[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 01815107.8

[51] Int. Cl.
C07D 401/14 (2006.01)
C07D 403/14 (2006.01)
A61K 31/4045 (2006.01)
A61K 31/4523 (2006.01)
A61P 25/06 (2006.01)
A61P 25/18 (2006.01)

[45] 授权公告日 2006 年 7 月 19 日

[11] 授权公告号 CN 1264838C

[51] Int. Cl. (续)
A61P 25/20 (2006.01)
A61P 25/22 (2006.01)
A61P 25/28 (2006.01)
A61P 25/24 (2006.01)

[22] 申请日 2001.7.17 [21] 申请号 01815107.8

[30] 优先权

[32] 2000.7.21 [33] DK [31] PA200001123

[86] 国际申请 PCT/DK2001/000507 2001.7.17

[87] 国际公布 WO2002/008223 英 2002.1.31

[85] 进入国家阶段日期 2003.3.3

[71] 专利权人 H·隆德贝克有限公司

地址 丹麦哥本哈根

[72] 发明人 J·费尔丁 B·班安德森
G·P·史密斯 K·安德森

审查员 刘 芳

[74] 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司

代理人 马崇德

权利要求书 6 页 说明书 34 页

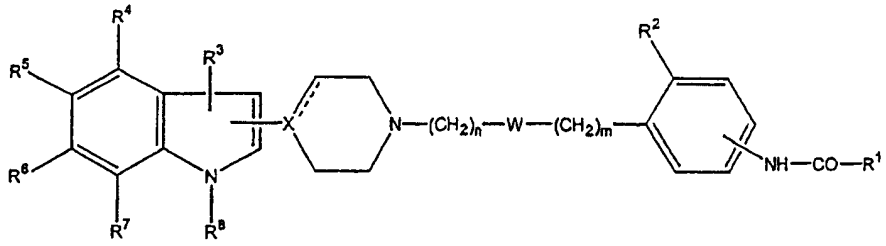
[54] 发明名称

用于治疗中枢神经系统疾病的吲哚衍生物

[57] 摘要

本发明涉及具有通式 I 的多巴胺和血清素受体配体，其中 R^1 – R^9、W、n 和 X 的意义如权利要求书和说明书中所示。 本发明化合物适用于治疗某些精神和神经疾病，即精神分裂症、其它精神病、焦虑病、抑郁、偏头痛、认知性紊乱、ADHD 以及改善睡眠。

1. 一种式 I 的取代吲哚衍生物或其药学上可接受的酸加成盐，



(I)

式中 R^1 为氢或 C_{1-6}-烷基、C_{2-6}-烯基、C_{2-6}-炔基、C_{3-8}-环烷基或 C_{3-8}-环烷基-C_{1-6}-烷基，所有这些可以被选自以下的基团取代一次或多次：卤素、氰基、硝基、氨基、羟基、巯基、C_{1-6}-烷氧基、C_{1-6}-烷硫基、三氟甲基、三氟甲基磺酰基和 C_{1-6}-烷基磺酰基，或者 R^1 为芳基、芳基-C_{1-6}-烷基、杂芳基、杂芳基-C_{1-6}-烷基，其中芳基和杂芳基可以被选自以下的基团取代一次或多次：卤素、氰基、硝基、氨基、C_{1-6}-烷基、C_{1-6}-烷氧基、C_{1-6}-烷硫基、羟基、巯基、三氟甲基、三氟甲基磺酰基和 C_{1-6} 烷基磺酰基，或者 R^1 为-NR'R"，其中 R'和 R"独立选自氢和 C_{1-6}-烷基、芳基、芳基-C_{1-6}-烷基、杂芳基和杂芳基-C_{1-6}-烷基，所有这些基团可以被选自以下的基团取代一次或多次：卤素、氰基、硝基、氨基、C_{1-6}-烷基、C_{1-6} 烷氧基、C_{1-6}-烷硫基、羟基、巯基、三氟甲基、三氟甲基磺酰基和 C_{1-6} 烷基磺酰基，或者 R^1 为饱和或部分饱和的含有 1 个、2 个或 3 个选自 O、S 和基团 N-R^9 的杂原子的 5-6 元环，其中 R^9 为氢或 C_{1-6}-烷基，其任选被选自卤素、氰基、硝基、氨基、C_{1-6}-烷氧基、C_{1-6}-烷硫基、羟基、巯基、三氟甲基、三氟甲基磺酰基和 C_{1-6} 烷基磺酰基的基团取代；

W 为一个键；

m 为 0-6，n 为 0-6，并且 n+m 为 2；

X 为 C、CH 或 N，当 X 为 C 时，源于 X 的虚线表示一个键，当 X 为 N 或 CH 时，没有键存在；

R^2为C_{1-6}-烷基；

R^3为氢；

R^4-R^7选自氢和卤素；R^8为氢。

2. 权利要求1的化合物，其中吲哚通过吲哚的3位与X相连。

3. 权利要求1的化合物，其中R^2为甲基。

4. 权利要求1的化合物，其中基团-NH-CO-R^1在R^2基团的对位上与苯基相连。

5. 权利要求1-4任一项的化合物，其中R^1为C_{1-6}-烷基、C_{3-8}-环烷基、C_{3-8}-环烷基-C_{1-6}-烷基、苯基、苯基-C_{1-6}-烷基、呋喃基、噻吩基、吡啶基、吡咯基、嘧啶基，其中所述苯基可以被选自以下的基团取代一次或多次：卤素、氰基、硝基、氨基、C_{1-6}-烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}-烷硫基、羟基、三氟甲基、三氟甲基磺酰基和C_{1-6}烷基磺酰基，或者R^1为-NR'R"，其中R'和R"中的一个为氢，另一个选自C_{1-6}-烷基、苯基和苯基-C_{1-6}-烷基，其中所述苯基可以被选自以下的基团取代一次或多次：卤素、氰基、硝基、氨基、C_{1-6}-烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}-烷硫基、羟基、三氟甲基、三氟甲基磺酰基和C_{1-6}烷基磺酰基，或者R^1为四氢吡喃基或吗啉基、硫代吗啉基、哌啶子基、哌嗪基或N-(羟基-C_{1-6}-烷基)哌嗪基。

6. 权利要求1的化合物，其选自：

3-(1-{2-[5-(乙酰氨基)-2-甲基苯基]乙基}哌啶-4-基)-6-氯-1H-吲哚；

3-(1-{2-[5-(环丁基甲酰基氨基)-2-甲基苯基]乙基}哌啶-4-基)-5-氟-1H-吲哚；

3-(1-{2-[5-(乙酰氨基)-2-甲基苯基]乙基}哌啶-4-基)-5-氟-1H-吲哚；

3-(1-{2-[2-甲基-5-(噻吩-2-基甲酰氨基)苯基]乙基}哌啶-4-基)-5-氟-1H-吲哚；

3-(1-{2-[2-甲基-5-(3-甲氧基苯甲酰氨基)苯基]乙基}哌啶-4-基)-5-氟-1H-吲哚；

3-(1-{2-[5-(环丙基甲酰氨基)-2-甲基苯基]乙基}哌啶-4-基)-5-氟-

1H-吲哚;

3-(1-{2-[2-甲基-5-(噻吩-2-基甲酰氨基)苯基]乙基}哌啶-4-基)-5-氟-1H-吲哚;

3-(1-{2-[5-(异丁酰氨基)-2-甲基苯基]乙基}哌啶-4-基)-5-氟-1H-吲哚;

3-(1-{2-[2-甲基-5-(新戊酰氨基)苯基]乙基}哌啶-4-基)-5-氟-1H-吲哚;

3-(l-{2-[5-(己酰氨基)-2-甲基苯基]乙基}哌啶-4-基)-5-氟-1H-吲哚;

3-(1-{2-[5-(4-氟苯甲酰氨基)-2-甲基苯基]乙基}哌啶-4-基)-5-氟-1H-吲哚;

3-(1-{2-[5-(3-甲氧基苯甲酰氨基)-2-甲基苯基]乙基}哌啶-4-基)-5-氟-1H-吲哚;

3-(l-{2-[2-甲基-5-(吡啶-3-基甲酰氨基)苯基]乙基}哌啶-4-基)-5-氟-1H-吲哚;

3-(l-{2-[2-甲基-5-(3-苯基丙酰氨基)苯基]乙基}哌啶-4-基)-5-氟-1H-吲哚;

3-(1-{2-[2-甲基-5-(4-甲基苯甲酰氨基)苯基]乙基}哌啶-4-基)-5-氟-1H-吲哚;

3-(1-{2-[2-甲基-5-(3-甲基-3-苯基脲基)苯基]乙基}哌啶-4-基)-6-氯-1H-吲哚;

3-(l-{2-[5-(环丙基甲酰氨基)-2-甲基苯基]乙基}哌啶-4-基)-6-氯-1H-吲哚;

3-(1-{2-[2-甲基-5-(噻吩-2-基甲酰氨基)苯基]乙基}哌啶-4-基)-6-氯-1H-吲哚;

3-(1-{2-[5-(异丁酰氨基)-2-甲基苯基]乙基}哌啶-4-基)-6-氯-1H-吲哚;

3-(1-{2-[5-(3-甲氧基苯甲酰氨基)-2-甲基苯基]乙基}哌啶-4-基)-6-氯-1H-吲哚;

3-(1-{2-[2-甲基-5-(吡啶-3-基甲酰氨基)苯基]乙基}哌啶-4-基)-6-氯-1H-吲哚;

3-[1-(2-{5-[2-(4-甲氧基苯基)乙酰氨基]-2-甲基苯基}乙基)哌啶-4-基]-6-氯-1H-吲哚;

3-(1-{2-[2-甲基-5-(4-甲基苯甲酰氨基)苯基]乙基}哌啶-4-基)-6-氯-1H-吲哚;

3-[1-(2-{5-[(环戊基甲酰基)氨基]-2-甲基苯基}乙基)哌啶-4-基]-6-氯-1H-吲哚;

3-(1-{2-[2-甲基-5-(吗啉-4-基甲酰氨基)苯基]乙基}哌啶-4-基)-5-氟-1H-吲哚;

3-[1-(2-{5-[3-(4-氟苯基)脲基]-2-甲基苯基}乙基)哌啶-4-基]-5-氟-1H-吲哚;

3-(1-{2-[5-(己酰氨基)-2-甲基苯基]乙基}哌啶-4-基)-7-氯-1H-吲哚;

3-(1-{2-[2-甲基-5-(四氢吡喃-4-基甲酰氨基)苯基]乙基}哌啶-4-基)-5-氟-1H-吲哚;

3-(1-{2-[5-(4-氯苯甲酰氨基)-2-甲基苯基]乙基}哌啶-4-基)-7-氯-1H-吲哚;

3-(1-{2-[5-(3-环己基丙酰氨基)-2-甲基苯基]乙基}哌啶-4-基)-5-氟-1H-吲哚;

3-[1-(2-{5-[(3-苯基丙酰基)氨基]-2-甲基苯基}乙基)哌啶-4-基]-7-氯-1H-吲哚;

3-[1-(2-{5-[(2-苯基乙酰基)氨基]-2-甲基苯基}乙基)哌啶-4-基]-7-氯-1H-吲哚;

3-(1-{2-[2-甲基-5-(4-甲基苯甲酰氨基)苯基]乙基}哌啶-4-基)-7-氯-1H-吲哚;

3-(1-{2-[5-(环丙基甲酰氨基)-2-甲基苯基]乙基}哌啶-4-基)-7-氯-1H-吲哚;

3-[1-(2-{5-[2-(4-氟苯基)乙酰氨基]-2-甲基苯基}乙基)哌啶-4-基]-7-

氯-1H-吲哚;

3-[1-(2-{5-[2-(4-甲氧基苯基)乙酰氨基]-2-甲基苯基}乙基)哌啶-4-基]-7-氯-1H-吲哚;

3-[1-(2-{5-[(环丁基甲酰基)氨基]-2-甲基苯基}乙基)哌啶-4-基]-7-氯-1H-吲哚;

3-(1-{2-[5-(苯甲酰氨基)-2-甲基苯基]乙基}哌啶-4-基)-7-氯-1H-吲哚;

