

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl⁷

C07D487/04

A61K 31/407 A61P 5/00



[12] 发明专利说明书

[21] ZL 专利号 02107054.7

[45] 授权公告日 2004 年 7 月 28 日

[11] 授权公告号 CN 1159316C

[22] 申请日 2002.3.12 [21] 申请号 02107054.7

[30] 优先权

[32] 2001.3.12 [33] FR [31] 0103293

[71] 专利权人 瑟维尔实验室

地址 法国塞纳河畔讷伊

[72] 发明人 M·威尔兹比克 M-F·博萨德

A·罗斯奥 J-A·布廷

P·德拉格兰杰

审查员 戴年珍

[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

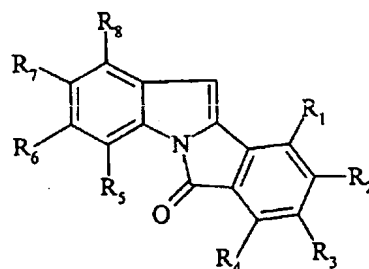
代理人 唐伟杰

权利要求书 3 页 说明书 10 页

[54] 发明名称 异吲哚并吲哚酮化合物、它们的制备方法和含有它们的药物组合物

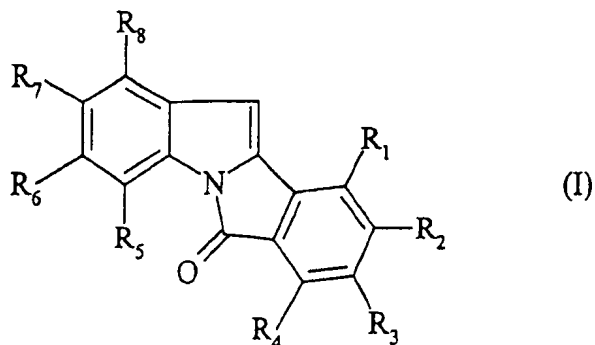
[57] 摘要

式(I)化合物：其中： R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 、 R_6 和 R_8 可以是相同或不同的，各自代表氢原子、烷基、芳基烷基、羟基、烷氧基、芳基烷氧基、酰氧基、芳基碳酰氧基、羧基烷基或羧基， R_7 代表氢原子、羟基、烷氧基、芳基烷氧基、酰氧基或芳基碳酰氧基，或者基团 R_1 至 R_8 之一与基团 R_1 至 R_8 中与之相邻的另一个一起构成亚烷二氧基，其旋光异构体及其与药学上可接受的酸或碱的加成盐，其条件是：基团 R_1 至 R_8 中至少有一个代表羟基、烷氧基、酰氧基或芳基碳酰氧基，并且式(I)化合物不是1,3-二甲氧基-6H-异吲哚并[2,1-a]吲哚-6-酮；药物。



(I)

1、式(I)化合物:



其中:

* R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 、 R_6 和 R_8 可以是相同或不同的, 各自代表氢原子、直链或支链 (C_1 - C_6) 烷基、苄基、羟基、直链或支链 C_1 - C_6 烷氧基、羧基- (C_1 - C_6) 烷基或羧基, 其中的烷基可以是直链或支链的,

* R_7 代表氢原子、羟基或直链或支链 (C_1 - C_6) 烷氧基,

* 或者基团 R_1 至 R_8 之一与基团 R_1 至 R_8 中与之相邻的另一基团一起构成 (C_1 - C_2) 亚烷二氧基,

如果存在的话, 还包括它们的旋光异构体, 及其与药学上可接受的酸或碱的加成盐,

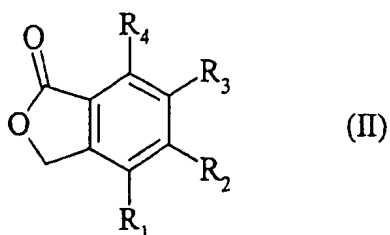
其条件是:

- 基团 R_1 至 R_8 中至少有一个代表羟基或直链或支链 (C_1 - C_6) 烷氧基, 并且

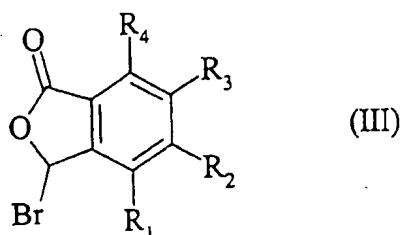
- 式 (I) 化合物不是 1,3-二甲氧基-6H-异吲哚并[2,1-a]吲哚-6-酮。

