方法，该方法包括对施用对象施用治疗有效量的式 I 化合物。

本发明的另一方面提供了根据如下所述的合成步骤制备式 I 化合物的方法。

本发明的化合物可通过以下所示和所述的举例性合成反应流程图中所描述的方法制备。

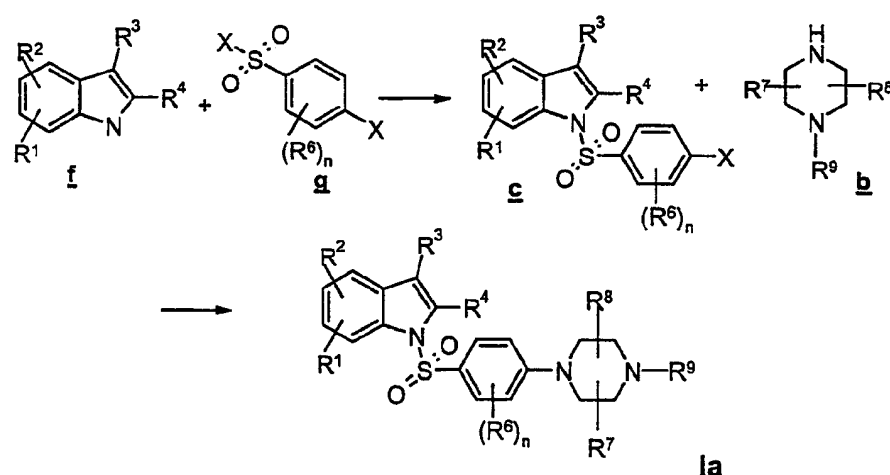
制备这些化合物所用的起始原料和试剂通常可从销售供应商例如

Aldrich Chemical Co.处获得或者可根据参考文献例如 *Fieser and Fieser's Reagents for Organic Synthesis*; Wiley & Sons: 纽约, 1991, 1-15 卷; *Rodd's Chemistry of Carbon Compounds*, Elsevier Science Publishers, 1989, 1-5 卷和增刊; 和 *Organic Reactions*, Wiley & Sons: 纽约, 1991, 1-40 卷中所给出的操作用本领域技术人员公知的方法制备。此处使用的吲哚起始原料可商购获得或者可用常规技术、例如 Sundberg, R.J.在 *The Chemistry of Indoles*, Academic Press, 纽约, 1970 中所述的常规技术制备。以下的合成反应流程图仅仅是对一些可用于合成本发明化合物的方法的举例说明, 可以对这些合成反应流程图进行各种修改, 在参考本申请所包含的公开内容后, 本领域技术人员可获知对这些修改的启示。

如果需要, 可用常规技术将该合成反应流程图中的起始原料和中间体进行分离和纯化, 这些技术包括但不限于过滤、蒸馏、结晶、色谱法等。这些物质可以用包括物理常数和图谱数据在内的常规方法来表征。

除非作出相反的规定, 否则此处所述的反应优选于大气压力下在约-78℃至约 150℃、更优选约 0℃至约 125℃、最优选且方便地在约室温(或环境温度)、例如约 20℃的反应温度下进行。

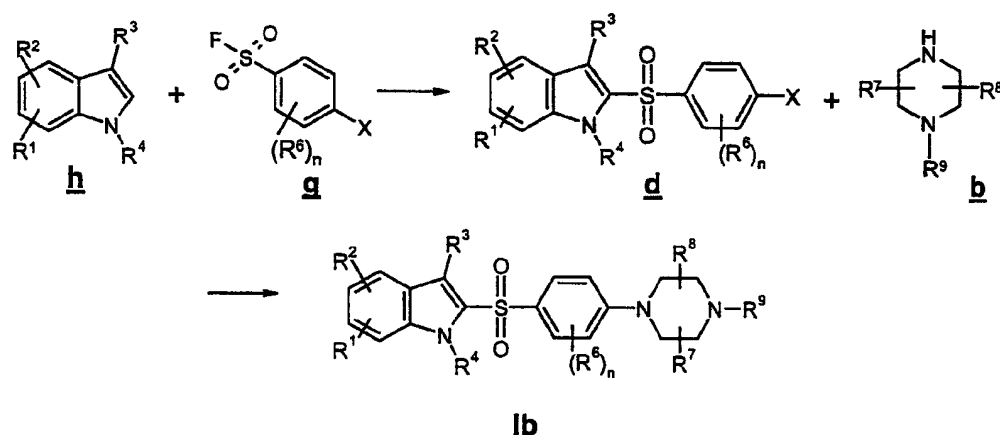
式 Ia 化合物可以如流程图 A 中所示制备, 其中 X、n、R¹、R²、R³、R⁴、R⁶、R⁷、R⁸和 R⁹如此处所定义。



流程图 A

在流程图 A 中,通过使吲哚化合物 f 与带有所需的一个或多个 R^6 取代基的 4-卤代苯磺酰卤 g 在碱性条件下反应形成 1-(4-卤代苯磺酰基)-1H-吲哚 c。然后可以使 1-(4-卤代苯磺酰基)-1H-吲哚 c 与过量的哌嗪 b 在极性非质子溶剂中反应,得到相应的式 Ia 的 1-(4-哌嗪-1-基-苯磺酰基)-1H-吲哚。