3-(1-{2-[5-(4-氟苯甲酰氨基)-2-甲基苯基]乙基}哌啶-4-基)-7-氯-1H-吲哚;

3-(1-{2-[5-(4-甲氧基苯甲酰氨基)-2-甲基苯基]乙基}哌啶-4-基)-7-氯-1H-吲哚;

3-[1-(2-{2-甲基-5-[(吡啶-3-基甲酰基)氨基]苯基}乙基)哌啶-4-基]-7-氯-1H-吲哚;

3-[1-(2-{2-甲基-5-[(吡啶-4-基甲酰基)氨基]苯基}乙基)哌啶-4-基]-7-氯-1H-吲哚;

3-[1-(2-{2-甲基-5-[(噻吩-2-基甲酰基)氨基]苯基}乙基)哌啶-4-基]-7-氯-1H-吲哚;

3-[1-(2-{2-甲基-5-[(噻吩-3-基甲酰基)氨基]苯基}乙基)哌啶-4-基]-7-氯-1H-吲哚; 和

3-[1-(2-{2-甲基-5-[(1-[1,2,3]噻二唑-5-基甲酰基)氨基]苯基}乙基)-哌啶-4-基]-7-氯-1H-吲哚

或其药学上可接受的盐。

7. 一种药用组合物，其特征在于它包括治疗有效量的权利要求1-6中任一项的化合物以及一种或多种药学上可接受的载体或稀释剂。

8. 权利要求1-6中任一项的化合物在制备用于治疗下述疾病的药物中的应用：精神病、焦虑症、恐慌病和强迫性障碍、抑郁症、攻击

性行为、由常规抗精神病药引发的副作用、偏头痛、认知性紊乱、ADHD以及用于改善睡眠。

9. 权利要求8的应用，其中焦虑症为泛化性焦虑症。

10. 权利要求8的应用，其中精神病为精神分裂症的正向和负向症状。

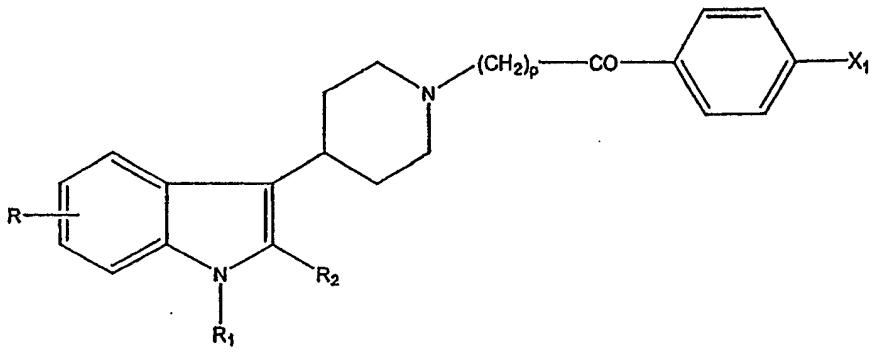
用于治疗中枢神经系统疾病的吲哚衍生物

本发明领域

本发明涉及新的一类对多巴胺 D_4 受体具有亲合性的吲哚衍生物。这些化合物在多巴胺受体上具有拮抗作用并因此可用于治疗某些精神病和神经紊乱，尤其是精神病。一些化合物也具有对 5-HT_{2A} 和/或 5-HT_{2C} 受体的亲合性并且一些化合物为血清素重摄取抑制剂。

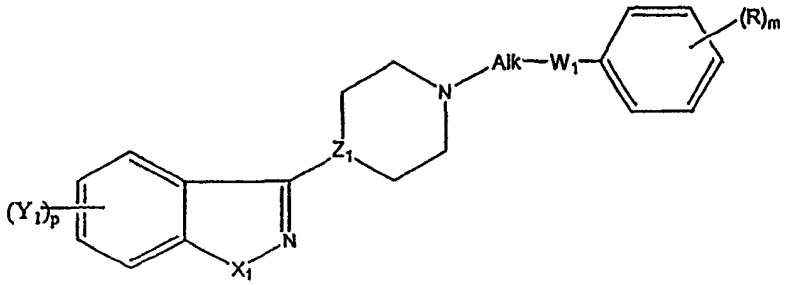
本发明背景

AT 332401 公开了具有下面通式的化合物:



式中 R 为氢或烷基，R^1 和 R^2 为氢或烷基，p 为 2 或 3，并且 X_1 为氢、氟、氯或溴。据说所述化合物可用作精神安定药。该专利没有包含任何实验数据。

WO 95/11680 涉及具有安定活性的一大类化合物。一组申请保护的化合物具有下式:



式中 X_1 为 O、S、NH 或 NR_2，Alk 为亚烷基，W_1 为 CH_2、O、S 或 NH，并且 R 为氢、烷基、烷氧基、羟基、羧基、卤素、氨基、烷基氨基、二烷基氨基、硝基、烷硫基、三氟甲氧基、氰基、酰氨基、三氟乙酰基、氨基羰基、单烷基氨基羰基、二烷基氨基羰基等。该申请没有解释任何作用机理，但据说所述化合物具有减少导致锥体束外副作用的趋势。

多巴胺 D_4 受体属于多巴胺 D_2 受体一族，而这类受体被认为是引起精神抑制药的精神抑制效果的原因。已知主要通过 D_2 受体的拮抗作用发挥作用的精神抑制药的副作用是由于 D_2 受体在纹状体以外的脑区域的拮抗作用。但是，多巴胺 D_4-受体主要位于纹状体以外的脑区域，这意味着多巴胺 D_4-受体的选择性拮抗作用将不具有锥体束外副作用。这种例子有安定药氯氮平，它对 D_4 受体产生的亲合性高于 D_2 受体，并且缺乏锥体束外副作用(Van Tol 等人，*Nature* 1991, 350, 610; Hadley *Medicinal Research Reviews* 1996，16，507-526 页，和 Sanner *Exp. Opin. Ther. Patents* 1998，8，383-393 页)。

许多被认为是选择性 D_4 受体拮抗剂(L-745,879 和 U-101958)的 D_4 配体已被证实具有安定潜力(Mansbach 等人，*Psychopharmacology* 1998,135,194-200)。但是，最近报导这些化合物在各种体外效能测定中是部分 D_4 受体激动剂(Gazi 等人，*Br. J. Pharmacol.* 1998，124，889-896 页和 Gazi 等人，Br. J. Pharmacol. 1999，128，613-620)。另外，已证明一种有效的精神抑制药氯氮平是一种沉默 D_4 拮抗剂(Gazi 等人，*Br. J. Pharmacol.* 1999，128，613-620)。

因此，作为部分 D_4 受体激动剂或拮抗剂的 D_4 配体可能对治疗精神病具有有益的作用。

多巴胺 D_4 拮抗剂可能也可用于治疗认知缺陷症(Jentsch 等人，*Psychopharmacology* 1999，142，78-84 页)。

另外，注意缺陷多动症(ADHD)的“主要是注意力不集中(primarily inattentive)”亚型与编码多巴胺 D_4 受体的基因中的串联重复多态性之间的遗传相关性已被公开(McCracken 等人，*Mol. Psychiatry* 2000，5，531-536 页)。这清楚表明多巴胺 D_4 受体和 ADHD 之间的联系，并且影响这种受体的配体可以用于治疗这种特定的疾病。

人们已知作为不同血清素受体亚型上的配体的化合物的各种作用。就 $5\text{-}HT_{2A}$ 受体(以前将其称为 $5\text{-}HT_2$ 受体)而言，已报导了下面的作用，如：抗抑郁作用和改善睡眠质量(Meert 等人，*Drug Dev. Res.* 1989，18，119)，减少精神分裂症的和采用典型的精神抑制药治疗精神分裂症病人时引起的锥体束外副作用的负向症状(Gelders *British J. Psychiatry* 1989,155(suppl. 5), 33)。另外，选择性 $5\text{-}HT_{2A}$ 拮抗剂可有效地预防和治疗偏头痛(Scrip Report; "Migraine-Current trends in research and treatment" ; PJB Publications Ltd.; May 1991)和治疗焦虑(Colpart 等人，*Psychopharmacology* 1985，86，303-305 页和 Perregaard 等人，*Current Opinion in Therapeutic Patents* 1993，1，101-128 页)。

一些临床研究暗示了攻击性行为中的 $5\text{-}HT_2$ 受体亚型。另外，非典型的血清素-多巴胺拮抗剂精神抑制药除具有多巴胺阻滞特性外，还具有 $5\text{-}HT_2$ 受体拮抗作用，并且已报导具有抑制攻击性行为的作用(Connor 等人，*Exp. Opin. Ther. Patents* 1998,8(4), 350-351)。

最近，已积累的事实也支持选择性 $5\text{-}HT_{2A}$ 拮抗剂作为可治疗精神病正向症状的药物的基本原理(Leysen 等人，*Current Pharmaceutical Design* 1997，3，367-390 页和 Carlsson *Current Opinion in CPNS Investigational Drugs* 2000，2(1)，22-24 页)。

作为 5-HT 重摄取抑制剂的化合物是众所周知的抗抑郁药。已

发现 5-HT_{2C} 配体增强了 5-HT 重摄取抑制剂在微渗析实验和动物模型中的作用，因此，具有 5-HT 重摄取抑制作用以及与 5-HT_{2C} 受体具有亲合性的化合物可以特别用于治疗抑郁和对血清素重摄取抑制剂响应的其它疾病(PCT 申请号：PCT/DK00/00671)。

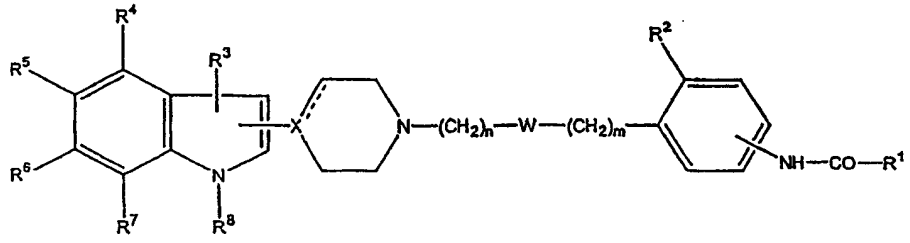
因此，多巴胺 D_4 受体配体为治疗精神分裂症和其它精神病的潜在药物，在 5-HT 转运蛋白上具有联合作用的化合物可能进一步具有对精神分裂症病人的抑郁和负向症状的改善效果。在多巴胺 D_4 受体和 5-HT_{2A} 受体上具有联合作用的化合物可能对精神分裂症的正向和负向症状具有改善作用和对抑郁和焦虑症状具有有益作用。

具体而言，本发明化合物被认为可治疗精神分裂症的正向和负向症状，而不会引起锥体束外副作用。

本发明简述

本发明的目的是提供多巴胺 D_4 受体的部分激动剂或拮抗剂，以及在多巴胺 D_4 受体、5-HT_{2A} 受体、5-HT_{2C} 和/或 5-HT 转运蛋白上具有联合作用的那些化合物。

因此，本发明涉及具有式 I 的新化合物或其药学上可接受的酸加成盐：



(I)

式中 R^1 为氢或 C_{1-6}-烷基、C_{2-6}-烯基、C_{2-6}-炔基、C_{3-8}-环烷基或 C_{3-8}-环烷基-C_{1-6}-烷基，所有这些基团可以被选自以下的基团取代一次或多次：卤素、氰基、硝基、氨基、羟基、巯基、C_{1-6}-烷氧基、C_{1-6}-烷硫基、三氟甲基、三氟甲基磺酰基和 C_{1-6}-烷基磺酰基，或者 R^1 为芳基、芳基-C_{1-6}-烷基、杂芳基或杂芳基-C_{1-6}-烷基，其中芳基和杂芳基