2、根据权利要求 1 的式 (I) 化合物, 它是 2-羟基-8,9-二甲氧基异吲哚并[2,1-a]吲哚-6-酮。

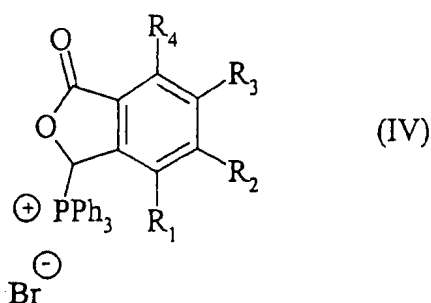
3、根据权利要求 1 的式 (I) 化合物的制备方法, 其特征在于将式 (II) 化合物:



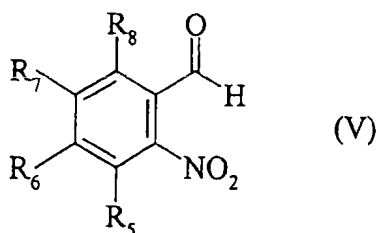
其中 R_1 、 R_2 、 R_3 和 R_4 是如权利要求 1 中针对式 (I) 所定义的，
与 N-溴琥珀酰亚胺反应，得到式 (III) 化合物：



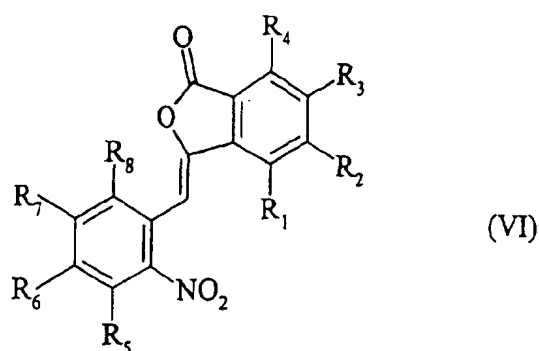
其中 R_1 、 R_2 、 R_3 和 R_4 是如权利要求 1 中针对式 (I) 所定义的，
将它与三苯膦反应，得到式 (IV) 化合物：



其中 R_1 、 R_2 、 R_3 和 R_4 是如权利要求 1 中针对式 (I) 所定义的，
将它与式 (V) 化合物反应：

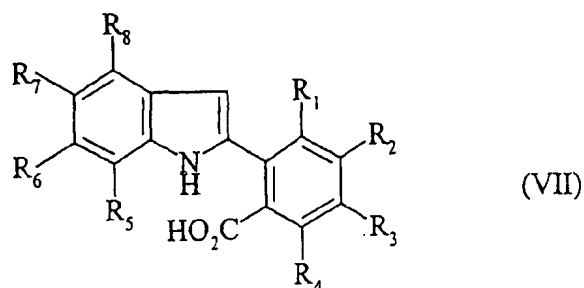


其中 R_5 、 R_6 、 R_7 和 R_8 是如权利要求 1 中针对式 (I) 所定义的，
得到式 (VI) 化合物：



其中 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 、 R_6 、 R_7 和 R_8 是如权利要求 1 中针对式 (I) 所定义的,

使它受到还原剂的作用, 得到式 (VII) 化合物:



其中 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 、 R_6 、 R_7 和 R_8 是如权利要求 1 中针对式 (I) 所定义的,

然后环化得到式 (I) 化合物, 非必要地按照常规纯化工艺进行纯化, 非必要地按照常规分离工艺分离为它的旋光异构体, 以及非必要地转化为与药学上可接受的酸或碱的加成盐。

