[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl[7]
C07D401/14
A61K 31/435

[12] 发明专利说明书

[21] ZL 专利号 99813580.1

[45] 授权公告日 2004 年 3 月 3 日

[11] 授权公告号 CN 1140524C

[22] 申请日 1999.10.15 [21] 申请号 99813580.1
[30] 优先权
[32] 1998.10.16 [33] EP [31] 98203499.3
[86] 国际申请 PCT/EP99/07912 1999.10.15
[87] 国际公布 WO00/23441 英 2000.4.27
[85] 进入国家阶段日期 2001.5.22
[71] 专利权人 杜菲尔国际开发有限公司
地址 荷兰韦斯普
[72] 发明人 M·T·M·图尔普
J·A·M·范德尔海基顿
B·范威莱特 J·泰普科尔
R·范赫斯 C·G·克斯
G·M·维瑟尔
审查员 吴顺华

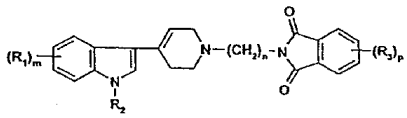
[74] 专利代理机构 中国国际贸易促进委员会专利商标事务所
代理人 李华英

权利要求书 2 页 说明书 6 页

[54] 发明名称 用于治疗精神疾病的 3 - 四氢吡啶 -4 - 基吲哚

[57] 摘要

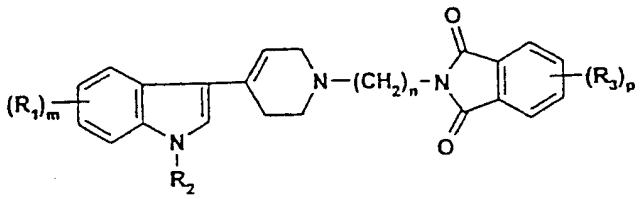
本发明涉及一组新的具有有用的药理特性的 3 - 四氢吡啶 -4 - 基吲哚。这些化合物及其盐具有通式(I)结构，其中 R_1 为卤素、CF_3、C_{1-3}烷基、C_{1-3}氧基、CN 或 SCH_3；m 为 0、1 或 2；R_2 为 H 或 C_{1-3}烷基；n 为 3、4、5 或 6；R_3 为卤素、C_{1-4}烷基；或 C_{1-4}烷氧基；p 为 0、1 或 2。



(I)

ISSN1008-4274

1. 式(I)化合物及其药理可接受的酸加成盐,



(I)

其中:

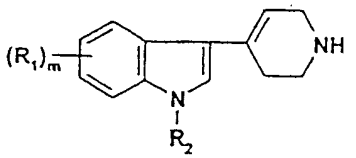
- R_1为卤素、CF_3、C_{1-3}烷基或CN
- m为0、1或2
- R_2为H 或C_{1-3}烷基
- n为3、4、5或6
- R_3为卤素、C_{1-4}烷基
- p为0、1 或2。

2. 如权利要求1的化合物及其药理可接受的酸加成盐,其中R_1为F、Cl、CH_3或CN ,m=0或1,R_2为H 或CH_3,n=4,R_3为F或C_{1-4}烷基而p=0或1。

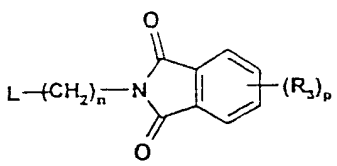
3. 如权利要求1的化合物及其药理可接受的酸加成盐,其中R_1为F,m=0或1,R_2为H,n=4而p=0。

4. 制备如权利要求1的化合物的方法,其特征在于:

a) 将式(II)化合物与式(III)化合物反应,



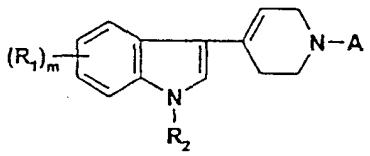
(II)



(III)

其中的符号如权利要求 1 中所述，而 L 为离去基团;

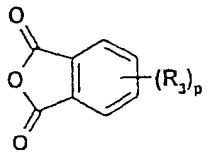
或 b) (i) 将其中 A 为 $-(CH_2)_{n-1}-CN$ 基团的式(IV)化合物中的氰基，



(IV)