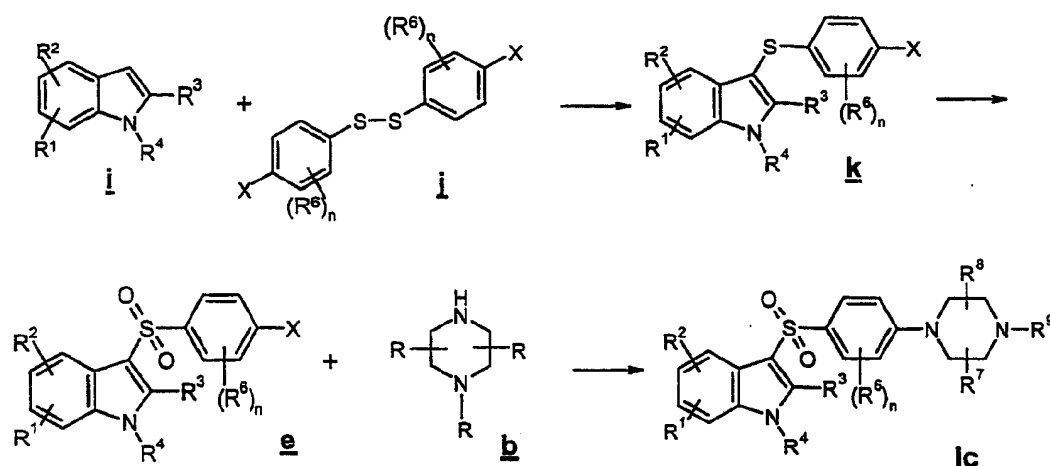
式 Ib 化合物可以按照流程图 B 中所示的方法制备,其中 X、n、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^6 、 R^7 、 R^8 和 R^9 如此处所定义。



流程图 B

在流程图 B 中,使吲哚化合物 h 与烷基锂试剂或其它强碱在无水极性非质子条件下和干冰/丙酮温度下反应,通过在 2-位脱质子生成相应的吲哚阴离子(未给出)。当 R^4 为氢时,可以用适宜的可除去的保护基保护化合物 h 的吲哚氮原子。然后可以将 4-卤代苯磺酰氟 g 直接加至吲哚化合物 h 的阴离子中,得到 2-(4-卤代苯磺酰基)-1H-吲哚 d。然后可以使 2-(4-卤代苯磺酰基)-1H-吲哚 d 与过量的哌嗪 b 反应,得到相应的式 Ib 的 2-(4-哌嗪-1-基-苯磺酰基)-1H-吲哚。

式 Ic 化合物可以按照流程图 C 中所示的方法制备,其中 X、n、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^6 、 R^7 、 R^8 和 R^9 还是如此处所定义。



流程图 C

在流程图 C 中, 使吲哚化合物 **i** 与 4-卤代苯基二硫化物 **i** 于碱金属氢化物或类似强碱存在下在干燥的极性非质子条件下反应, 得到化合物 **k** 3-(4-卤代苯硫基)-1H-吲哚。在流程图 C 的方法中, 化合物 **i** 中的 R^4 优选为氢。然后可以使化合物 **k** 与过酸或类似的氧化剂反应, 得到化合物 **e** 3-(4-卤代苯磺酰基)-1H-吲哚。使 3-(4-卤代苯磺酰基)-1H-吲哚化合物 **e** 与过量的哌嗪 **b** 反应, 得到式 **Ic** 的 3-(4-哌嗪-1-基-苯磺酰基)-1H-吲哚。当希望式 **Ic** 的化合物含有为烷基的 R^4 时, 可以在硫基化合物 **k** 形成后对吲哚环 1-位的吲哚氮原子进行烷基化。

以上合成流程图的许多变体均是可能的, 其本身也会给本领域技术人员以启示。本领域技术人员还可意识到在一些式 **I** 化合物中存在立构中心。因此, 本发明包括式 **I** 化合物的所有可能的立体异构体和几何异构体, 不仅包括外消旋化合物, 而且还包括光学活性异构体。当希望获得单一对映体形式的式 **I** 化合物时, 其可以通过拆分最终产物或者通过由异构体纯的起始原料或任何常规的中间体起始进行立体有择合成来得到。可通过任何合适的本领域已知的方法来实现最终产物、中间体或起始原料的拆分。参见例如, E.L. Eliel 的 *Stereochemistry of Carbon Compounds* (McGraw Hill, 1962) 和 S.H. Wilen 的 *Tables of Resolving Agents*。

本发明的化合物具有选择性 5-HT₆ 受体亲和性, 因此预计其可用于治

疗某些 CNS 病症如帕金森病、亨廷顿舞蹈病、焦虑症、抑郁症、躁狂抑郁症、精神病、癫痫、强迫症、偏头痛、阿尔茨海默病(认知记忆增强)、睡眠障碍、进食障碍如食欲缺乏和食欲过盛、惊恐发作、注意缺陷多动症(ADHD)、注意力缺陷障碍(ADD)、滥用药物如可卡因、乙醇、尼古丁和苯并二氮杂革类引起的脱瘾性脑综合征、精神分裂症以及与脊柱创伤和/或头部损伤有关的病症如脑积水以及其它通过 5-HT₆ 受体或其它 5-HT 受体介导的或与之相关的疾病、病症或病情。预计所述化合物还可用于治疗某些 GI(胃肠)病症如功能性肠病或肠易激惹综合征(IBS)。

本发明化合物的药理学可通过本领域公认的方法测定。在放射性配体结合和功能分析中用于测定供试化合物对 5-HT₆ 受体的亲和性的体外技术在实施例 5 中有描述。

本发明包括药物组合物，其包含至少一种本发明的化合物或其单一异构体、异构体的外消旋或非外消旋混合物或可药用的盐或溶剂合物和至少一种可药用的载体以及任选地其它治疗性和/或预防性成分。