4、一种药物组合物, 其中包含根据权利要求 1 或权利要求 2 的式 (I) 化合物作为活性成分与一种或多种药学上可接受的惰性无毒载体的组合。

5、权利要求 1 的化合物在制备可用于治疗褪黑激素能系统障碍的药物中的用途。

异吲哚并吲哚酮化合物、
它们的制备方法和含有它们的药物组合物

技术领域

本发明涉及新颖的异吲哚并吲哚酮化合物、它们的制备方法和含有它们的药物组合物，及其在褪黑激素能系统障碍治疗中的用途。

背景技术

文献中已经描述了大量异吲哚并吲哚酮化合物，尤其是《四面体》1993, 49 (1), 151-164, 不过关于这些化合物没有描述任何药理活性。

本发明的化合物是新颖的，表现出就褪黑激素能受体而言非常宝贵的药理性质。

过去十年间的大量研究已经证明，褪黑激素（N-乙酰基-5-甲氧基色胺）在很多生理病理学现象和昼夜节律控制中扮演关键角色，但是由于迅速被代谢，褪黑激素的半衰期相当短。因此人们的浓厚兴趣在于褪黑激素类似物为医师所用的可能性，这些类似物在代谢上更稳定，具有激动剂或拮抗剂特征，可以预期其治疗效果优于激素本身。

除了它们就昼夜节律紊乱（《神经外科学杂志》1985, 63, pp. 321-341）和睡眠障碍（《精神药理学》1990, 100, pp. 222-226）而言的有益作用以外，褪黑激素能系统的配体就中枢神经系统而言具有宝贵的药理性质，尤其是抗焦虑与抗精神病性质（《松果体分泌的神经药理学》1990, 8 (3-4), pp. 264-272），和止痛性质（《药物精神病学》1987, 20, pp. 222-223），还可用于治疗帕金森氏病（《神经外科学杂志》1985, 63, pp. 321-341）和阿尔茨海默氏病（《脑研究》1990, 528, pp. 170-174）。化合物已经得到证明的活性还涉及某些癌症（《褪黑激素——临床展望》牛津大学出版社 1988, pp. 164-165）、排卵（《科学》1987, 227, pp. 714-720）、糖尿病（《临床内分泌学》1986, 24, pp. 359-364）和肥胖的治疗（《国际饮食障碍杂志》1996, 20 (4), pp. 443-446）。

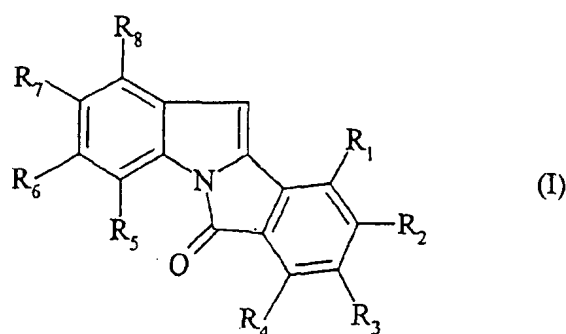
这些不同的作用是经由特异性褪黑激素受体的介导作用而发挥的。分子生物学研究已经证明存在能够结合该激素的大量受体亚型

(《药理科学趋势》1995, 16, p. 50; WO 97/04094)。已经有可能对不同物种、包括哺乳动物定位和特征鉴别其中的有些受体。为了能够更好地理解这些受体的生理功能, 具有可利用的特异性配体是非常有利的。而且, 这类化合物由于选择性地与这些受体的一种或另一种发生相互作用, 可以成为令医师满意的药物, 用于治疗与褪黑激素能系统有关的病变, 其中一些已如上述。

发明内容

本发明的化合物除了是新颖的以外, 还表现出对褪黑激素受体的强亲合性和对 MT₃ 型位点的显著选择性。

本发明更确切地涉及式 (I) 化合物:



其中:

* R₁、R₂、R₃、R₄、R₅、R₆和 R₈可以是相同或不同的, 各自代表氢原子、直链或支链 (C₁-C₆) 烷基、芳基-(C₁-C₆) 烷基 (其中的烷基可以是直链或支链的)、羟基、直链或支链 (C₁-C₆) 烷氧基、芳基-(C₁-C₆) 烷氧基 (其中的烷氧基可以是直链或支链的)、直链或支链 (C₁-C₆) 酰氧基、芳基碳酰氧基、羧基-(C₁-C₆) 烷基 (其中的烷基可以是直链或支链的) 或羧基,

* R₇代表氢原子、羟基、直链或支链 (C₁-C₆) 烷氧基、芳基-(C₁-C₆) 烷氧基 (其中的烷氧基可以是直链或支链的)、直链或支链 (C₁-C₆) 酰氧基或芳基碳酰氧基,