可以被选自以下的基团取代一次或多次：卤素、氰基、硝基、氨基、C_{1-6}-烷基、C_{1-6}-烷氧基、C_{1-6}-烷硫基、羟基、巯基、三氟甲基、三氟甲基磺酰基和 C_{1-6} 烷基磺酰基，或者 R^1 为 NR'R"，其中 R'和 R"独立选自氢和 C_{1-6}-烷基、芳基、芳基-C_{1-6}-烷基、杂芳基和杂芳基-C_{1-6}-烷基，所有这些基团可以被选自以下的基团取代一次或多次：卤素、氰基、硝基、氨基、C_{1-6}-烷基、C_{1-6} 烷氧基、C_{1-6}-烷硫基、羟基、巯基、三氟甲基、三氟甲基磺酰基和 C_{1-6} 烷基磺酰基，或者 R^1 为饱和或部分饱和的含有 1 个、2 个或 3 个选自 O、S 的杂原子和 1 个 N-R^9 基团的 5-6 元环，其中 R^9 为氢或者 C_{1-6}-烷基，其任选被选自卤素、氰基、硝基、氨基、C_{1-6}-烷氧基、C_{1-6}-烷硫基、羟基、巯基、三氟甲基、三氟甲基磺酰基和 C_{1-6} 烷基磺酰基的基团取代；

W 为一个键或者 W 为 O、S、CO、CS、SO 或者 SO_2 基团；

n 为 0-6，m 为 0-6 并且 n+m 为 0-6；条件是当 W 为 O 或 S 时，$n \geq 2$，当 W 为 CO、CS、SO 或 SO_2 时，$n \geq 1$；

X 为 C、CH 或 N，当 X 为 C 时，源于 X 的虚线表示一个键，当 X 为 N 或 CH 时，没有键存在；

R^2 为 C_{1-6}-烷基；

R^3-R^7 选自氢、卤素、氰基、硝基、氨基、C_{1-6}-烷基、C_{2-6}-烯基、C_{2-6}-炔基、C_{3-8}-环烷基、C_{3-8}-环烷基-C_{1-6}-烷基、C_{1-6}-烷氧基、C_{1-6}-烷硫基、羟基、巯基、三氟甲基、三氟甲基磺酰基和 C_{1-6}-烷基磺酰基；

R^8 为氢、C_{1-6}-烷基、C_{2-6}-烯基、C_{2-6}-炔基、C_{3-8}-环烷基、C_{3-8}-环烷基-C_{1-6} 烷基、芳基、芳基-C_{1-6}-烷基、酰基、硫代酰基、C_{1-6}-烷基磺酰基、三氟甲基磺酰基或芳基磺酰基。

在一个具体的实施方案中，本发明涉及一些化合物，其中吲哚通过吲哚上的 3 位与 X 相连。

在另一个实施方案中，本发明涉及这样的化合物，其中 W 为一个键。更具体而言，本发明涉及其中 n+m 为 2 的化合物。

在另一个实施方案中，本发明涉及其中 R^2 为甲基的化合物。

在另一个实施方案中，本发明涉及这样的化合物，其中基团-NH-CO-R^1在R^2基团的对位上与苯基相连。

更具体而言，本发明涉及这样的化合物，其中R^1为C_{1-6}-烷基、C_{3-8}环烷基、C_{3-8}-环烷基-C_{1-6}-烷基、苯基、苯基-C_{1-6}-烷基、呋喃基、噻吩基、吡啶基、吡咯基、嘧啶基，其中所述苯基可以被选自以下的基团取代一次或更多次：卤素、氰基、硝基、氨基、C_{1-6}-烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-8}-烷硫基、羟基、三氟甲基、三氟甲基磺酰基和C_{1-6}烷基磺酰基，或者R^1为NR'R"，其中R'和R"中的一个选自氢，另一个选自C_{1-6}-烷基、苯基和苯基-C_{1-6}-烷基，其中所述苯基可以被选自以下的基团取代一次或更多次：卤素、氰基、硝基、氨基、C_{1-6}-烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}-烷硫基、羟基、三氟甲基、三氟甲基磺酰基和C_{1-6}烷基磺酰基，或者R^1为四氢吡喃基、吗啉基、硫代吗啉基、哌啶子基、哌嗪基(piperazino)或N-(羟基-C_{1-6}-烷基)哌嗪基。

在一个特定的实施方案中，本发明涉及一种选自以下的化合物或其药学上可接受的盐：

3-(1-{2-[5-(乙酰氨基)-2-甲基苯基]乙基}哌啶-4-基)-6-氯-1H-吲哚;

3-(1-{2-[5-(环丁基甲酰基(methanoyl)氨基)-2-甲基苯基]乙基}哌啶-4-基)-5-氟-1H-吲哚;

3-(1-{2-[5-(乙酰氨基)-2-甲基苯基]乙基}哌啶-4-基)-5-氟-1H-吲哚;

3-(1-{2-[2-甲基-5-(噻吩-2-基甲酰氨基)苯基]乙基}哌啶-4-基)-5-氯-1H-吲哚;

3-(1-{2-[2-甲基-5-(3-甲氧基苯甲酰氨基)苯基]乙基}哌啶-4-基)-5-氯-1H-吲哚;

3-(1-{2-[5-(环丙基甲酰氨基)-2-甲基苯基]乙基}哌啶-4-基)-5-氟-1H-吲哚;

3-(1-{2-[2-甲基-5-(噻吩-2-基甲酰氨基)苯基]乙基}哌啶-4-基)-5-氟-1H-吲哚;

3-(1-{2-[5-(异丁酰氨基)-2-甲基苯基]乙基}哌啶-4-基)-5-氟-1H-吲哚;

3-(1-{2-[2-甲基-5-(新戊酰氨基)苯基]乙基}哌啶-4-基)-5-氟-1H-吲哚;

3-(1-{2-[5-(己酰氨基)-2-甲基苯基]乙基}哌啶-4-基)-5-氟-1H-吲哚;

3-(1-{2-[5-(4-氟苯甲酰氨基)-2-甲基苯基]乙基}哌啶-4-基)-5-氟-1H-吲哚;

3-(1-{2-[5-(3-甲氧基苯甲酰氨基)-2-甲基苯基]乙基}哌啶-4-基)-5-氟-1H-吲哚;

3-(1-{2-[2-甲基-5-(吡啶-3-基甲酰氨基)苯基]乙基}哌啶-4-基)-5-氟-1H-吲哚;

3-(1-{2-[2-甲基-5-(3-苯基丙酰氨基)苯基]乙基}哌啶-4-基)-5-氟-1H-吲哚;

3-(1-{2-[2-甲基-5-(4-甲基苯甲酰氨基)苯基]乙基}哌啶-4-基)-5-氟-1H-吲哚;

3-(1-{2-[2-甲基-5-(3-甲基-3-苯基脲基)苯基]乙基}哌啶-4-基)-6-氯-1H-吲哚;

3-(1-{2-[5-(环丙基甲酰氨基)-2-甲基苯基]乙基}哌啶-4-基)-6-氯-1H-吲哚;

3-(1-{2-[2-甲基-5-(噻吩-2-基甲酰氨基)苯基]乙基}哌啶-4-基)-6-氯-1H-吲哚;

3-(1-{2-[5-(异丁酰氨基)-2-甲基苯基]乙基}哌啶-4-基)-6-氯-1H-吲哚;

3-(1-{2-[5-(3-甲氧基苯甲酰氨基)-2-甲基苯基]乙基}哌啶-4-基)-6-氯-1H-吲哚;

3-(1-{2-[2-甲基-5-(吡啶-3-基甲酰氨基)苯基]乙基}哌啶-4-基)-6-氯-1H-吲哚;

3-[1-(2-{5-[2-(4-甲氧基苯基)乙酰氨基]-2-甲基苯基}乙基)哌啶-4-

基]-6-氯-1H-吲哚;

3-(1-{2-[2-甲基-5-(4-甲基苯甲酰氨基)苯基]乙基}哌啶-4-基)-6-氯-1H-吲哚;

3-[1-(2-{5-[(环戊基甲酰基)氨基]-2-甲基苯基}乙基)哌啶-4-基]-6-氯-1H-吲哚;

3-(1-{2-[2-甲基-5-(吗啉-4-基甲酰氨基)苯基]乙基}哌啶-4-基)-5-氟-1H-吲哚;

3-[l-(2-{5-[3-(4-氟苯基)脲基]-2-甲基苯基}乙基)哌啶-4-基]-5-氟-1H-吲哚;

3-(1-{2-[5-(己酰氨基)-2-甲基苯基]乙基}哌啶-4-基)-7-氯-1H-吲哚;

3-(1-{2-[2-甲基-5-(四氢吡喃-4-基甲酰氨基)苯基]乙基}哌啶-4-基)-5-氟-1H-吲哚;

3-(1-{2-[5-(4-氯苯甲酰氨基)-2-甲基苯基]乙基}哌啶-4-基)-7-氯-1H-吲哚;

3-(1-{2-[5-(3-环己基丙酰氨基)-2-甲基苯基]乙基}哌啶-4-基)-5-氟-1H-吲哚;

3-[l-(2-{5-[(3-苯基丙酰基)氨基]-2-甲基苯基}乙基)哌啶-4-基]-7-氯-1H-吲哚;

3-[l-(2-{5-[(2-苯基乙酰基)氨基]-2-甲基苯基}乙基)哌啶-4-基]-7-氯-1H-吲哚;

3-(1-{2-[2-甲基-5-(4-甲基苯甲酰氨基)苯基]乙基}哌啶-4-基)-7-氯-1H-吲哚;

3-(1-{2-[5-(环丙基甲酰氨基)-2-甲基苯基]乙基}哌啶-4-基)-7-氯-1H-吲哚;

3-[1-(2-{5-[2-(4-氟苯基)乙酰氨基]-2-甲基苯基}乙基)哌啶-4-基]-7-氯-1H-吲哚;

3-[1-(2-{5-[2-(4-甲氧基苯基)乙酰氨基]-2-甲基苯基}乙基)哌啶-4-基]-7-氯-1H-吲哚;

3-[1-(2-{5-[(环丁基甲酰基)氨基]-2-甲基苯基}乙基)哌啶-4-基]-7-氯-1H-吲哚;

3-(1-{2-[5-(苯甲酰氨基)-2-甲基苯基]乙基}哌啶-4-基)-7-氯-1H-吲哚;

3-(1-{2-[5-(4-氟苯甲酰氨基)-2-甲基苯基]乙基}哌啶-4-基)-7-氯-1H-吲哚;

3-(1-{2-[5-(4-甲氧基苯甲酰氨基)-2-甲基苯基]乙基}哌啶-4-基)-7-氯-1H-吲哚;

3-[1-(2-{2-甲基-5-[(吡啶-3-基甲酰基)氨基]苯基}乙基)哌啶-4-基]-7-氯-1H-吲哚;

3-[1-(2-{2-甲基-5-[(吡啶-4-基甲酰基)氨基]苯基}乙基)哌啶-4-基]-7-氯-1H-吲哚;

3-[1-(2-{2-甲基-5-[(噻吩-2-基甲酰基)氨基]苯基}乙基)哌啶-4-基]-7-氯-1H-吲哚;

3-[1-(2-{2-甲基-5-[(噻吩-3-基甲酰基)氨基]苯基}乙基)哌啶-4-基]-7-氯-1H-吲哚;

3-[1-(2-{2-甲基-5-[(1-[1,2,3]噻二唑-5-基甲酰基)氨基]苯基}乙基)-哌啶-4-基]-7-氯-1H-吲哚;

3-{1-[2-(5-乙酰氨基-2-甲基苯基)-乙基]-3,6-二氢-*2H*-吡啶-4-基}-5-氟-1H-吲哚;

3-[1-(2-{2-甲基-5-[(吡啶-3-基甲酰基)-氨基]-苯基}-乙基)-3,6-二氢-2H-吡啶-4-基]-5-氟-1H-吲哚;

3-[1-(2-{5-[(4-氟苯基甲酰基)-氨基]-2-甲基苯基}-乙基)-3,6-二氢-2H-吡啶-4-基]-5-氟-1H-吲哚;

3-1-[2-(5-乙酰氨基-2-甲基苯基)-乙基]-3,6-二氢-2H-吡啶-4-基}-7-氯-1H-吲哚;