通常，本发明的化合物通过用于发挥类似效用的物质的任何常规施用方式以治疗有效量被施用。适宜的剂量范围典型地为每天 1-500 mg，优选每天 1-100 mg，最优选每天 1-30 mg，这取决于多种因素，例如所治疗疾病的严重性、施用对象的年龄和相对健康状况、所用化合物的效力、施用的途径和形式、施用所针对的适应症以及相关医学执业者的偏好和经验。治疗所述疾病领域的普通技术人员无需过多实验依靠个人知识和本申请的公开内容即能确定用于给定疾病的本发明化合物的治疗有效量。

通常，本发明的化合物以药物制剂形式施用，所述的药物制剂包括那些适于口服(包括口腔和舌下)、直肠、鼻、局部、肺、阴道或胃肠外(包括肌肉内、动脉内、鞘内、皮下和静脉内)施用的药物制剂或适于吸入或吹入施用形式的药物制剂。优选的施用方式通常为口服，使用合适的日剂量方案，可根据疾痛程度对其进行调整。

可将本发明的一种或多种化合物与一种或多种常规辅剂、载体或稀释剂一起置于药物组合物和单位剂量形式中。药物组合物和单位剂量形式可

包含常规比例的常规成分，含有或不含有另外的活性化合物或成分，单位剂量形式可以含有与所应用的计划日剂量范围相称的任何适宜的有有效量的活性成分。药物组合物的应用形式可以是固体例如片剂或填充胶囊剂、半固体、粉末、缓释制剂或液体例如溶液剂、混悬剂、乳剂、酏剂或口服使用的填充胶囊剂；或是用于直肠或阴道施用的栓剂形式；或是用于胃肠外使用的无菌注射用溶液形式。因此，每片中含有约 1mg 活性成分或更宽地，含有约 0.01 至约 100mg 活性成分的制剂是适宜的代表性的单位剂量形式。

本发明的化合物可以配制成各种口服施用的剂量形式。药物组合物和剂量形式可以包含本发明的一种或多种化合物或其可药用盐作为活性成分。可药用的载体可以是固体或液体。固体形式的制剂包括散剂、片剂、丸剂、胶囊剂、扁囊剂、栓剂和可分散的颗粒剂。固体载体可以是一种或多种物质，其也可以用作稀释剂、矫味剂、增溶剂、润滑剂、悬浮剂、粘合剂、防腐剂、片剂崩解剂或包囊材料。在散剂中，载体通常为研细的固体，其与研细的活性成分形成混合物。在片剂中，活性成分通常与具有必需粘合能力的载体以适宜的比例相混合并压制成所需的形状和大小。散剂和片剂优选含有约 1% 至约 70% 的活性化合物。适宜的载体包括但不限于碳酸镁、硬脂酸镁、滑石粉、糖、乳糖、果胶、糊精、淀粉、明胶、西黄蓍胶、甲基纤维素、羧甲基纤维素钠、低熔点蜡、可可脂等。术语“制剂”旨在包括含有包囊材料作为载体以提供胶囊的活性化合物的制剂，在所述胶囊中带有或不带有载体的活性成分被与之结合的该载体所包围。类似地，还包括扁囊剂和锭剂。片剂、散剂、胶囊剂、丸剂、扁囊剂和锭剂均是适于口服施用的固体形式。

其它适于口服施用的形式包括液体形式的制剂(包括乳剂、糖浆、酏剂、水性溶液剂、水性混悬剂)或旨在在使用前即刻转变为液体形式制剂的固体形式的制剂。乳剂可以在溶液例如丙二醇水溶液中制备或可以含有乳化剂例如卵磷脂、脱水山梨醇单油酸酯或阿拉伯胶。水性溶液剂可通过将活性成分溶解在水中并加入适宜的着色剂、矫味剂、稳定剂和增稠剂来制备。水性混悬剂可通过用粘性物质例如天然或合成的胶、树脂、甲基纤维素、

羧甲基纤维素钠和其它公知的悬浮剂将研细的活性成分分散在水中来制备。液体形式的制剂包括溶液剂、混悬剂和乳剂，除了活性成分外其还可以含有着色剂、矫味剂、稳定剂、缓冲剂、人造的和天然的甜味剂、分散剂、增稠剂、增溶剂等。

本发明的化合物可被配制用于胃肠外施用(例如，通过注射如快速浓注或连续输注施用)，并且可以以单位剂量形式存在于安瓿、预先灌装的注射器、小容量输液中或存在于添加了防腐剂的剂量容器中。组合物可采用的形式有例如在油性或水性赋形剂中的混悬剂、溶液剂或乳剂，例如在聚乙二醇水溶液中的溶液剂。油性或非水性载体、稀释剂、溶剂或赋形剂的例子包括丙二醇、聚乙二醇、植物油(例如橄榄油)和注射用有机酯(例如油酸乙酯)，并且可含有制剂物质如防腐剂、湿润剂、乳化剂或悬浮剂、稳定剂和/或分散剂。或者，活性成分可以为粉末形式，其获得方法是将无菌固体进行无菌分装或通过将溶液冻干以便在使用前用适宜的赋形剂例如无菌、无热原的水进行构建。