* 或者基团 R₁ 至 R₈ 之一与基团 R₁ 至 R₈ 中与之相邻的另一个一起构成 (C₁-C₂) 亚烷二氧基,

还涉及它们的旋光异构体 (如果存在的话) 及其与药学上可接受的酸或碱的加成盐,

其条件是:

- 基团 R₁ 至 R₈ 中至少有一个代表羟基、直链或支链 (C₁-C₆) 烷氧基、

直链或支链(C_1-C_6)酰氧基或芳基碳酰氧基,

- 式(I)化合物不是 1,3-二甲氧基-6H-异吲哚并[2,1-a]吲哚-6-酮。

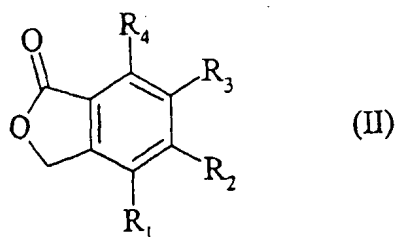
具体实施方式

“芳基”被理解为苯基、联苯、萘基或四氢萘基,其中这些基团各自可选地被一个或多个选自下述的相同或不同原子或基团取代:卤原子、直链或支链(C_1-C_6)烷基、羟基、直链或支链(C_1-C_6)烷氧基、直链或支链(C_1-C_6)多卤代烷基、氨基(可选地被一个或多个直链或支链(C_1-C_6)烷基取代)、硝基、直链或支链(C_1-C_6)酰基和(C_1-C_2)亚烷二氧基。

在药学上可接受的酸中,可以提到的有氢氯酸、氢溴酸、硫酸、磷酸、乙酸、三氟乙酸、乳酸、丙酮酸、丙二酸、琥珀酸、戊二酸、富马酸、酒石酸、马来酸、柠檬酸、抗坏血酸、甲磺酸、樟脑酸、草酸,但不限于此。

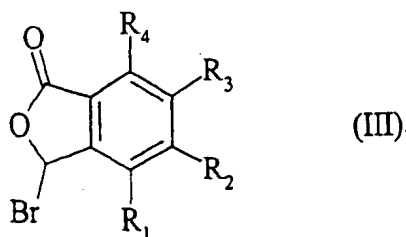
在药学上可接受的碱中,可以提到的有氢氧化钠、氢氧化钾、三乙胺、叔丁胺,但不限于此。

本发明还涉及式(I)化合物的制备方法,其特征在于将式(II)化合物:



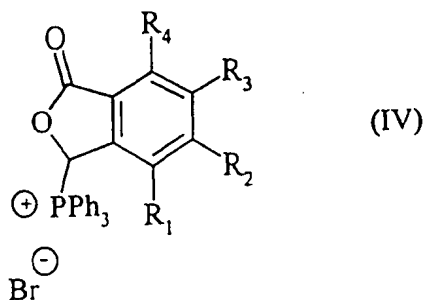
其中 R_1 、 R_2 、 R_3 和 R_4 是如式(I)所定义的,

与 N-溴琥珀酰亚胺反应,得到式(III)化合物:

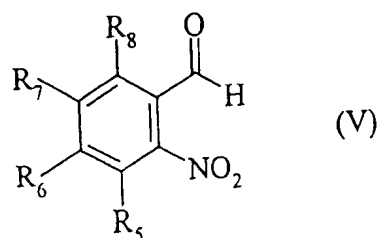


其中 R_1 、 R_2 、 R_3 和 R_4 是如上所定义的,

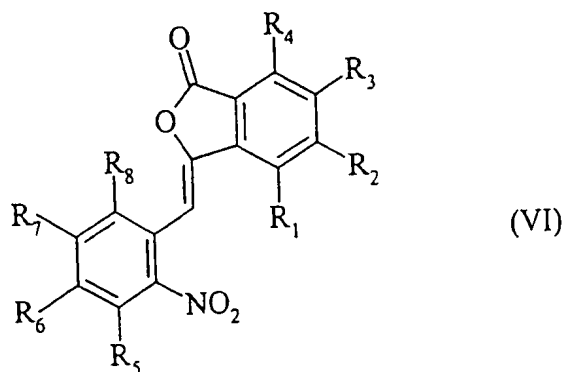
将它与三苯膦反应，得到式(IV)化合物：



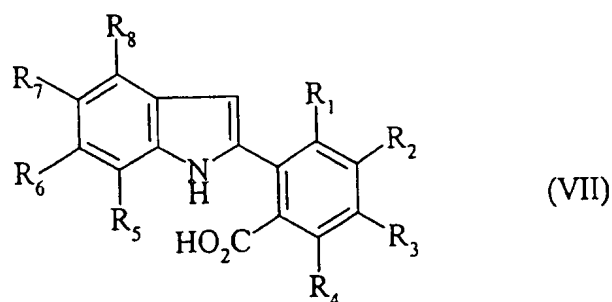
其中 R_1 、 R_2 、 R_3 和 R_4 是如上所定义的，
将它与式(V)化合物反应：