3-[1-(2-{2-甲基-5-[(吡啶-3-基甲酰基)-氨基]-苯基}-乙基)-3,6-二氢-2H-吡啶-4-基]-7-氯-1H-吲哚和

3-[1-(2-{5-[(4-氟苯基甲酰基)-氨基]-2-甲基苯基}-乙基)-3,6-二氢-2H-吡啶-4-基]-7-氯-1H-吲哚。

本发明化合物为多巴胺 D_4 受体的部分激动剂或拮抗剂。许多化合物具有在多巴胺 D_4 受体和 5-HT_{2A} 受体、5-HT_{2C} 受体的联合作用和/或 5-HT 重摄取抑制作用。

因此，可认为本发明化合物能用于治疗精神分裂症的正向和负向症状、其它精神病、焦虑症如泛化性焦虑症、恐慌病和强迫性障碍、抑郁症、攻击行为、由常规抗精神病药引发的副作用、偏头痛、认知紊乱、ADHD 以及改善睡眠。

具体而言，本发明化合物可用于治疗精神分裂症的正向和负向症状，而不会引起锥体束外副作用。

另一方面，本发明提供了一种药用组合物，该组合物包含至少一种治疗有效量的如上定义的式 I 化合物或其药学上可接受的酸加成盐并结合一种或多种药学上可接受的载体或稀释剂。

另一方面，本发明提供如上定义的式 I 化合物或其酸加成盐在制备用于治疗上述疾病的药用制剂中的应用。

本发明详述

通式 I 化合物可以其旋光异构体的形式存在，这些旋光异构体也包括在本发明中。

术语 C_{1-6}-烷基是指具有 1-6 个碳原子(包括 1 和 6)的支链或不分支烷基，如甲基、乙基、1-丙基、2-丙基、1-丁基、2-丁基、2-甲基-2-丙基和 2-甲基-1-丙基。

同样，C_{2-6}-烯基和 C_{2-6}-炔基各自指具有 2-6 个碳原子、分别包括一个双键和一个三键的那些基团如乙烯基、丙烯基、丁烯基、乙炔基、丙炔基和丁炔基。

术语 C_{1-6}-烷氧基、C_{1-6}-烷硫基、C_{1-6}-烷基磺酰基、C_{1-6}-烷基氨基、

C_{1-6}-烷基羰基等指其中烷基为上面定义的 C_{1-6} 烷基的那些基团。

术语 C_{3-8}-环烷基指具有 3-8 个碳原子的单环或双环碳环如环丙基、环戊基、环己基等。

卤素指氟、氯、溴或碘。

此处所用术语酰基指甲酰基、C_{1-6}-烷基羰基、芳基羰基、芳基-C_{1-6}-烷基羰基、C_{3-8}-环烷基羰基或 C_{3-8}-环烷基-C_{1-6}-烷基-羰基，术语硫代酰基为其中羰基被硫代羰基代替的对应酰基。

术语芳基指碳环芳族基团如苯基或萘基，尤其是苯基。

术语杂芳基指 5 元单环如 1*H*-四唑基、3*H*-1,2,3-噁噻唑基(oxathiazolyl)、3*H*-1,2,4-噁噻唑基、3*H*-1,2,5-噁噻唑基、1,3,2-噁噻唑基、1,3,4-噁噻唑基、1,4,2-噁噻唑基、3*H*-1,2,4-二噁唑基、1,3,2-二噁唑基、1,4,2-二噁唑基、3*H*-1,2,3-二噻唑基、3*H*-1,2,4-二噻唑基、1,3,2-二噻唑基、1,4,2-二噻唑基、1,2,3-噁二唑基、1,2,4-噁二唑基、1,2,5-噁二唑基、1,3,4-噁二唑基、1,2,3-噻二唑基、1,2,4-噻二唑基、1,2,5-噻二唑基、1,3,4-噻二唑基、1*H*-1,2,3-三唑基、1*H*-1,2,4-三唑基、异噁唑基、噁唑基、异噻唑基、噻唑基、1*H*-咪唑基、1*H*-吡唑基、1*H*-吡咯基、呋喃基、噻吩基、1*H*-五唑；6 元单环如 1,2,3-噁噻嗪基(oxathiazinyl)、1,2,4-噁噻嗪基、1,2,5-噁噻嗪基、4*H*-1,3,5-噁噻嗪基、1,4,2-噁噻嗪基、1,4,3-噁噻嗪基、1,2,3-二噁嗪基、1,2,4-二噁嗪基、4*H*-1,3,2-二噁嗪基、4*H*-1,3,5-二噁嗪基、1,4,2-二噁嗪基、1,2,3-二噻嗪基、1,2,4-二噻嗪基、4*H*-1,3,2-二噻嗪基、4*H*-1,3,5-二噻嗪基、1,4,2-二噻嗪基、2*H*-1,5,2-二噻嗪基、2*H*-1,2,3-噁二嗪基、2*H*-1,2,4-噁二嗪基、2*H*-1,2,5-噁二嗪基、2*H*-1,2,6-噁二嗪基、2*H*-1,3,4-噁二嗪基、2*H*-1,3,5-噁二嗪基、2*H*-1,2,3-噻二嗪基、2*H*-1,2,4-噻二嗪基、2*H*-1,2,5-噻二嗪基、2*H*-1,2,6-噻二嗪基、2*H*-1,3,4-噻二嗪基、2*H*-1,3,5-噻二嗪基、1,2,3-三嗪基、1,2,4-三嗪基、1,3,5-三嗪基、2*H*-1,2-噁嗪基、2*H*-1,3-噁嗪基、2*H*-1,4-噁嗪基、2*H*-1,2-噻嗪基、2*H*-1,3-噻嗪基、2*H*-1,4-噻嗪基、吡嗪基、哒嗪基、嘧啶基、吡啶基、2*H*-吡

喃基、2*H*-thiinyl；或者双环如 3*H*-1,2,3-苯并噁噻唑基、1,3,2-苯并二噁唑基、3*H*-1,2,3-苯并二噻唑基、1,3,2-苯并二噻唑基、苯并呋咱基、1,2,3-苯并噁二唑基、1,2,3-苯并噻二唑基、2,1,3-苯并噻二唑基、1*H*-苯并三唑基、1,2-苯并异噁唑基、2,1-苯并异噁唑基、苯并噁唑基、1,2-苯并异噻唑基、2,1-苯并异噻唑基、苯并噻唑基、1*H*-苯并咪唑基、1*H*-吲唑基、3*H*-1,2-苯并氧硫杂环戊烯基(benzoxathiolyl)、1,3-苯并氧硫杂环戊烯基、3*H*-2,1-苯并氧硫杂环戊烯基、3*H*-1,2-苯并间二氧杂环戊烯基、1,3-苯并间二氧杂环戊烯基、3*H*-1,2-苯并二硫杂环戊二烯基、1,3-苯并二硫杂环戊二烯基、1*H*-吲哚基、2*H*-异吲哚基、苯并呋喃基、异苯并呋喃基、1-苯并噻吩基、2-苯并噻吩基、1*H*-2,1-苯并噁嗪基、1*H*-2,3-苯并噁嗪基、2*H*-1,2-苯并噁嗪基、2*H*-1,3-苯并噁嗪基、2*H*-1,4-苯并噁嗪基、2*H*-3,1-苯并噁嗪基、1*H*-2,1-苯并噻嗪基、1*H*-2,3-苯并噻嗪基、2*H*-1,2-苯并噻嗪基、2*H*-1,3-苯并噻嗪基、2*H*-1,4-苯并噻嗪基、2*H*-3,1-苯并噻嗪基、噌啉基、二氮杂萘基(phtalazinyl)、喹唑啉基、喹喔啉基、异喹啉基、喹啉基、1*H*-2-苯并吡喃基、2*H*-1-苯并吡喃基、1*H*-2-苯并噻喃基或 2*H*-1-苯并噻喃基。

表示含有 1、2 或 3 个选自 O、S 或基团 N-R^9 的杂原子的饱和或部分饱和 5-6 元环的 R^1 包括以下的基团：其中 R^1 为基团-CR^aR^b 的基团和其中 R^1 为-NR^aR^b 的基团，式中 R^a 和 R^b 一起形成任选含有另外 1 个 N-R^9 基团或 1 个 O 或 S 原子的 5-6 元饱和或部分饱和的环，例如基团：如哌啶基、哌嗪基、N-(羟基-C_{1-6}-烷基)-哌嗪基、吗啉基、硫代吗啉基、吡咯烷基、四氢吡啶基、四氢吡喃基、四氢呋喃基等。

本发明化合物的酸加成盐为与无毒酸形成的药学上可接受的盐。这些有机盐的例子为与下面酸形成的盐：马来酸、富马酸、苯甲酸、抗坏血酸、丁二酸、草酸、双亚甲基水杨酸、甲磺酸、乙二磺酸、乙酸、丙酸、酒石酸、水杨酸、柠檬酸、葡糖酸、乳酸、苹果酸、苦杏仁酸、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、苯磺酸和茶叶碱乙酸以

及 8-卤代茶叶碱，例如 8-溴茶叶碱。这些无机酸的例子为与盐酸、氢溴酸、硫酸、氨基磺酸、磷酸和硝酸所形成的盐。

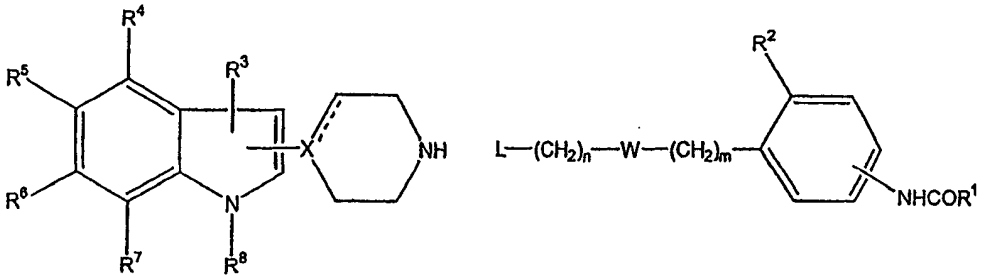
本发明药用组合物或那些根据本发明制备的组合物可以通过合适的方式进行给药，例如以片剂、胶囊、粉剂、糖浆等形式口服给药，或者以注射用溶液的形式胃肠外给药。对于制备这些组合物而言，可以采用本领域众所周知的方法，并且可以使用任何药学上可接受的载体、稀释剂、赋形剂或本领域常用的其它添加剂。

将本发明化合物合宜地以含约 0.01-100mg 所述化合物的单元剂型进行给药。

通常总的日剂量范围为约 0.05-500 mg 的本发明活性化合物，最优选为约 0.1-50 mg 的本发明活性化合物。

本发明化合物可以按以下方法制备:

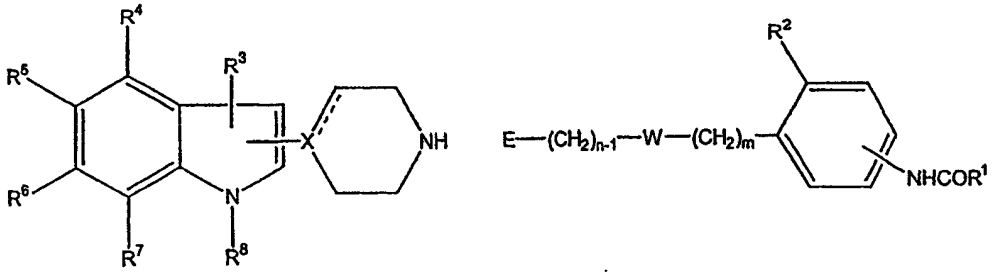
1) 用式 III 的烷基化衍生物对式 II 的哌嗪、哌啶或四氢吡啶进行烷基化:



(II) (III)

其中 R^1-R^8、X、W、n、m 以及虚线如前面所定义，L 为离去基团如卤素、甲磺酸根或甲苯磺酸根;