本发明的化合物可被配制用于以软膏剂、乳膏剂或洗剂形式或以透皮贴剂形式局部施用于表皮。软膏剂和乳膏剂可以例如用添加了适宜的增稠剂和/或胶凝剂的水性或油性基质进行配制。洗剂可以用水性或油性基质配制并且通常还含有一种或多种乳化剂、稳定剂、分散剂、悬浮剂、增稠剂或着色剂。适于在口中局部施用的制剂包括包含处于矫味基质、通常为蔗糖和阿拉伯胶或西黄蓍胶中的活性成分的锭剂；包含处于惰性基质如明胶和甘油或蔗糖和阿拉伯胶中的活性成分的锭剂；以及包含处于适宜液体载体中的活性成分的漱口剂。

本发明的化合物可被配制用于以栓剂形式施用。可首先将低熔点蜡如脂肪酸甘油酯混合物或可可脂熔化，并将活性成分例如通过搅拌均匀分散。然后将熔融的均匀混合物倒入合适大小的模具中，使其冷却并固化。

本发明的化合物可被配制用于阴道施用。除活性成分外还含有本领域公知载体的阴道栓、卫生栓、乳膏剂、凝胶剂、糊剂、泡沫剂(foam)或喷雾剂是适宜的。

本发明的化合物可被配制用于经鼻施用。可将溶液剂或混悬剂通过常规方法、例如用滴管、吸管或喷雾器直接应用于鼻腔。制剂可以是单剂量或多剂量形式。对于滴管或吸管的多剂量形式，这可以通过由患者施用适宜的、预定体积的溶液剂或混悬剂来实现。对于喷雾器，这可以例如通过计量雾化喷雾泵来实现。

本发明的化合物可被配制用于气雾剂施用，特别是施用于呼吸道并且包括鼻内施用。化合物通常具有小的粒度，例如5微米或更小数量级的粒度。所述的粒度可通过本领域公知的方法、例如通过微粉化获得。活性成分以含有适宜抛射剂如含氯氟烃(CFC)例如二氯二氟甲烷、三氯氟甲烷或二氯四氟乙烷或者二氧化碳或其它适宜气体的加压包装提供。气雾剂还可合适地含有表面活性剂如卵磷脂。药物剂量可通过计量阀控制。或者，活性成分可以以干燥粉末形式、例如在适宜粉末基质如乳糖、淀粉、淀粉衍生物如羟丙基甲基纤维素和聚乙烯吡咯烷酮(PVP)中的化合物的粉末混合物形式提供。粉末载体将在鼻腔中形成凝胶。粉末组合物可以以单位剂量形式例如以例如明胶胶囊剂或药筒或泡罩包装形式存在，可通过吸入器由其中施用粉末。

需要时，制剂可以用适于缓释或控释施用活性成分的肠溶包衣进行制备。例如，本发明的化合物可被配制成透皮或皮下药物递送装置。当必须缓释化合物时和当患者对治疗方案的依从性至关重要时，这些递送系统是有利的。透皮递送系统中的化合物经常附着在皮肤粘着性固体载体上。所关注的化合物也可以与渗透促进剂、例如月桂氮革酮(1-十二烷基氮杂环庚-2-酮)组合使用。可通过手术或注射将缓释递送系统皮下插入到皮下层。皮下植入物将化合物包囊在液体可溶性膜、例如硅橡胶或生物可降解的聚合物例如聚乳酸中。

药物制剂优选为单位剂量形式。在该形式中，制剂被细分为含有适宜量活性成分的单位剂量。单位剂量形式可以是成套包装的制剂，包装中含有离散量的制剂，例如成套包装的片剂、胶囊剂和在小瓶中的粉末或安瓿剂。另外，单位剂量形式可以是胶囊剂、片剂、扁囊剂或锭剂本身，或者

其可以是成套包装形式中适宜数量的这些形式中的任何一种。

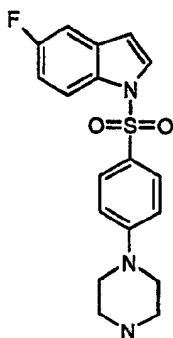
其它适宜的药用载体和它们的制剂在 *Remington: The Science and Practice of Pharmacy* 1995, E.W. Martin 编辑, Mack Publishing Company, 第 19 版, Easton, Pennsylvania 中有描述。含有本发明的化合物的代表性药物制剂在实施 4 中有描述。