还原，使 A 基团转化成相应的 $-(CH_2)n-NH_2$ 基团；和

(ii)将所得的胺与式(V)的邻苯二甲酸酐化合物反应，



(V)

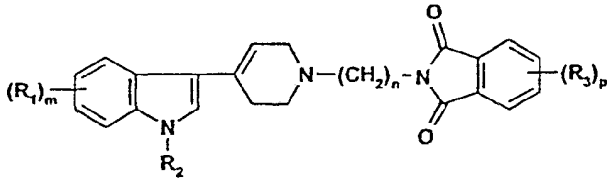
其中 R_1、m、R_2、n、R_3和 p 的含义权利要求 1 所述。

5. 一种药用组合物，其中含有至少一种如权利要求 1 的化合物作为活性成分。

6.权利要求 1－3 任一项的化合物用于制备治疗中枢神经系统疾病的药物的用途。

用于治疗精神疾病的3-四氢吡啶-4-基吲哚

本发明涉及一组新的式(Ⅰ)化合物 3-四氢吡啶-4-基吲哚衍生物及其盐:



(Ⅰ)

其中:

R_1为卤素、CF_3、C_{1-3}烷基、C_{1-3}烷氧基、CN或SCH_3

- m为0、1或2
- R_2为H 或C_{1-3}烷基
- n为3、4、5或6
- R_3为卤素、C_{1-4}烷基或C_{1-4}烷氧基
- p为0、1 或2

已发现式(Ⅰ)化合物对多巴胺D_2-受体有高度的亲和力并且是很好的5-羟色胺再摄取抑制剂(SRI′ S)。

本发明化合物优选的式(Ⅰ)化合物及其盐是,其中R_1为H(即m=0)或F、Cl、CH_3、或CN, 和m=1,R_2为H 或CH_3,n=4,R_3为H(即p=0),或F或烷基C_{1-4},p=1。特别优选式(Ⅰ)化合物及其盐中的$(R_1)_m$为F,R_2为H ,n=4和p=0。

已经发现本发明化合物对多巴胺D_2-受体和5-羟色胺再摄取位点均有高度的亲和力。这种联合作用对于治疗精神分裂症和其他精神疾病是有用的,并且可确保对所有疾病症状(例如阳性症状和阴性症状)能进行更彻底的治疗。

化合物在小鼠中有潜力对抗由阿扑吗啡诱导的爬行行为,显示了其

对多巴胺 D_2-受体有拮抗剂的活性。化合物加强了小鼠的 5－HTP（5-羟色胺）诱导的行为，也显示了其对 5-羟色胺再摄取有抑制剂活性。

化合物在对临床上相关的抗精神病药（例如，条件化躲避反应（The conditioned avoidance response）；Van der Heyden 和 Bradford，脑行为学研究（Behav. Brain. Res.），1988,31:61-67）和抗抑郁药或抗焦虑药(Suppression of stress-induced vocolization; van der Poel 等.,精神药理学（Psychoharmacology），1989,97:147-148)敏感的治疗模型具有活性。

与临床上相关的多巴胺 D_2-受体拮抗剂相反的是，在此所描述的化合物对啮齿动物具有较低的僵住症诱导趋势，并且与现有抗精神病药相比，化合物的锥体外系副反应较低。

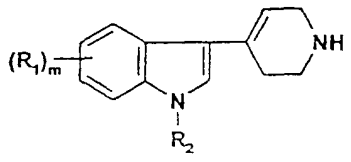
这些化合物对抗抑郁药或抗焦虑药敏感的行为模型的治疗效果表明，这种疗效可能是化合物所固有的对 5-羟色胺再摄取的抑制活性所致。化合物可用于由多巴胺能或 5-羟色胺能系统紊乱所致的中枢神经系统病变或疾病，例如：攻击、焦虑症、孤独症、眩晕、抑郁、识别或记忆失调和尤其是精神分裂症和其他精神疾病。

用于与本发明化合物形成适宜酸加成盐的药理可接受的酸包括如盐酸、硫酸、磷酸、硝酸，和有机酸如柠檬酸、富马酸、马来酸、酒石酸、乙酸、苯甲酸、对甲苯磺酸、甲磺酸和萘磺酸。