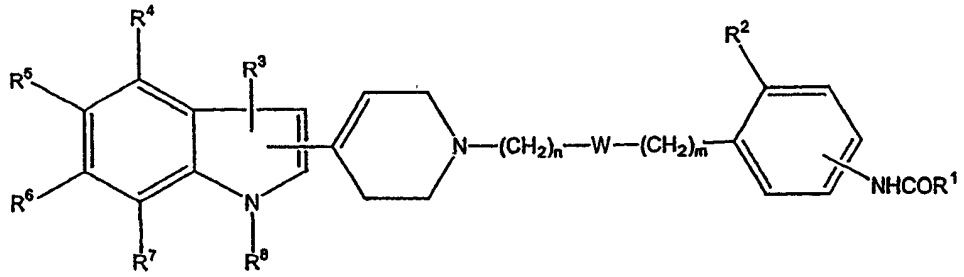
2)用式 IV 试剂对式 II 胺进行还原烷基化:



(II) (IV)

其中 R^1-R^8、X、W、n、m 和虚线如前面所定义，E 为醛或活化羧酸;

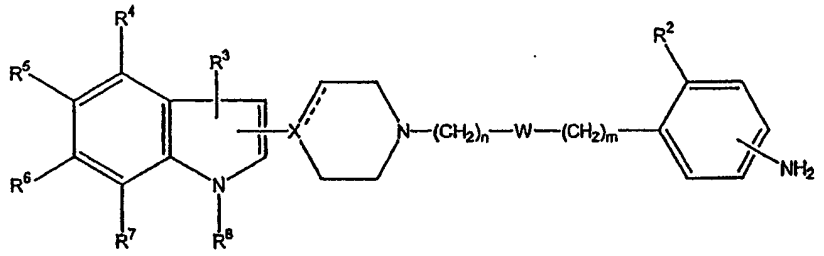
3) 还原下式 V 衍生物中四氢吡啶基环中的双键:



(V)

其中 R^1-R^8、W、n 和 m 如前面所定义;

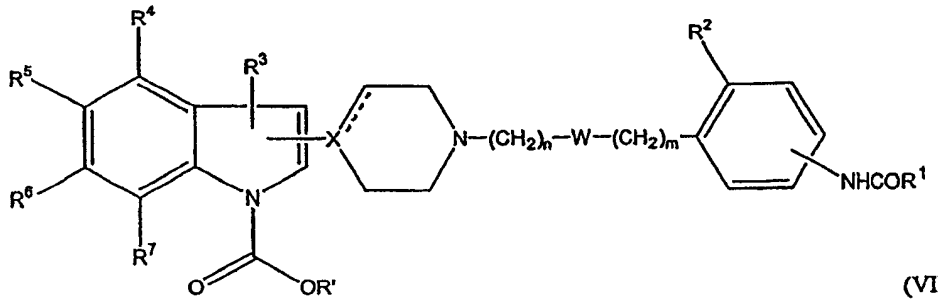
4) 使用羧酸和偶联剂、活化酯、酰基氯、异氰酸酯、氨基甲酰氯或者通过用光气处理随后加入胺的两步法来酰化式 VI 的胺:



(VI)

其中 R^1-R^8、X、W、n、m 和虚线如前面所定义;

5) 裂解式 VII 的与聚合物相连的衍生物:



(VII)

其中 R^1-R^7、X、W、n 和 m 如前面所定义，R'OH 为羟乙基或羟甲基聚苯乙烯、Wang 树脂或类似的聚乙二醇聚苯乙烯树脂；因此式 I 化合物以游离碱或其药学上可接受的酸加成盐的形式得以分离。

方便地在惰性有机溶剂如合适沸点的醇或酮中，优选在有机或无机碱(碳酸钾、二异丙基乙胺或三乙胺)的存在下，在回流温度实施方法 1)的烷基化。或者，在不同于沸点的固定温度下，在一种上述溶剂中或在二甲基甲酰胺(DMF)、二甲基亚砜(DMSO)或 N-甲基吡咯烷-2-酮(NMP)中，优选在碱的存在下实施所述烷基化。式 II 胺，即 3-(哌啶-4-基)-1*H*-吲哚和 3-(3,6-二氢-2*H*-吡啶-4-基)-1*H*-吲哚的合成已描述于文献中(参见 EP-A1-465398)。

式 III 的烷基化衍生物通过下述操作制备：硝化烷基取代的苯乙酸，随后例如用氯化亚锡(II)还原硝基，以及对生成的氨基基团进行官能化。随后将羧酸例如用硼烷处理还原成相应的醇，再将醇通过用甲磺酰氯或亚硫酰溴处理转化为离去基团。

通过标准文献方法实施方法 2)的还原烷基化。所述反应可以两步法实施，例如用式 IV 试剂通过标准方法经由羧酸氯化物、活化酯或者通过使用羧酸并结合偶联剂如二环己基碳二亚胺对式 II 胺进行偶合，随后用氢化铝锂或铝烷还原所得的酰胺。通过硝化烷基取代的苯乙酸，随后例如用氯化亚锡(II)还原硝基，最后对所得氨基基团进行官能化来制备式 IV 的羧酸。

也可以通过标准的一釜法，如采用式 II 胺和式 IV 醛的还原性胺化来实施所述反应。通过用还原剂如硼烷处理还原前述的官能化(氨基苯基)乙酸来制备式 IV 醛。通过标准的氧化法，如氯铬酸吡啶鎓，将所得的醇转化为相应的醛。

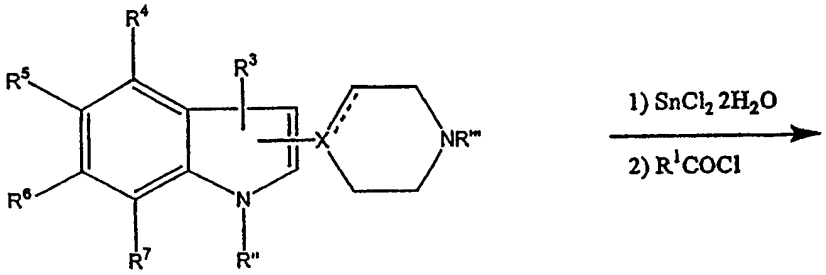
通常通过在低压(＜3 个大气压)、帕尔仪器中催化氢化，或者使用还原剂如乙硼烷或由三氟乙酸中的 $NaBH_4$ 在惰性溶剂如四氢呋喃(THF)、二噁烷或二乙醚中原地生成的氢硼衍生物来实施方法 3)的双键还原。

方便地通过标准方法经由羧酸氯化物、活化酯，或者使用羧酸并结合偶联剂如二环己基碳二亚胺来实施方法 4)的酰化。当酰化生成脲衍生物时，酰化剂为氨基甲酰氯、异氰酸酯，或者采用包括用光气处理，随后加入胺的两步法。

式 VI 中间体化合物通过方法 1)和 2)所述方法制备。

通过下面所列的固相合成顺序制备结构式 VII 的衍生物。根据方法 5)，在室温下，使用在甲醇/四氢呋喃混合物中经稀释的甲醇钠从树脂中裂解终产物。通常在高温(如 50-100℃)、非质子溶剂(如 DMF 或 DMSO)中，使用碱如 N,N-二甲基氨基吡啶和 N,N-二异丙基乙胺，将通过叔丁氧基羰基保护式 II 化合物(由本领域技术人员所知的方法(也参见 EP-A1-465398)制备)制备的第一结构单元 VIII 与树脂(如聚苯乙烯连 4-硝基苯基碳酸乙酯)相连。在通过三氟乙酸对化合物 IX 脱保护后，通过化合物 X 的烷基化引入第二多样化结构单元，由此形成化合物 XI。如下制备烷基化试剂：通过标准硝化步骤对烷基取代的苯乙酸进行硝化，随后例如用四氢呋喃中的硼烷进行处理来还原羧酸，最后例如用二氯甲烷和三乙胺中的甲磺酰氯进行处理将生成的醇转化为离去基团。在高温(50-100℃)下、于非质子溶剂如 DMF、丙酮或乙腈中实施所述烷基化得到树脂 XI。在例如通过用 DMF 中的氯化亚锡(II)处理还原硝基后，通过例如加入低温 DMF、二氯甲烷或乙腈中的酰基氯、异氰酸酯或氨基甲酰氯和碱的标准酰化法来引

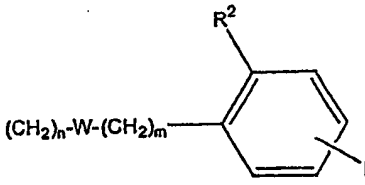
入第三多样化结构单元。

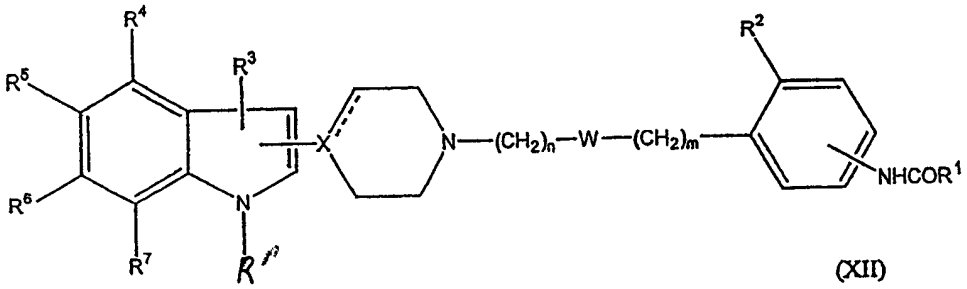


VIII: R'''= BOC, R"= H

IX: R'''= BOC, R"= $C(O)O(CH_2)_2$(PS)

X: R'''= H, R"= $C(O)O(CH_2)_2$(PS)

XI: R'''=  , R"=$C(O)O(CH_2)_2$(PS)



(XII)

R"=$C(O)O(CH_2)_2$(PS), PS = Wang 树脂、R^1、R^7、X、W、n 和 m 如上所定义。

实验部分

在 Büchi SMP-20 仪器上测量熔点，所测数据是未修正的。在配备有离子喷射源和 Shimadzu LC-8A/SLC-10A LC 系统的 PE Sciex API

150EX 仪器上得到分析 LC-MS 数据。所述 LC 条件(C18 柱，4.6 × 30 mm，粒径 3.5 μm)为在 4 分钟内以 2 mL/分钟的流速用水/乙腈/三氟乙酸(90:10:0.05) - 水/乙腈/三氟乙酸(10:90:0.03)进行的线性梯度洗脱。由 UV 迹线(254 nm)的积分确定纯度。保留时间 R_t 以分钟计。

通过交替扫描方法得到质谱以获取分子量信息。在低锐孔电压(orifice voltage)(5-20V)得到分子离子 MH+，在高锐孔电压(100-200V)得到碎片。

在相同的仪器上进行制备 LC-MS-分离。所述 LC 条件(C18 柱，20 × 50 mm，粒径 5 μm)为在 7 分钟内以 22.7 mL/分钟的流速用水/乙腈/三氟乙酸(80:20:0.05) - 水/乙腈/三氟乙酸(5:95:0.03)进行的线性梯度洗脱。通过分流(split-flow)MS 检测进行分步收集。

在 Bruker Avance DRX500 仪器、500.13 MHz 下或在 Bruker AC 250 仪器、250.13 MHz 下记录 ^{1}H NMR 光谱。使用氘代氯仿(99.8%D)或二甲基亚砜(99.9%D)作为溶剂。用 TMS 作为内标。化学位移值以 ppm 值表示。使用下述缩写表示多种 NMR 信号：s=单峰，d=双重峰，t=三重峰，q=四重峰，qui=五重峰，h=七重峰，dd=双双峰，dt=双三重峰，dq=双四重峰，tt=三重三重峰，m=多重峰。通常省略对应于酸性质子的 NMR 信号。通过 Karl Fischer 滴定确定结晶化合物中水的含量。对于柱层析来说，使用 Kieselgel 60 型、40-60 目 ASTM 硅胶。对于离子交换层析来说，使用 1 g SCX, Varian Mega Bond Elut®, 220776 号 Chrompack 催化剂。使用前用 10%乙酸的甲醇(3 mL)溶液对 SCX-柱进行预调节。