其中 R_5 、 R_6 、 R_7 和 R_8 是如式(I)所定义的，
得到式(VI)化合物：



其中 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 、 R_6 、 R_7 和 R_8 是如上所定义的，
使它受到还原剂的作用，得到式(VII)化合物：



其中 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 、 R_6 、 R_7 和 R_8 是如上所定义的，
然后环化得到式(I)化合物，如果必要的话按照常规纯化工艺进行

纯化，如果需要的话按照常规分离工艺分离为它的旋光异构体，如果需要的话转化为与药学上可接受的酸或碱的加成盐。

本发明的化合物和含有它们的药物组合物已经证实可用于治疗褪黑激素能系统障碍。

本发明化合物的药理研究在事实上已经证明它们是无毒的，对褪黑激素受体具有高选择性亲合性，具有就中枢神经系统而言的重大活性，特别是已经发现它们具有就睡眠障碍而言的治疗性质、具有抗焦虑、抗精神病和止痛性质以及就微循环而言的性质，能够确立本发明化合物可用于治疗紧张状态、睡眠障碍、焦虑、季节性情感障碍、心血管病变、消化系统病变、由高速时滞反应(jetlag)引起的失眠与疲劳、精神分裂症、恐慌发作、忧郁症、食欲障碍、肥胖、失眠、精神病、癫痫、糖尿病、帕金森氏病、老年性痴呆、与正常或病理性衰老有关的各种障碍、偏头痛、记忆丧失、阿尔茨海默氏病和脑循环障碍。在另一活性领域，似乎本发明化合物能够用于治疗性机能障碍，它们具有排卵抑制与免疫调节性质，并能够用于癌症的治疗。

化合物将优选地用于治疗季节性情感障碍、睡眠障碍、心血管病变、由高速时滞反应引起的失眠与疲劳、食欲障碍和肥胖。

例如，化合物将用于治疗季节性情感障碍和睡眠障碍。

本发明还涉及药物组合物，包含式(I)化合物与一种或多种药学上可接受的赋形剂的组合。

在根据本发明的药物组合物中，尤其可以提到的是适合于口服、肠胃外、鼻、经皮或透皮、直肠、经舌、眼或呼吸给药的那些，尤其是片剂或锭剂、舌下片、扁囊剂、paquet、胶囊剂、glossette、糖锭剂、栓剂、霜剂、软膏剂、皮肤凝胶剂和可饮用或可注射安瓿。

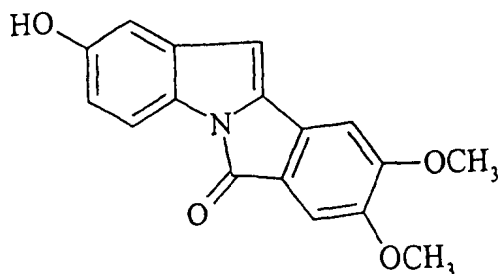
根据患者的性别、年龄与体重、给药途径、治疗适应征或可能有相关的治疗的性质，剂量从0.01mg至1g每24小时不等，分一次或多次给药。

下列实施例阐述发明但决不限发明。

所用原料是已知产物或按照已知制备程序制备的产物。

按照惯用光谱测定技术（红外、NMR、质谱）测定实施例所述化合物的结构。

实施例 1：2-羟基-8,9-二甲氧基异吲哚并[2,1-a]吲哚-6-酮



步骤 A：3-溴-5,6-二甲氧基-2-苯并[c]呋喃酮

将 12mmol N-溴琥珀酰亚胺加入到 10mmol 5,6-二甲氧基-2-苯并[c]呋喃酮的二氯甲烷溶液中，然后将用卤素灯照射的反应混合物在回流下加热 5 小时。然后冷却混合物至环境温度，过滤，随后蒸发滤液，加入甲苯，过滤所得悬液，蒸发滤液。所得残余物通过二氧化硅过滤，得到预期产物。