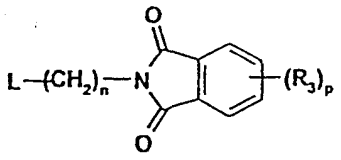
通过用辅助物质如液体和固体载体材料处理，可将化合物及其酸加成盐制成适于给药的形式。因此本发明进一步涉及一种药用组合物，其中含有至少一种式（Ⅰ）的化合物或其药理上可接受的酸加成盐。本发明还涉及式（Ⅰ）的化合物或其药理上可接受的酸加成盐用于制备治疗中枢神经系统疾病的药物的用途。

按下述获得式（Ⅰ）化合物：

a)式(Ⅱ)化合物与式(Ⅲ)化合物反应，其中的符号含义同上并且 L 是所谓的离去基团，例如溴基。



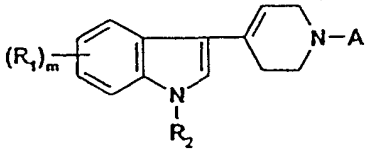
(II)



(III)

回流温度下，于三乙胺或 K_2CO_3 和 KI 存在下的溶剂如乙腈中进行反应，或

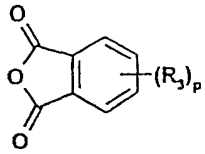
b)(i)将式(IV)化合物中的氰基还原成- $(CH_2)_n-NH_2$



(IV)

其中 A 代表 $-(CH_2)_{n-1}-CN$ 基团；和

(ii)将所得的胺与任选取代的邻苯二甲酸酐式(V)化合物反应



(V)

式中所用符号含义同上。

反应步骤 b(i)可用如 $LiAlH_4$ 在有机溶剂如四氢呋喃中于回流温度下进行。

反应步骤(ii)可例如在有机溶剂如四氢呋喃和甲苯中于回流温度下进行。

采用本领域已知方法，用 4-哌啶酮与任选取代的吲哚衍生物反应可获得方法 a)中的式(II) 起始化合物。

采用本领域已知方法，用式(II)化合物与式 $Br-(CH_2)_{n-1}-CN$ 的溴烷基腈反应可获得方法 b)中式(IV)的起始化合物。

下述实施例将详细描述式(Ⅰ)化合物的制备。

实施例 1

1-甲基-3-(1,2,3,6-四氢吡啶-4-基)吲哚的制备

于室温下，向含 4-哌啶酮 $\cdot H_2O$ · 盐酸盐(50g, 0.32mol) 的 100ml 乙酸和 150ml 三氟乙酸溶液中滴加 1-甲基吲哚(11.5ml, 0.09mol, 于 100ml 乙酸中) 。反应混合物搅拌 1 小时后浓缩(真空，约 30℃)、加水，加碳酸钾碱化并且用乙酸乙酯提取。分离有机层，干燥并用硅胶柱色谱(二氯甲烷/甲醇/氢氧化铵 = 85/15/1) 纯化获得 9g(47%)标题所示化合物。

实施例 2

5-氟-3-(1,2,3,6-四氢吡啶-4-基)吲哚的制备

向 1000ml 含钠(60g, 2.6mol) 的甲醇溶液中加入 5-氟吲哚(49g, 0.36mol)和 4-哌啶酮 $\cdot H_2O$ · 盐酸盐(170g, 1.11mol) 。混合物回流加热 18 小时后浓缩、加水，用乙酸乙酯提取。合并的有机层用硫酸钠干燥并浓缩。所得固体用甲醇(约 200ml)溶解并用水(约 1000-1500ml)稀释。收集沉淀并用水和石油醚洗涤，然后于真空下 60℃烘干。获得 74g(95%)黄色固体物。

实施例 3

N-[4-[4-[(5-氟-1H-吲哚-3-基)-1,2,3,6-四氢吡啶-1-基]丁基]-邻苯二甲酰亚胺 · 盐酸盐(化合物 1) 的制备

5-氟-3-(1,2,3,6-四氢吡啶-4-基)吲哚(7.5g, 34.7mmol)、N-(4-溴丁基) 邻苯二甲酰亚胺(10.8g, 38.3mmol)、三乙胺(4.5ml)和碘化钾(5.5g)在 150ml 乙腈中的溶液回流加热 18 小时。反应混合物浓缩并用硅胶柱色谱(二氯甲烷/甲醇/氢氧化铵 = 92/7.5/0.5) 纯化获得 8.3g 标题所示的游离碱化合物，熔点为 186℃。将该游离碱溶于 20ml1M HCl 乙醇中制得其盐酸盐。浓缩溶液并用醚洗涤所得固体。获得 8.4g(54%)化合物 1，熔点为 224℃(分解)。