实施例

中间体的制备

A. 酰化剂

(2-甲基-5-硝基苯基)乙酸

往 1L 圆底烧瓶中加入浓硫酸(500 mL)并冷却至-12℃(乙二醇-干

冰)。在 10 分钟内加入溶于二氯甲烷(120 mL)中的(2-甲基苯基)乙酸(35.4g, 0.24mol)，随后在两小时内以滴加浓硫酸(100 mL)和 100%硝酸(10 mL)的预冷(乙二醇-干冰)溶液对该混合物进行处理。将所述反应混合物在-12℃下搅拌 1 小时，随后倒在冰上。用乙酸乙酯(3 x 1 L)萃取水相。将合并的有机相用盐水(2 x 1L)和水(2 x 1L)洗涤，干燥(Na_2SO_4)并真空浓缩得到 38.1g 粗制混合物(38 g)。^1H NMR 显示为 70:30 的目标化合物与(2-甲基-3-硝基苯基)乙酸的混合物，通过二乙醚研制提纯目标化合物。

B. 烷基化试剂

2-(2-甲磺酰氧基乙基)-1-甲基-4-硝基苯

往 500 mL 圆底烧瓶中加入(2-甲基-5-硝基苯基)乙酸(15 g, 77 mmol)和无水 THF(300 mL)。在冰-水上冷却所述混合物，并在 1 小时内用硼烷-四氢呋喃络合物(90 mL, 1M，溶剂为 THF, 90 mmol)进行滴加处理。在室温下搅拌所述反应混合物 2 小时，然后倒在冰上。用乙酸乙酯(3 x 600 mL)萃取水相。将合并的有机相用盐水(2 x 1L)和水(2 x 1L)洗涤，干燥(Na_2SO_4)并真空浓缩。将残余物再溶于二氯甲烷(200 mL)和三乙胺(10.8 mL, 78 mmol)中。在冰-水上冷却所述混合物，在20分钟内滴加溶于二氯甲烷(100 mL)中的甲磺酰氯(6.05 mL, 78 mmol)混合物。在室温下搅拌所述反应混合物 2 小时。在真空下浓缩所述反应混合物。通过硅胶快速层析(洗脱剂：乙酸乙酯/庚烷 2: 3)纯化残余物从而得到标题化合物(7.8 g)。^1H NMR($CDCl_3$)：2.45(s, 3H); 2.96(s, 3H); 3.15(t, 2H); 4.45(t, 2H); 7.33(d, 1H); 7.98-8.11(m, 2H)。

2-(2-溴乙基)-1-甲基-4-硝基苯

使丙酮(250 mL)中的 2-(2-甲磺酰氧基乙基)-1-甲基-4-硝基苯(4.0 g)和溴化锂(6.6 g)的混合物沸腾回流 3.5 小时。将所得混合物冷却并过滤。通过硅胶快速层析(洗脱剂：乙酸乙酯/庚烷 1: 2)纯化残余物得

到标题化合物(3.7 g)。^{1}H NMR(DMSO-d6)：2.45(s, 3H); 3.25(t, 2H); 3.80(t, 2H); 7.50(d, 1H); 8.05(dd, 1H); 8.15(d, 1H)。

固体载体上的中间体的制备

4-硝基苯氧基羰氧基乙基聚苯乙烯(polystyren)的制备

往 2L 圆底烧瓶中加入羟乙基聚苯乙烯(62.9 g, 83 mmol, 购自 Rapp Polymere, 产品目录编号 HA 1 400 00)、N-甲基-吗啉(20 mL, 183 mmol)和无水二氯甲烷(900 mL)。将悬浮物在冰浴上冷却，然后在 5 分钟内加入溶于无水二氯甲烷(400mL)中的氯甲酸 4-硝基苯酯。在室温下搅拌所述混合物 16 小时。滤去树脂并用无水二氯甲烷(5 x 200 mL)洗涤。真空干燥(20℃, 72 h)树脂，得到标题树脂(79.6 g)。

聚合物相连的 3-{1-[2-(5-氨基-2-甲基苯基)乙基]哌啶-4-基}-5-氟-1H-吲哚的制备:

往 100 mL 圆底烧瓶中加入 4-硝基苯氧基羰氧基乙基聚苯乙烯(6.6 g, 7.1 mmol)、5-氟-3-(1-叔丁氧羰基哌啶-4-基)-1*H*-吲哚(2.7g, 8.1mmol)、二异丙基乙胺(6.2 mL, 35.6 mmol)、4-二甲基氨基吡啶(0.87 g, 7.1 mmol)和无水二甲基甲酰胺(85 mL)。在 90℃下搅拌所述混合物 20 小时。冷却至室温后，滤去树脂并用无水二甲基甲酰胺(3 x 25 mL)、无水乙腈(3 x 25 mL)和无水二氯甲烷(3 x 25 mL)进行洗涤。将树脂移至带有烧结片并且底部具有三通的 250mL 玻璃柱中。然后使用氮气流搅拌树脂(警告：二氧化碳的生成)，用 80mL 的含有茴香醚(2%, w/w)和蛋氨酸(0.2 %, w/w)的二氯甲烷和三氟乙酸的 1:1 混合物处理树脂 20 分钟。滤去树脂并用无水二氯甲烷(25 mL)、二氯甲烷:三乙胺的 1:1 混合物(3 x 25 mL)以及无水二氯甲烷(3 x 25 mL)进行洗涤。将树脂移至 250mL 的圆底烧瓶中。加入乙腈(70 mL)、二异丙基乙胺(5.2mL, 30mmol)和 2-(2-甲磺酰氧基乙基)-1-甲基-4-硝基苯(3.67g, 14mmol)。将所述反应混合物加热至 70℃ 18 小时。冷却至室温后，

滤去树脂并用无水乙腈(3 x 25 mL)和无水二氯甲烷(3 x 25 mL)进行洗涤。将树脂移至 250mL 圆底烧瓶中并用氯化亚锡(II)二水合物(60 mL，0.5 M 的 DMF 溶液)进行处理。在室温下搅拌所述反应混合物 18 小时。滤去树脂并用无水二甲基甲酰胺(3 x 25 mL)、无水乙腈(3 x 25 mL)和无水二氯甲烷(3 x 25 mL)进行洗涤。真空干燥(20℃, 20 h)树脂得到标题树脂(6.3 g)。

以相似方法制备下面的聚合物相连的化合物:

3-{1-[2-(5-氨基-2-甲基苯基)乙基]哌啶-4-基}-5-氯-1*H*-吲哚

3-{1-[2-(5-氨基-2-甲基苯基)乙基]哌啶-4-基}-6-氯-1*H*-吲哚

3-{1-[2-(5-氨基-2-甲基苯基)乙基]哌啶-4-基}-7-氯-1*H*-吲哚。

本发明化合物的制备

实施例 1

la, 3-(1-{2-[5-(乙酰氨基)-2-甲基苯基]乙基}哌啶-4-基)-6-氯-1H-吲哚，富马酸盐(fumerate)

使二氯甲烷(400 mL)中的(2-甲基-5-硝基苯基)乙酸(47 g)和亚硫酰氯(62 mL)的混合物回流沸腾 5 小时并真空浓缩。将少量的残余物(5 g)溶于四氢呋喃(100 mL)中，并在 0℃下 10 分钟内滴加至 6-氯-3-(3,6-二氢-2H-吡啶-4-基)-1*H*-吲哚(6.0 g)和三乙胺(5 mL)的四氢呋喃(250 mL)混合物中。真空浓缩所述混合物，加入 2N 的氢氧化钠水溶液(400 mL)和乙酸乙酯(400 mL)，由此沉淀并过滤收集 6-氯-3-{1-[2-(2-甲基-5-硝基苯基)-1-氧代乙基]-3,6-二氢-2*H*-吡啶-4-基}-1*H*-吲哚(3.7 g)。分离有机相，用盐水洗涤，干燥(Na_2SO_4)、过滤并真空浓缩。在硅胶(洗脱剂：乙酸乙酯/庚烷 2:1)上快速层析纯化残余物从而得到另一批次的 6-氯-3-{1-[2-(2-甲基-5-硝基苯基)-1-氧代乙基]-3,6-二氢-2H-吡啶-4-基}-1*H*-吲哚(2.2 g)。使四氢呋喃(100 mL)中的 6-氯-3-{1-[2-(2-甲基-5-硝基苯基)-1-氧代乙基]-3,6-二氢-2H-吡啶-4-基}-1*H*-吲哚(5.3 g)和乙

醇(150 mL)中的氯化亚锡(II)二水合物(14.5 g)的混合物沸腾回流 2 小时，在真空下将溶剂减少至约 100mL。加入氨水并真空除去有机相。用乙酸乙酯萃取水相，将合并的有机相用盐水洗涤、干燥(Na_2SO_4)，过滤并真空浓缩得到 6-氯-3-{1-[2-(5-氨基-2-甲基苯基)-1-氧代乙基]-3,6-二氢-2H-吡啶-4-基}-1*H*-吲哚(5.1 g)。将该化合物溶于四氢呋喃(200 mL)中，并在 10℃、15 分钟内滴加至氢化铝锂(1.5 g)的四氢呋喃(100 mL)悬浮液中。在室温下搅拌所得混合物 16 小时，进行标准后处理程序从而得到粗制的 6-氯-3-{1-[2-(5-氨基-2-甲基苯基)乙基]-3,6-二氢-2H-吡啶-4-基}-1*H*-吲哚(7.5 g, 包括四氢呋喃)。将粗制化合物(4.0 g)溶于乙酸(100 mL)中，然后加入氧化铂(400 mg)，在室温和 3 个大气压的氢气压力下摇晃所得混合物 6 小时。过滤所述混合物并加入水(400 mL)，然后加入氨水至碱性 pH。水相用乙酸乙酯萃取，合并的有机相用盐水洗涤，干燥(Na_2SO_4)、过滤并真空浓缩从而得到 6-氯-3-{1-[2-(5-氨基-2-甲基苯基)乙基]哌啶-4-基}-1*H*-吲哚(2.4 g)。将所述化合物溶于四氢呋喃(200 mL)和三乙胺(1mL)中，将所述混合物冷却至 0℃，然后滴加二氯甲烷(30 mL)中的乙酰氯(0.5 mL)。将所得混合物在室温下搅拌 2 小时，过滤并真空浓缩。在硅胶(洗脱剂：乙酸乙酯/乙醇/三乙胺 80:20.4)上快速层析纯化残余物，得到粗制的标题化合物，从乙醇中以富马酸盐的形式收集该化合物(0.7 g)。熔点：164-166℃。^{1}H NMR(DMSO-d_6)：1.85-2.10(m, 4H); 2.25(s, 3H); 2.65-3.00(m, 7H); 3.30-3.45(m, 2H); 6.60(s, 3H(富马酸盐))；7.00(dd, 1H); 7.10(d, 1H); 7.20(d, 1H); 7.30-7.45(m, 3H); 7.65(d, 1H); 9.85(s, 1H)；11.05(s, 1H). MS m/z: 410(MH+), 259, 247,176。

实施例 2

2a, 3-(1-{2-[5-(环丁基甲酰氨基)-2-甲基苯基]乙基}哌啶-4-基)-5-氟-1H-吲哚，草酸盐

使二甲基甲酰胺(75 mL)中的 5-氟-3-(哌啶-4-基)-1*H*-吲哚(2.7

g)、丁酮(200 mL)和三乙胺(9.3 mL)中的 2-(2-溴乙基)-1-甲基-4-硝基苯(3.7 g)的混合物沸腾回流 20 小时，真空浓缩所得的混合物。在硅胶(洗脱剂：乙酸乙酯/三乙胺 100:4)上快速层析纯化残余物从而得到 5-氟-3-{1-[2-(2-甲基-5-硝基苯基)乙基]哌啶-4-基}-1*H*-吲哚(3.6 g)，随后将其溶于乙酸(25 ml)，然后加入乙醇(75 mL)和氧化铂(50 mg)。将所得混合物在室温和 3 个大气压的氢气压力下摇晃 3 小时。真空减少所述混合物(50 mL)，倒在冰/水混合物上，然后加入氨水至碱性 pH。水相用乙酸乙酯/四氢呋喃混合物进行萃取，合并的有机相用盐水洗涤，干燥($MgSO_4$)、过滤并真空浓缩。在硅胶(洗脱剂：乙酸乙酯/乙醇/三乙胺 100:4:4)上快速层析纯化残余物从而得到 3-{1-[2-(5-氨基-2-甲基苯基)乙基]哌啶-4-基}-5-氟-1*H*-吲哚(1.0 g)，随后将其溶于 5℃的四氢呋喃(45 mL)和三乙胺(1.3 mL)中，然后加入四氢呋喃(15 mL)中的环丁碳酰氯(0.3 g)。在 5℃下搅拌所得混合物 1 小时，过滤并真空浓缩。在硅胶(洗脱剂：乙酸乙酯/乙醇/三乙胺 100:4:4)上快速层析纯化残余物从而得到粗制产物，将其从乙酸乙酯中以草酸盐形式作为白色晶体化合物分离出来(0.7 g)。熔点：116-125℃。^{1}H NMR(DMSO-d_6): 1.75-1.85(m, 1H); 1.85-2.05(m, 3H); 2.05-2.25(m, 6H); 2.30(s, 3H); 2.90-3.25(m, 8H); 3.65(d, 2H); 6.85-6.95(m, 1H); 7.10(d, 1H); 7.25(s, 1H); 7.30-7.40(m, 2H); 7.40(d, 1H) ; 7.55(s, 1H) ; 9.65(s, 1H); 11.00(s, 1H). MS m/z: 434(MH+)。