步骤 B：溴化(5,6-二甲氧基-2-苯并[c]呋喃酮基)三苯膦

将 10mmol 三苯膦加入到 10mmol 上步所得化合物的甲苯溶液中，将反应混合物在回流下加热 3 小时。恢复至环境温度后，过滤混合物，然后洗涤所得滤饼，干燥，得到预期产物。

熔点：>260℃

步骤 C：3-(5-羟基-2-硝基亚苄基)-5,6-二甲氧基-2-苯并[c]呋喃酮

将 10mmol 三乙胺加入到 10mmol 5-羟基-2-硝基苯甲醛的二甲基甲酰胺溶液中，然后分批加入 10mmol 上步所得化合物。然后将反应混合物在 50℃下加热 1 小时 30 分钟，随后冷却至环境温度，蒸发。然后加入乙醚，将混合物搅拌一夜，然后过滤。随后洗涤所得滤饼，得到预期产物。

熔点：253℃

步骤 D：3-(2-氨基-5-羟基亚苄基)-5,6-二甲氧基-2-苯并[c]呋喃酮

在阮内镍的存在下，将上步所述化合物(10mmol)的二甲基甲酰胺

溶液置于氢下，直至吸收 34mmol 氢。过滤除去催化剂后，蒸发除去溶剂，将残余物干燥，得到预期产物。

熔点：231℃

步骤 E：2-(2-羧基-4,5-二甲氧基苯基)-5-羟基吲哚

将 20mmol 1N 氢氧化钠水溶液加入到 10mmol 上步所述化合物的乙醇溶液中，然后将混合物在回流下加热四分之三小时。冷却至 0℃后，用 1N 盐酸调节混合物的 pH 为 1，在环境温度下 1 小时后，滤出所生成的沉淀，随后洗涤，干燥，得到预期产物。

熔点：160℃

步骤 F：2-羟基-8,9-二甲氧基异吲哚并[2,1-a]吲哚-6-酮

将 10mmol 上步所得化合物的甲苯溶液引入到装有迪安-斯塔克设备的烧瓶内，然后引入 0.15mmol 对-甲苯磺酸。在回流下一夜后，冷却反应混合物至环境温度，然后过滤。随后洗涤滤饼，然后加入四氢呋喃，过滤悬液，蒸发所得滤液，洗涤残余物，然后干燥，得到预期产物。

熔点：>260℃

元素分析：

	C%	H%	N%
计算值	69.15	4.44	4.74
实测值	69.05	4.18	4.98

实施例 2：2-羟基-10-甲氧基异吲哚并[2,1-a]吲哚-6-酮

按照实施例 1 所述程序，从 4-甲氧基-2-苯并[c]呋喃酮和 5-羟基-2-硝基苯甲醛得到预期产物。

熔点：250℃

元素分析：

	C%	H%	N%
计算值	72.45	4.18	5.28
实测值	72.14	4.31	5.28

实施例 3：2-羟基-7,10-二甲氧基异吲哚并[2,1-a]吲哚-6-酮

按照实施例 1 所述程序, 从 4, 7-二甲氧基-2-苯并[c]呋喃酮和 5-羟基-2-硝基苯甲醛得到预期产物。

熔点: >260℃

元素分析:

	C%	H%	N%
计算值	69.15	4.44	4.74
实测值	68.80	4.52	4.81

实施例 4: 2-羟基-8-甲氧基异吲哚并[2, 1-a]吲哚-6-酮

按照实施例 1 所述程序, 从 6-甲氧基-2-苯并[c]呋喃酮和 5-羟基-2-硝基苯甲醛得到预期产物。

熔点: 217℃

元素分析:

	C%	H%	N%
计算值	72.45	4.18	5.28
实测值	72.10	4.51	5.06

实施例 5: 2, 9-二羟基-8-甲氧基异吲哚并[2, 1-a]吲哚-6-酮

按照实施例 1 所述程序, 从 5-羟基-6-甲氧基-2-苯并[c]呋喃酮和 5-羟基-2-硝基苯甲醛得到预期产物。

熔点: >260℃

实施例 6: 2, 8-二羟基异吲哚并[2, 1-a]吲哚-6-酮

按照实施例 1 所述程序, 从 6-羟基-2-苯并[c]呋喃酮和 5-羟基-2-硝基苯甲醛得到预期产物。

熔点: >260℃

实施例 7: 8-羟基-2-甲氧基异吲哚并[2, 1-a]吲哚-6-酮

按照实施例 1 所述程序, 从 6-羟基-2-苯并[c]呋喃酮和 5-甲氧基-2-硝基苯甲醛得到预期产物。

熔点: 110℃

实施例 8: 8-羟基-2, 3-亚甲二氧基异吲哚并[2, 1-a]吲哚-6-酮

按照实施例 1 所述程序, 从 6-羟基-2-苯并[c]呋喃酮和 4, 5-亚甲

二氧基-2-硝基苯甲醛得到预期产物。

熔点: 80℃

实施例 9: 2-羟基-8,10-二甲氧基异吲哚并[2,1-a]吲哚-6-酮

按照实施例 1 所述程序,从 4,6-二甲氧基-2-苯并[c]呋喃酮和 5-羟基-2-硝基苯甲醛得到预期产物。

熔点: >260℃

元素分析:

	C%	H%	N%
计算值	69.15	4.44	4.74
实测值	69.06	4.42	4.77

实施例 10: 3-苄基-2-羟基-8,10-二甲氧基异吲哚并[2,1-a]吲哚-6-酮

按照实施例 1 所述程序,从 4,6-二甲氧基-2-苯并[c]呋喃酮和 4-苄基-5-羟基-2-硝基苯甲醛得到预期产物。

实施例 11: 2,7-二羟基异吲哚并[2,1-a]吲哚-6-酮

按照实施例 1 所述程序,从 7-羟基-2-苯并[c]呋喃酮和 5-羟基-2-硝基苯甲醛得到预期产物。

熔点: 250℃

实施例 12: 2,7,10-三羟基异吲哚并[2,1-a]吲哚-6-酮

按照实施例 1 所述程序,从 4,7-二羟基-2-苯并[c]呋喃酮和 5-羟基-2-硝基苯甲醛得到预期产物。

实施例 13: 2,7-二羟基-10-甲氧基异吲哚并[2,1-a]吲哚-6-酮

按照实施例 1 所述程序,从 7-羟基-4-甲氧基-2-苯并[c]呋喃酮和 5-羟基-2-硝基苯甲醛得到预期产物。

实施例 14: 1-羧乙基-8,9-二甲氧基异吲哚并[2,1-a]吲哚-6-酮

按照实施例 1 所述程序,从 5,6-二甲氧基-2-苯并[c]呋喃酮和 6-羧乙基-2-硝基苯甲醛得到预期产物。

实施例 15: 8-羧基-7,9-二甲基-2-羟基异吲哚并[2,1-a]吲哚-6-酮

按照实施例 1 所述程序,从 6-羧基-5,7-二甲基-2-苯并[c]呋喃酮和 5-羟基-2-硝基苯甲醛得到预期产物。

本发明化合物的药理研究

实施例 16: 与褪黑激素 MT₃ 结合位点结合的研究

与 MT₃ 位点结合是以显著迅速的结合与解离动力学和组织定位作用(脑)为特征的。

按照 P. Paul 等(《药理学与实验治疗学杂志》1999, 290, 334)所述方案,使用 2-[¹²⁵I]碘代褪黑激素作为放射性配体,对仓鼠脑膜进行与 MT₃ 位点结合的实验。在 4℃ 温度 and 不同浓度供试化合物下,将脑膜与 2-[¹²⁵I]碘代褪黑激素孵育 30 分钟。孵育后,利用过滤系统迅速过滤脑膜再用冷缓冲液洗涤。用闪烁计数器测量所保留的放射性。

本发明化合物的 IC₅₀ 值表明对 MT₃ 型位点具有强亲合性,这些值小于 10nM。比较而言,本试验中褪黑激素的 IC₅₀ 为 45nM。

实施例 17: 药物组合物

用于制备 1000 片的配方,每片包含 10mg 活性成分

实施例 1 化合物	10g
羟丙基纤维素	2g
小麦淀粉	10g
乳糖	100g
硬脂酸镁	3g
滑石	3g