实施例 4

5-氟-3-[1-(3-氰丙基)-(1,2,3,6-四氢吡啶-4-基)吲哚的制备

将 5-氟-3-(1,2,3,6-四氢吡啶-4-基)吲哚(10g, 46mmol)、4-溴丁腈(5.6ml, 56mmol)、碳酸钾(6.3g)和碘化钾(7.6g)在 100ml 乙腈中的溶液回流加热 18 小时。过滤混合物并用 84/15/1 的二氯甲烷/甲醇/氢氧化铵冲洗滤器中的残余物。浓缩有机层得到 10.9g(83%)标题所示的化合物，熔点为 152℃。

实施例 5

5-氟-3-[1-(4-氨基丁基)-1,2,3,6-四氢吡啶-4-基]吲哚的制备

向含有 5-氟-3-[1-(3-氰丙基)-1,2,3,6-四氢吡啶-4-基]吲哚(10g, 35mmol)的 300ml 干 THF 溶液中缓慢加入 $LiAlH_4$(2.0g)。搅拌混合物并加热回流 18 小时。然后冷却反应混合物并依次缓慢加入含水(1.9ml)的 THF(10ml)和 2N 氢氧化钠(1.9ml)。混合物加热回流 0.25 小时，用 hyflo 过滤和浓缩获得 8.76g(88%)标题所示化合物。

实施例 6

N-[4-[4-[(5-氟-1H-吲哚-3-基)-1,2,3,6-四氢吡啶-1-基]丁基]-4-氟邻苯二甲酰亚胺（化合物 19）的制备

向含有 5-氟-3-[1-(4-氨基丁基)-1,2,3,6-四氢吡啶-4-基]吲哚(1.46g, 5mmol)的 20ml THF 溶液中加入 4-氟邻苯二甲酸酐和 50ml 甲苯。蒸馏除去 THF 并将所得混合物加热回流 18 小时，共沸除去水。反应混合物浓缩并用硅胶柱色谱（二氯甲烷/甲醇/氢氧化铵 = 92/7.5/0.5）纯化获得 1.52g(69%)标题所示的化合物 19，熔点为 197-199℃。

按实施例 1-3 所示的方法 a)，或按实施例 4-6 所示的方法 b)制备下表所示化合物:

表

化合物编号	$(R_1)_m$	R_2	n	$(R_3)_p$	盐/碱	熔点℃
1	5-F	H	4	H	HCl	224（分解）
2	H	H	4	H	碱	193-4
3	H	H	3	H	碱	190-2
4	H	CH_3	4	H	HCl	230
5	7-CH_3	H	4	H	碱	175-8
6	5-F	H	3	H	碱	174-6
7	H	H	4	3-F	碱	173-4
8	H	H	4	3-CH_3	碱	184-5
9	H	H	4	4-CH_3	碱	195-8
10	5-CN	H	3	H	碱	无定形
11	5-CN	H	4	H	碱	无定形
12	5-Cl	H	4	H	碱	无定形
13	H	H	4	4-F	碱	197-8
14	H	H	4	4-t.C_4H_9	富马酸盐	243-5
15	5-F	H	4	4-t.C_4H_9	富马酸盐	193-5
16	5-F	H	4	3-CH_3	碱	167-8
17	5-F	H	4	4-CH_3	碱	199-200
18	5-F	H	4	3-F	碱	188-190
19	5-F	H	4	4-F	碱	197-9
20	H	H	6	H	碱	196-7
21	5-F	H	6	H	碱	170-2
22	5-F	H	4	4,5-二氯	碱	216-8
23	H	H	4	4,5-二氯	碱	217-8
24	5-F	H	5	H	碱	194-8
25	5-F	H	4	4-Cl	碱	186-8
26	H	H	4	4-Cl	碱	209-215