实施例 3

3a, 3-(1-{2-[5-(乙酰氨基)-2-甲基苯基]乙基}哌啶-4-基)-5-氟-1H-吲哚:

在反应管中混合聚合物相连的 3-[1-(2-{5-氨基-2-甲基苯基}乙基)哌啶-4-基]-5-氟-1*H*-吲哚(100 mg, 100 μmol)、三乙胺(90 μL)和二甲基氨基吡啶(0.50 mL，0.2M 的无水乙腈溶液)。将所述混合物冷却至 0℃并用乙酰氯(0.50 mL，1M 的无水乙腈溶液)进行处理。将反应混合物置于 0℃下 2 小时。滤去树脂并用无水乙腈(3 x 1 mL)进行洗涤。

将树脂用 1mL 的甲醇钠(2 mL, 5N 的甲醇钠的甲醇溶液)、甲醇(50 mL)和四氢呋喃(50 mL)的混合物处理 1 小时。过滤后，用甲醇(1mL)洗涤所述树脂。将合并的滤液装入预调节过的离子交换柱(500 mg SCX 柱，购自 Analytical Instruments，产品目录编号 1210-2040)，用乙腈(1 mL)和甲醇(1 mL)进行洗涤。产物用 4M 氨的甲醇溶液进行洗脱。蒸去挥发性溶剂，得到黄色油状物的标题化合物(6 mg, 15 μ mol)。LC/MS(m/z) 394(MH+), RT = 1.98, 纯度: 88%。

以相似方法制备下面的化合物。当制备脲时，使用相应的氨基甲酰氯代替酰基氯。如果 UV 痕量法(254 nm)显示预期物质的纯度低于 70%，则通过制备反相 HPLC 色谱法纯化所述化合物。随后将所得溶液装入预调节过的离子交换柱，用乙腈(1 mL)和甲醇(1 mL)进行洗涤。产物用 4M 的氨的甲醇溶液进行洗脱，真空浓缩溶液从而得到最终产物。

3b, 3-(1-{2-[2-甲基-5-(噻吩-2-基甲酰氨基)苯基]乙基}哌啶-4-基)-5-氯-1H-吲哚 : LC/MS(m/z) 478(MH+), RT = 2.45, 纯度: 74%。

3c, 3-(1-{2-[2-甲基-5-(3-甲氧基苯甲酰氨基)苯基]乙基}哌啶-4-基)-5-氯-1H-吲哚 : LC/MS(m/z) 502(MH+), RT = 2.51, 纯度: 86%。

3d, 3-(1-{2-[5-(环丙基甲酰氨基)-2-甲基苯基]乙基}哌啶-4-基)-5-氟-1H-吲哚 : LC/MS(m/z) 420(MH+), RT = 2.16, 纯度: 97%。

3e, 3-(1-{2-[2-甲基-5-(噻吩-2-基甲酰氨基)苯基]乙基}哌啶-4-基)-5-氟-1H-吲哚 : LC/MS(m/z) 462(MH+), RT = 2.33, 纯度: 91%。

3f, 3-(1-{2-[5-(异丁酰氨基)-2-甲基苯基]乙基}哌啶-4-基)-5-氟-1H-吲哚 : LC/MS(m/z) 422(MH+), RT = 2.20, 纯度: 93%。

3g, 3-(1-{2-[2-甲基-5-(新戊酰氨基)苯基]乙基}哌啶-4-基)-5-氟-1H-吲哚: LC/MS(m/z) 436(MH+), RT = 2.33, 纯度 : 95%。

3h, 3-(1-{2-[5-(己酰氨基)-2-甲基苯基]乙基}哌啶-4-基)-5-氟-1H-吲哚: LC/MS(m/z) 450(MH+), RT = 2.48, 纯度 : 95%。

3i, 3-(1-{2-[5-(4-氟苯甲酰氨基)-2-甲基苯基]乙基}哌啶-4-基)-5-氟-1H-吲哚 : LC/MS(m/z) 474(MH+), RT = 4.02, 纯度: 95%。

3j, 3-(1-{2-[5-(3-甲氧基苯甲酰氨基)-2-甲基苯基]乙基}哌啶-4-基)-5-氟-1H-吲哚 : LC/MS(m/z) 486(MH+), RT = 2.41, 纯度: 91%。

3k, 3-(1-{2-[2-甲基-5-(吡啶-3-基甲酰氨基)苯基]乙基}哌啶-4-基)-5-氟-1H-吲哚 : LC/MS(m/z) 457(MH+), RT = 1.90, 纯度: 80%。

3l, 3-(1-{2-[2-甲基-5-(3-苯基丙酰氨基)苯基]乙基}哌啶-4-基)-5-氟-1H-吲哚 : LC/MS(m/z) 484(MH+), RT = 2.47, 纯度: 96%。

3m, 3-(1-{2-[2-甲基-5-(4-甲基苯甲酰氨基)苯基]乙基}哌啶-4-基)-5-氟-1H-吲哚 : LC/MS(m/z) 470(MH+), RT = 2.47, 纯度: 90%。

3n, 3-(1-{2-[2-甲基-5-(3-甲基-3-苯基脲基)苯基]乙基}哌啶-4-基)-6-氯-1H-吲哚 : LC/MS(m/z) 501(MH+), RT = 2.51, 纯度: 87%。

3o, 3-(1-{2-[5-(环丙基甲酰氨基)-2-甲基苯基]乙基}哌啶-4-基)-6-氯-1H-吲哚 : LC/MS(m/z) 436(MH+), RT = 2.30, 纯度: 96%。

3p, 3-(1-{2-[2-甲基-5-(噻吩-2-基甲酰氨基)苯基]乙基}哌啶-4-基)-6-氯-1H-吲哚 : LC/MS(m/z) 478(MH+), RT = 2.44, 纯度: 93%。

3q, 3-(1-{2-[5-(异丁酰氨基)-2-甲基苯基]乙基}哌啶-4-基)-6-氯-1H-吲哚 : LC/MS(m/z) 438(MH+), RT = 2.33, 纯度 : 96%。

3r, 3-(1-{2-[5-(3-甲氧基苯甲酰氨基)-2-甲基苯基]乙基}哌啶-4-基)-6-氯-1H-吲哚 : LC/MS(m/z) 502(MH+), RT = 2.51, 纯度: 93%。

3s, 3-(1-{2-[2-甲基-5-(吡啶-3-基甲酰氨基)苯基]乙基}哌啶-4-基)-6-氯-1H-吲哚 : LC/MS(m/z) 473(MH+), RT = 2.03, 纯度 : 88%。

3t, 3-[1-(2-{5-[2-(4-甲氧基苯基)乙酰氨基]-2-甲基苯基}乙基)哌啶-4-基]-6-氯-1H-吲哚:LC/MS(m/z) 516(MH+), RT = 2.52, 纯度: 94%。

3u, 3-(1-{2-[2-甲基-5-(4-甲基苯甲酰氨基)苯基]乙基}哌啶-4-基)-6-氯-1H-吲哚 : LC/MS(m/z) 486(MH+), RT = 2.58, 纯度: 93%。

3v, 3-[1-(2-{5-[(环戊基甲酰基)氨基]-2-甲基苯基}乙基)哌啶-4-基]-6-氯-1H-吲哚 : LC/MS(m/z) 465(MH+), RT = 2.49, 纯度: 95%。

3x, 3-(1-{2-[2-甲基-5-(吗啉-4-基甲酰氨基)苯基]乙基}哌啶-4-基)-5-氟-1H-吲哚 : LC/MS(m/z) 465(MH+), RT = 3.27, 纯度: 91%。

3y, 3-[1-(2-{5-[3-(4-氟苯基)脲基]-2-甲基苯基}乙基)哌啶-4-基]-5-氟-1H-吲哚: LC/MS(m/z) 504(MH+), RT = 2.52, 纯度: 92%。

3z, 3-(1-{2-[5-(己酰氨基)-2-甲基苯基]乙基}哌啶-4-基)-7-氯-1H-吲哚: LC/MS(m/z) 466(MH+), RT = 2.55, 纯度: 88%。

3aa, 3-(1-{2-[2-甲基-5-(四氢吡喃-4-基甲酰氨基)苯基]乙基}哌啶-

4-基)-5-氟-1H-吲哚: LC/MS(m/z) 464(MH+), RT = 2.05, 纯度: 96%。

3ab, 3-(1-{2-[5-(4-氯苯甲酰氨基)-2-甲基苯基]乙基}哌啶-4-基)-7-氟-1H-吲哚 : LC/MS(m/z) 506(MH+), RT = 2.62, 纯度 : 87%。

3ac, 3-(1-{2-[5-(3-环己基丙酰氨基)-2-甲基苯基]乙基}哌啶-4-基)-5-氟-1H-吲哚 : LC/MS(m/z) 490(MH+), RT = 2.76, 纯度: 95%。

3ad, 3-[1-(2-{5-[(3-苯基丙酰基)氨基]-2-甲基苯基}乙基)哌啶-4-基]-7-氟-1H-吲哚 : LC/MS(m/z) 500(MH+), RT = 2.56, 纯度: 91%。

3ae, 3-[1-(2-{5-[(2-苯基乙酰基)氨基]-2-甲基苯基}乙基)哌啶-4-基]-7-氟-1H-吲哚 : LC/MS(m/z) 486(MH+), RT = 2.48, 纯度: 92%。

3af, 3-(1-{2-[2-甲基-5-(4-甲基苯甲酰氨基)苯基]乙基}哌啶-4-基)-7-氟-1H-吲哚 : LC/MS(m/z) 486(MH+), RT = 2.54, 纯度: 89%。

3ag, 3-(1-{2-[5-(环丙基甲酰氨基)-2-甲基苯基]乙基}哌啶-4-基)-7-氟-1H-吲哚 : LC/MS(m/z) 436(MH+), RT = 2.26, 纯度: 93%。

实施例 4

4a, 3-[1-(2-{5-[2-(4-氟苯基)乙酰氨基]-2-甲基苯基}乙基)哌啶-4-基]-7-氟-1H-吲哚

在室温下搅拌二甲基甲酰胺(50 mL)中的(2-甲基-5-硝基苯基)乙酸(2.5g)和 1,1'-羰基二咪唑(2.1 g)的混合物 15 分钟，随后加入 7-氟-3-(哌啶-4-基)-1*H*-吲哚(3.0 g)的二甲基甲酰胺(50 mL)溶液。在室温下搅拌所得混合物 1 小时并倒至冰/水混合物上。过滤分离所述化合物并将其溶于四氢呋喃中。有机相用盐水洗涤，干燥($MgSO_4$)、过滤并真空浓缩得到 7-氟-3-{1-[2-(2-甲基-5-硝基苯基)-1-氧代乙基]-哌啶-4-