实施例

给出以下制备方法和实施例的目的是使本领域技术人员能够更清楚地理解和实施本发明。它们不应被认为是对本发明范围的限制,而仅仅是其举例性和代表性实例。

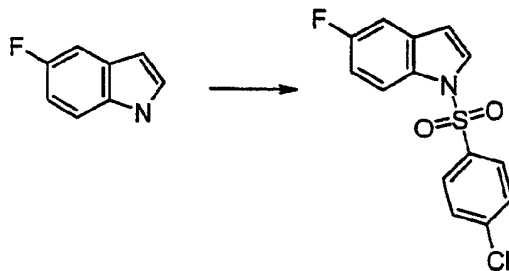
实施例 1

5-氟-1-(4-哌嗪-1-基-苯磺酰基)-1H-吡啶



步骤 1

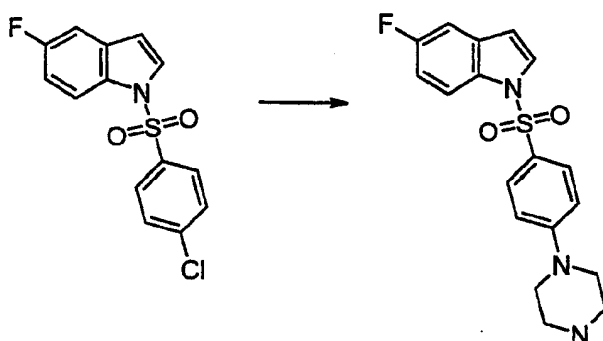
1-(4-氯-苯磺酰基)-5-氟-1H-吡啶



将 5-氟吲哚(1.0g, 7.4mmol)、4-氯苯磺酰氯(1.6g, 7.6mmol)、四正丁基硫酸氢铵(0.05g)、4N 氢氧化钠(5mL, 20mmol)和甲苯(6mL)的混合物在室温下搅拌 15 小时。将混合物用 10mL 水稀释并用 25mL 乙酸乙酯萃取。有机相用 10mL 水、10mL 饱和氯化钠洗涤, 然后干燥(无水硫酸镁)。将溶液减压浓缩。残余物用乙酸乙酯/己烷重结晶, 得到 1-(4-氯-苯磺酰基)-5-氟-1H-吲哚(1.74g)。m.p. 108-109℃。

步骤 2

5-氟-1-(4-哌嗪-1-基-苯磺酰基)-1H-吲哚



在密封管中, 将 1-(4-氯苯磺酰基)-5-氟-1H-吲哚(0.210g, 0.7mmol)和无水哌嗪(0.3g, 3.4mmol)在二甲亚砜(0.3mL)中的溶液在 100℃下加热 16 小时。将反应混合物用 15mL 水稀释并用 20mL 乙酸乙酯萃取。有机相用三份 10mL 水、10mL 饱和氯化钠洗涤、干燥(硫酸镁)并减压浓缩。残余物用乙酸乙酯/己烷重结晶, 得到 5-氟-1-(4-哌嗪-1-基-苯磺酰基)-1H-吲哚(0.123g)。m.p. 77-78℃。

类似地, 按照以上实施例 1 中所述的方法, 但是用其它合适的吲哚替代步骤 1 中的 5-氟吲哚制备了以下化合物:

4-溴-1-(4-哌嗪-1-基-苯磺酰基)-1H-吲哚;

5-甲氧基-1-(4-哌嗪-1-基-苯磺酰基)-1H-吲哚;

1-(4-哌嗪-1-基-苯磺酰基)-1H-吲哚;

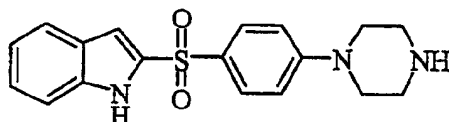
5-氟-1-[4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-苯磺酰基]-1H-吲哚;

3-氯-5-甲氧基-2-甲基-1-(4-哌嗪-1-基-苯磺酰基)-1H-吲哚。

类似地,按照以上实施例1中所述的方法,但是用N-甲基哌嗪替代步骤2中的哌嗪制备了5-氟-1-[4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-苯磺酰基]-1H-吲哚。

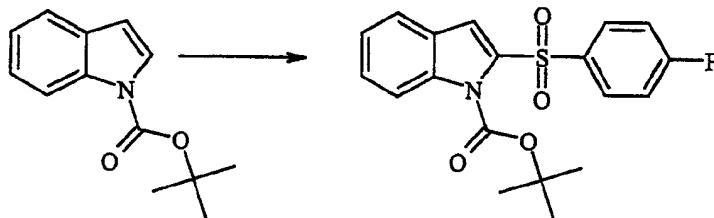
实施例2

2-(4-哌嗪-1-基-苯磺酰基)-1H-吲哚

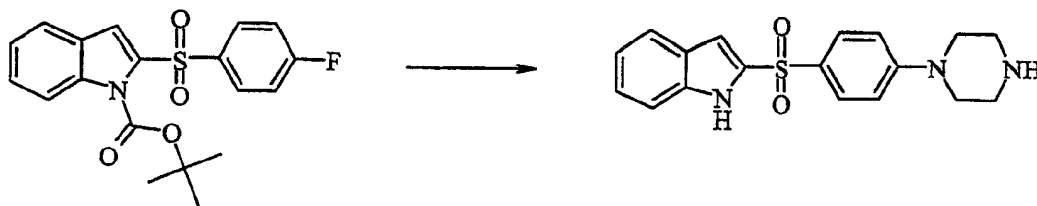


步骤1

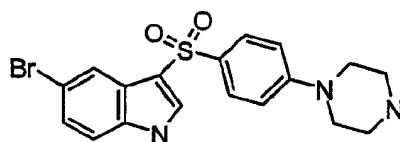
2-(4-氟-苯磺酰基)-吲哚-1-甲酸叔丁酯

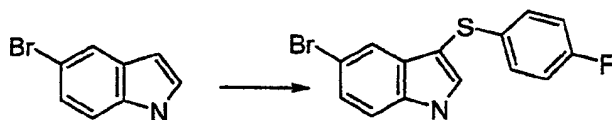


在氩气保护下,将1-吲哚甲酸叔丁酯(1.88g, 8.65mmol)在100mL无水THF中的溶液在干冰/丙酮浴中冷却至-78℃。将新鲜的商购获得(Aldrich)的1.7M t-BuLi在戊烷中的溶液(10.2mL, 17.3mmol, 2.0当量)通过注射器缓慢加至搅拌下的混合物中。加入期间,溶液由浅琥珀-红色变为深橙-酒红(burgundy)色。加完之后,将反应混合物在-78℃下搅拌45分钟,然后向反应混合物中缓慢加入4-氟苯磺酰氟,同时小心地保持内部温度<-65℃。加完之后,将反应混合物保持在-75℃至-78℃下达20分钟,然后使其温热至室温,并保持在室温下2小时。将反应混合物倾入500mL饱和NH₄Cl溶液中,用500mLEtOAc稀释并充分混合。分离出淡琥珀-橙色的有机层,用盐水洗涤并用无水硫酸镁干燥。蒸发溶剂,得到深琥珀色油状物,将其用硅胶进行色谱分离,用10% EtOAc/己烷、之后用CHCl₃梯度洗脱,得到1.40g, 3.73mmol, 43.1%产率的2-(4-氟-苯磺酰基)-吲哚-1-甲酸叔丁酯,为琥珀色油状物,经放置固化为淡红-褐色固体,其熔点范围是88-93℃。

步骤 2**2-(4-哌嗪-1-基-苯磺酰基)-1H-吲哚**

通过在室温下在 3ml 纯的 TFA 中进行搅拌除去 0.530g, 1.41mmol 步骤 1 中得到的 2-(4-氟-苯磺酰基)-吲哚-1-甲酸叔丁酯上的 Boc-保护基。在搅拌时反应混合物变为浅酒红色。通过加入 25mL 甲苯并作为共沸物除去溶剂/TFA 而除去 TFA。重复该过程，然后用 5mL DMSO 将油状残余物转移到一个密封管中。加入固体哌嗪(0.61g, 7.06mmol, 5 当量)，将管密封，将反应混合物在 100℃(浴温度)下加热 16 小时。使反应混合物冷却至室温，用 400mL 乙酸乙酯稀释，然后依次用饱和 NaHCO₃ 溶液、水、盐水洗涤，用无水硫酸镁干燥。蒸发溶剂，得到琥珀色玻璃状物，将其用无水乙醚处理。向该溶液中加入己烷(25mL)，导致少量固体从溶液中析出。在冰水浴中将混合物冷却至 0℃，然后真空过滤出灰白色固体。干燥后，得到 0.150g, 0.44mmol, 31.1% 产率的 2-(4-哌嗪-1-基-苯磺酰基)-1H-吲哚，其熔点范围是 246-248.5℃，M+H 是 342。

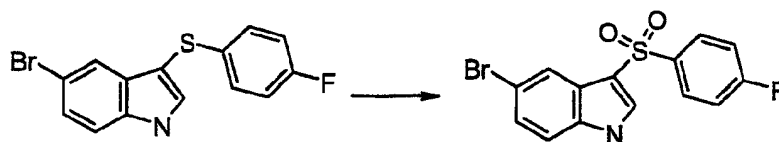
实施例 3**5-溴-3-(4-哌嗪-1-基-苯磺酰基)-1H-吲哚****步骤 1****5-溴-3-(4-氟-苯磺基)-1H-吲哚**



向搅拌下的氯化钠(100%, 0.156g, 6.5mmol)在干燥 N,N-二甲基甲酰胺(12mL)中的混合物中加入 5-溴吲哚(0.98g, 5mmol)。5 分钟后加入 4-氟苯基二硫化物(1.4g, 5.5mmol)。将混合物在室温下搅拌 48 小时。用 50mL 水稀释混合物并用 25mL 乙醚萃取。将有机相用 1.5M 碳酸钠(5mL, 7.5mmol)、5mL 水洗涤、干燥(硫酸镁)并减压浓缩, 得到 5-溴-3-(4-氟-苯硫基)-1H-吲哚(1.34g)。

步骤 2

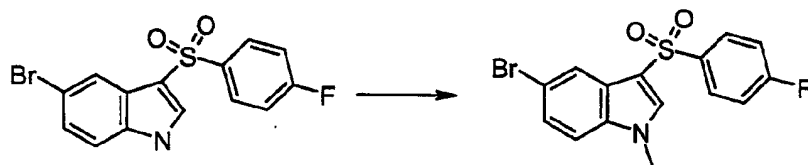
5-溴-3-(4-氟-苯磺酰基)-1H-吲哚



将步骤 1 中得到的 5-溴-3-(4-氟-苯硫基)-1H-吲哚(1.34g, 4.16mmol)悬浮在甲酸(20mL)中。向其中加入 30%过氧化氢(0.94g, 8.3mmol)。将反应混合物在室温下搅拌 1 小时。用 80mL 水稀释该混合物并用 100mL 乙酸乙酯萃取。将有机相用 1.5M 碳酸钠(20mL, 30mmol)洗涤、干燥(硫酸镁)并减压浓缩。残余物用乙醚/己烷重结晶, 得到 5-溴-3-(4-氟-苯磺酰基)-1H-吲哚(1.4g, 4.0mmol), m.p. 163-164℃。

步骤 3

5-溴-3-(4-氟-苯磺酰基)-1-甲基-1H-吲哚

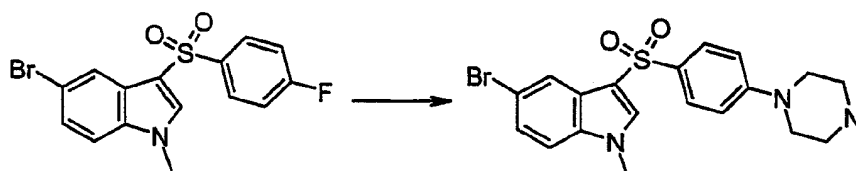


向搅拌下的 5-溴-3-(4-氟-苯磺酰基)-1H-吲哚(0.315g, 0.89mmol)在四氢呋喃(4mL)中的溶液中加入 1M 叔丁醇钾/THF(1.0mL, 1.0mmol)。10 分钟