基}-1*H*-吲哚(4.7 g)。将 7-氯-3-{1-[2-(2-甲基-5-硝基苯基)-1-氧代乙基]-哌啶-4-基}-1*H*-吲哚(16.6 g)和乙醇(500 mL)的混合物加热至回流温度，随后在 30 分钟内加入浓盐酸(22 mL)和铁粉(11.3 g)。使所得混合物沸腾回流另外 90 分钟，热过滤并真空浓缩。将残余物溶于四氢呋喃，有机相用盐水洗涤，干燥($MgSO_4$)、过滤并真空浓缩得到 7-氯-3-{1-[2-(5-氨基-2-甲基苯基)-1-氧代乙基]-哌啶-4-基}-1*H*-吲哚(14.3 g)。将氢化铝锂(6.4 g)在四氢呋喃(250 mL)中的悬浮液冷却(5 ℃)，随后加入 7-氯-3-{1-[2-(5-氨基-2-甲基苯基)-1-氧代乙基]-哌啶-4-基}-1*H*-吲哚(16.0 g)在四氢呋喃(250 mL)中的混合物。使所得混合物沸腾回流 90 分钟，冷却至 5℃，通过加入水骤冷。将所述混合物干燥($MgSO_4$)，搅拌 10 分钟，过滤并真空浓缩得到 7-氯-3-{1-[2-(5-氨基-2-甲基苯基)乙基]哌啶-4-基}-1*H*-吲哚(12.4 g)。将 7-氯-3-{1-[2-(5-氨基-2-甲基苯基)乙基]哌啶-4-基}-1*H*-吲哚(1.0 g)和 N-乙基二异丙胺(0.7 g)的四氢呋喃(25 mL)溶液冷却(5℃)，随后加入(4-氟苯基)乙酰氯的四氢呋喃(25 mL)溶液。在室温下搅拌所得混合物 1 小时，随后倒在盐水上。水相用四氢呋喃萃取，将合并的有机相干燥($MgSO_4$)，过滤并真空浓缩。通过硅胶上的快速层析(洗脱剂：乙酸乙酯/庚烷/三乙胺 70:30:5)纯化残余物从而得到产物(0.81 g)。LC/MS(m/z) 504(MH+)，RT = 2.45，纯度: 62%。

以相似方法制备下面的化合物：

4b，3-[1-(2-{5-[2-(4-甲氧基苯基)乙酰氨基]-2-甲基苯基}乙基)哌啶-4-基]-7-氯-1H-吲哚

由 7-氯-3-{1-[2-(5-氨基-2-甲基苯基)乙基]哌啶-4-基}-1*H*-吲哚和(4-甲氧基苯基)乙酰氯制备。LC/MS(m/z) 516(MH+)，RT = 2.35，纯度: 61%。

4c，3-[1-(2-{5-[(环丁基甲酰基)氨基]-2-甲基苯基}乙基)哌啶-4-基]-7-氯-1H-吲哚

由 7-氯-3-1-[2-(5-氨基-2-甲基苯基)乙基]哌啶-4-基}-1*H*-吲哚和环丁碳酰氯制备。LC/MS(m/z) 450(MH+), RT = 2.19，纯度: 62%。

4d，3-(1-{2-[5-(苯甲酰氨基)-2-甲基苯基]乙基}哌啶-4-基)-7-氯-1H-吲哚

由 7-氯-3-1-[2-(5-氨基-2-甲基苯基)乙基]哌啶-4-基}-1*H*-吲哚和苯甲酰氯制备。LC/MS(m/z) 472(MH+), RT = 2.47，纯度: 94%。

4e，3-(1-{2-[5-(4-氟苯甲酰氨基)-2-甲基苯基]乙基}哌啶-4-基)-7-氯-1H-吲哚

由 7-氯-3-{1-[2-(5-氨基-2-甲基苯基)乙基]哌啶-4-基}-1*H*-吲哚和4-氟苯甲酰氯制备。LC/MS(m/z) 490(MH+), RT = 2.40，纯度: 74%。

4f，3-(1-{2-[5-(4-甲氧基苯甲酰氨基)-2-甲基苯基]乙基}哌啶-4-基)-7-氯-1H-吲哚

由 7-氯-3-{1-[2-(5-氨基-2-甲基苯基)乙基]哌啶-4-基}-1*H*-吲哚和4-甲氧基苯甲酰氯制备。LC/MS(m/z) 502(MH+), RT = 2.39，纯度: 85%。

4g, 3-(1-(2-{2-甲基-5-[(吡啶-3-基甲酰基)氨基]苯基}乙基)哌啶-4-基)-7-氯-1H-吲哚

由 7-氯-3-1-[2-(5-氨基-2-甲基苯基)乙基]哌啶-4-基}-1*H*-吲哚和烟酰氯制备。LC/MS(m/z) 473(MH+), RT = 1.85，纯度: 75%。

4h, 3-[1-(2-{2-甲基-5-[(吡啶-4-基甲酰基)氨基]苯基}乙基)哌啶-4-基]-7-氯-1H-吲哚

由 7-氯-3-{1-[2-(5-氨基-2-甲基苯基)乙基]哌啶-4-基}-1*H*-吲哚和

异烟酰氯制备。LC/MS(m/z) 473(MH+), RT = 1.84, 纯度: 80%。

4i, 3-[1-(2-{2-甲基-5-[(噻吩-2-基甲酰基)氨基]苯基}乙基)哌啶-4-基]-7-氯-1H-吲哚

由 7-氯-3-{1-[2-(5-氨基-2-甲基苯基)乙基]哌啶-4-基}-1*H*-吲哚和噻吩-2-碳酰氯制备。LC/MS(m/z) 478(MH+), RT = 2.34, 纯度: 95%。

4j, 3-[1-(2-{2-甲基-5-[(噻吩-3-基甲酰基)氨基]苯基}乙基)哌啶-4-基]-7-氯-1H-吲哚

由 7-氯-3-{1-[2-(5-氨基-2-甲基苯基)乙基]哌啶-4-基}-1*H*-吲哚和噻吩-3-碳酰氯制备。LC/MS(m/z) 478(MH+), RT = 2.31, 纯度: 77%。

4k, 3-[1-(2-{2-甲基-5-[(1-[1,2,3]噻二唑-5-基甲酰基)氨基]苯基}乙基)哌啶-4-基]-7-氯-1H-吲哚

由 7-氯-3-{1-[2-(5-氨基-2-甲基苯基)乙基]哌啶-4-基}-1*H*-吲哚和[1,2,3]噻二唑-5-碳酰氯制备。LC/MS(m/z) 480(MH+), RT = 2.24, 纯度: 69%。

药理测试

以众所周知的可靠的试验来测试本发明的化合物。所述测试如下:

对[^{3}H]YM-09151-2 与人多巴胺 D_4 受体结合的抑制作用

通过该方法，在体外测试药物对[^{3}H]YM-09151-2(0.06 nM)与CHO-细胞中表达的人克隆多巴胺 $D_{4.2}$ 受体膜结合的抑制作用。所述方法为 NEN Life Science Products, Inc., technical date certificate PC2533-10/96 的改进方法。测试结果列在下表 1 中。

化合物	% 抑制	化合物	% 抑制	化合物	% 抑制
3a	83	3q	97	3ag	95
3b	86	3r	88	4a	23[a]
3c	68	3s	92	4b	16[a]
3d	89	3t	75	4c	5[a]
3e	89	3u	86	4d	48
3f	96	3v	95	4e	44
3g	86	3x	90	4f	48
3h	83	3y	83	4g	6[a]
3j	90	3z	91	4h	73
3k	91	3aa	96	4i	85
3l	74	3ab	79	4j	48
3m	81	3ac	97	4k	67
3n	76	3ad	83		
3o	99	3ae	89		
3p	92	3af	90		

表 1: 结合数据(在 50 nM 下结合的%抑制)。[a] IC_{50} 值

已发现本发明化合物可有效抑制含氚 YM-09151-2 与多巴胺 D_4 受体的结合。

也根据 Gazi 等人在 *Br. J. Pharmacol.* 1999，128，613-629 页所述的功能测试，对所述化合物进行了测试。在该测试中，所述化合物显示出是在多巴胺 D_4 受体上的部份激动剂或拮抗剂。

还对本发明化合物进行了下面的测试:

对[^{3}H]螺哌隆与 D_2 受体结合的抑制作用

根据 Hyttel 等人在 *J Neurochem.* 1985，44，1615 页的方法，通过测定化合物对[^{3}H]螺哌隆与 D_2 受体结合的抑制来测试其对多巴胺 D_2 受体的亲合性。

对整个大鼠脑突触小体摄取[^{3}H]血清素的抑制作用

通过体外测量化合物对摄取[^{3}H]血清素至整个大鼠脑突触小体的抑制能力来测试它们的 5-HT 重摄取抑制作用。所述测定如 Hyttel *Psychopharmacology* 1978, 60, 13 所述。

对[^{3}H]Ketanserin 与 5-HT_{2A} 受体结合的抑制作用

通过体外测定化合物对[^{3}H]Ketanserin(0.50nM)与大鼠脑(皮层)膜的结合的抑制能力，对所述化合物与 5-HT_{2A} 受体的亲合性进行测试。方法描述于 Sánchez 等 *DrugDev. Res.* 1991,22, 239-250 页。

通过荧光测定法测定 5-HT_{2C} 受体的效能

通过荧光影像板阅读器(FLIPR)分析，测定所述化合物对表达 5-HT_{2C} 受体的 CHO 细胞的效能。该测试根据 Molecular Devices Inc.对于他们的 FLIPR 钙测试方法(Calcium Assay Kit)来实施并且根据 Porter 等人在 *Br. J. Pharmacol.* 1999，128，13 页所述进行调整。

发现所述化合物对多巴胺 D_2 受体基本上没有或只有微弱的亲和性。还发现这些化合物中的许多种具有对 5-HT_{2A} 受体的亲合性以及血清素重摄取抑制活性。

因此，本发明化合物被认为可用于治疗精神分裂症的正向和负向症状、其它精神病、焦虑症如泛化性焦虑症、恐慌病和强迫性障碍、抑郁、由常规抗精神病药引发的副作用、偏头痛，并且可改善睡眠。本发明化合物尤其适于治疗精神分裂症的正向和负向症状，而不会引起锥体束外副作用。

制剂实施例

本发明的药学制剂可根据本领域的常规方法制备。

例如：可以通过混合活性成分与普通辅料和/或稀释剂，随后在常规压片机上压制混合物来制备片剂。辅料或稀释剂的例子包括：玉米淀粉、马铃薯淀粉、滑石、硬脂酸镁、明胶、乳糖、树胶等。

可以使用通常用于该目的的任何其它辅料或添加剂如着色剂、调味剂、防腐剂等，条件是它们与活性成分相容。

可以通过下面方法制备注射用溶液：将活性成分和可行的添加剂溶解于部分注射用溶剂中，优选溶解于无菌水中，调节所述溶液至所需体积，对所述溶液进行灭菌，将其装入合适的安瓿或小瓶中。可以加入常规用于本领域的任何合适添加剂如张度剂、防腐剂、抗氧化剂等。

本发明制剂的典型处方实施例如下所示：

1) 片剂，含有 5.0 mg 以游离碱计算的本发明化合物：

化合物	5.0 mg
乳糖	60 mg
玉米淀粉	30 mg
羟丙基纤维素	2.4 mg
微晶纤维素	19.2 mg
交联羧甲基纤维素钠 A 型	2.4 mg
硬脂酸镁	0.84 mg

2) 片剂，含有 0.5 mg 以游离碱计算的本发明化合物：

化合物	0.5 mg
乳糖	46.9 mg
玉米淀粉	23.5 mg
聚维酮	1.8 mg
微晶纤维素	14.4 mg
交联羧甲基纤维素钠 A 型	1.8 mg
硬脂酸镁	0.63 mg

3) 糖浆，每毫升含有：

化合物	25 mg
山梨醇	500 mg
羟丙基纤维素	15 mg
甘油	50 mg
对羟基苯甲酸甲酯	1 mg
对羟基苯甲酸丙酯	0.1 mg
乙醇	0.005 ml
调味剂	0.05 mg
糖精钠	0.5 mg
水	加至 1ml

4) 注射用溶液，每毫升含有：

化合物	0.5 mg
山梨醇	5.1 mg
乙酸	0.05 mg
糖精钠	0.5 mg
水	加至 1 ml。