后加入碘甲烷(0.16g, 1.1mmol)。将反应混合物在室温下搅拌过夜, 然后通过硅胶层(230-400 目), 用 50% 乙酸乙酯/己烷洗脱。将洗脱液减压浓缩, 得到 5-溴-3-(4-氟-苯磺酰基)-1-甲基-1H-吲哚。

步骤 4

5-溴-1-甲基-3-(4-哌嗪-1-基-苯磺酰基)-1H-吲哚



将 5-溴-3-(4-氟-苯磺酰基)-1-甲基-1H-吲哚(0.30g, 0.85mmol)与哌嗪(0.34g, 4mmol)和二甲亚砜(3mL)混合。将混合物在密封管中于 120℃ 下加热 3 小时。用 10mL 水稀释该混合物, 通过过滤收集所得沉淀, 用水洗涤, 用氯仿/苯重结晶, 得到 5-溴-1-甲基-3-(4-哌嗪-1-基-苯磺酰基)-1H-吲哚(0.302g, 0.695mmol), M+H: 436。

类似地, 按照以上实施例 3 中所述的方法, 但是用其它合适的吲哚替代步骤 1 中的 5-溴吲哚制备了以下化合物:

1-甲基-3-(4-哌嗪-1-基-苯磺酰基)-1H-吲哚; 和
6-氯-1-甲基-3-(4-哌嗪-1-基-苯磺酰基)-1H-吲哚。

类似地, 按照以上实施例 3 中所述的方法, 但是省略步骤 3 并直接进行步骤 4(并且在步骤 1 中使用各种合适的吲哚), 制备了以下化合物:

5-溴-3-(4-哌嗪-1-基-苯磺酰基)-1H-吲哚;
3-(4-哌嗪-1-基-苯磺酰基)-1H-吲哚;
6-氯-3-(4-哌嗪-1-基-苯磺酰基)-1H-吲哚;
4-氯-3-(4-哌嗪-1-基-苯磺酰基)-1H-吲哚;
5-甲氧基-3-(4-哌嗪-1-基-苯磺酰基)-1H-吲哚;
5-氯-3-(4-哌嗪-1-基-苯磺酰基)-1H-吲哚;
7-氯-3-(4-哌嗪-1-基-苯磺酰基)-1H-吲哚;
7-溴-3-(4-哌嗪-1-基-苯磺酰基)-1H-吲哚;

4-溴-3-(4-哌嗪-1-基-苯磺酰基)-1H-吡啶;
5-溴-3-(3-氯-4-哌嗪-1-基-苯磺酰基)-1H-吡啶;
5-碘-3-(4-哌嗪-1-基-苯磺酰基)-1H-吡啶; 和
6-溴-3-(4-哌嗪-1-基-苯磺酰基)-1H-吡啶。

类似地, 按照以上实施例3中所述的方法, 但是省略步骤3并直接进行步骤4, 用N-甲基哌嗪替代哌嗪(在步骤1中使用各种合适的吡啶), 制备了以下化合物:

3-[4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-苯磺酰基]-1H-吡啶;
7-溴-3-[4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-苯磺酰基]-1H-吡啶;
6-溴-3-[4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-苯磺酰基]-1H-吡啶;
5-碘-3-[4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-苯磺酰基]-1H-吡啶; 和
4-溴-3-[4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-苯磺酰基]-1H-吡啶。

类似地, 按照以上实施例3中所述的方法, 但是省略步骤3并直接进行步骤4, 在步骤1中使用各种合适的吡啶, 并用合适的二硫化物替代步骤1中的4-氟苯基二硫化物, 制备了以下化合物:

5-氯-3-(3-氯-4-哌嗪-1-基-苯磺酰基)-1H-吡啶;
5-氯-3-(2-氯-4-哌嗪-1-基-苯磺酰基)-1H-吡啶;
3-(2-氯-4-哌嗪-1-基-苯磺酰基)-1H-吡啶;
3-(3-氯-4-哌嗪-1-基-苯磺酰基)-1H-吡啶; 和
5-溴-3-(2-氯-4-哌嗪-1-基-苯磺酰基)-1H-吡啶。

类似地, 按照以上实施例3中所述的方法, 但是省略步骤3并直接进行步骤4(用N-甲基哌嗪替代哌嗪), 并在步骤1中使用各种合适的吡啶, 用合适的苯基二硫化物替代步骤1中的4-氟苯基二硫化物, 制备了以下化合物:

5-溴-3-[2-氯-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-苯磺酰基]-1H-吡啶;
5-氯-3-(3-氯-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-苯磺酰基)-1H-吡啶;
5-溴-3-(3-氯-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-苯磺酰基)-1H-吡啶;
3-(3-氯-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-苯磺酰基)-1H-吡啶;
5-氯-3-(2-氯-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-苯磺酰基)-1H-吡啶;
3-(2-氯-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-苯磺酰基)-1H-吡啶; 和

5-溴-3-(2-氯-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-苯磺酰基)-1H-吡啶。

实施例 4

用于通过不同途径递送的药物制剂如下表所示进行配制。表中所用的“活性成分”或“活性化合物”意指一种或多种式 I 化合物。

用于口服施用的组合物

成分	%重量/重量
活性成分	20.0%
乳糖	79.5%
硬脂酸镁	0.5%

将各成分混合并灌装入胶囊中，每个胶囊含有约 100mg；一个胶囊大约为整个日剂量。

用于口服施用的组合物

成分	%重量/重量
活性成分	20.0%
硬脂酸镁	0.5%
交联羧甲基纤维素钠	2.0%
乳糖	76.5%
PVP(聚乙烯吡咯烷酮)	1.0%

将各成分混合，用溶剂例如甲醇制粒。然后将制剂干燥并用合适的压片机制成片剂(含有约 20mg 活性化合物)。

用于口服施用的组合物

成分	量
活性化合物	1.0g
富马酸	0.5g
氯化钠	2.0g
对羟基苯甲酸甲酯	0.15g
对羟基苯甲酸丙酯	0.05g
粒状糖	25.5g
山梨醇(70%溶液)	12.85g
Veegum K(Vanderbilt Co.)	1.0g
矫味剂	0.035ml
着色剂	0.5mg
蒸馏水	适量至 100ml

将各成分混合，形成用于口服施用的混悬剂。

胃肠外制剂

成分	%重量/重量
活性成分	0.25g
氯化钠	适量至等张
注射用水	100ml

将活性成分溶解在一份注射用水中。然后在搅拌下加入足够量的氯化钠使溶液等张。用其余的注射用水补足溶液重量，通过 0.2 微米膜过滤器过滤并在无菌条件下包装。

栓剂制剂

成分	%重量/重量
活性成分	1.0%
聚乙二醇 1000	74.5%
聚乙二醇 4000	24.5%

将各成分在蒸汽浴中一起熔化和混合，倾入可容纳 2.5g 总重的模具中。

局部用制剂

成分	克
活性化合物	0.2-2
司盘 60	2
吐温 60	2
矿物油	5
凡士林	10
对羟基苯甲酸甲酯	0.15
对羟基苯甲酸丙酯	0.05
BHA(丁基化羟基苯甲醚)	0.01
水	适量至 100

将除了水以外的所有成分混合，在搅拌下加热至约 60℃。然后在剧烈搅拌下加入足够量的约 60℃的水以乳化各成分，再添加适量水至约 100g。

制备了鼻腔喷雾剂形式的含有约 0.025-0.5%活性化合物的几种水性混悬剂。该制剂任选地含有无活性的成分例如微晶纤维素、羧甲基纤维素钠、葡萄糖等。可以加入盐酸调节 pH。鼻腔喷雾剂可以通过鼻腔喷雾计量泵进行递送，典型地每次喷雾递送约 50-100 微升制剂。典型的剂量方案是每 4-12 小时 2-4 次喷雾。

实施例 5

放射性配体结合研究

本发明化合物的体外结合活性如下测定。

通过竞争结合衍生自稳定表达重组人 5-HT₆ 受体的 HEK293 细胞的细胞膜中的 [³H]LSD 来进行配体亲和性测定，该测定一式两份地进行。

所有测定均在含有 50mM Tris-HCl、10mM MgSO₄、0.5mM EDTA、1mM 抗坏血酸，pH 7.4 的分析缓冲液中于 37℃ 下以 250 微升的反应体积进行。将含有 [³H]LSD (5nM)、竞争配体和细胞膜的测试管在振摇的水浴中于 37℃ 下孵育 60 分钟，使用 Packard 96 孔细胞收集器过滤至 Packard GF-B 板(用 0.3%PEI 预先浸泡)上，并用冰冷的 50mM Tris-HCl 洗 3 次。

用 Packard TopCount 以每分钟的放射活性计数测定结合的 $[^3\text{H}]\text{LSD}$ 。

通过将浓度-结合数据拟合为 4-参数对数方程对 $[^3\text{H}]\text{LSD}$ 从结合位点上的置换进行定量:

$$\text{结合} = \text{本底} + \left[\frac{\text{Bmax} - \text{本底}}{1 + 10^{-\text{Hill}(\log[\text{配体}] - \log\text{IC}_{50})}} \right]$$

其中 Hill 为 Hill 斜率, [配体]为竞争性放射性配体的浓度, IC_{50} 为产生半数放射性配体的最大特异性结合的放射性配体的浓度。特异性结合窗是 Bmax 和本底参数之间的差。

使用本实施例的方法, 对式 I 化合物进行了试验, 发现其是选择性 5-HT₆ 拮抗剂, 如下表所示:

编号	结构	名称	pKi	实施例
1		5-氟-1-(4-咪唑-1-基-苯磺酰基)-1H-咪唑	9.0	1
4		1-(4-咪唑-1-基-3-氯苯磺酰基)-1H-咪唑	9.05	1
21		5-碘-3-[4-(4-甲基-咪唑-1-基)-苯磺酰基]-1H-咪唑	9.15	3
26		3-(2-氯-4-咪唑-1-基-苯磺酰基)-1H-咪唑	9.32	3
27		3-(3-氯-4-咪唑-1-基-苯磺酰基)-1H-咪唑	9.36	3
29		5-溴-3-(2-氯-4-咪唑-1-基-苯磺酰基)-1H-咪唑	9.54	3
35		5-氯-3-(2-氯-4-咪唑-1-基-苯磺酰基)-1H-咪唑	9.61	3

尽管已经参照其具体实施方案对本发明进行了描述，但本领域技术人员应当理解：在不背离本发明的真实精神和范围的情况下，可进行多种改变和等同替代。另外，可进行许多修改以调整特定的条件、材料、物质组成、方法、方法步骤或步骤以符合本发明的客观精神和范围。所有这些修改均包括在其所附的权利要求的范围之内。