

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl⁷



[12] 发明专利申请公开说明书

[21] 申请号 03814592.8

C07D487/04

A61K 31/407

A61P 25/00

C07D209/14

A61K 51/00

/(C07D487/04, C87D209 : 00,
209 : 00)

[43] 公开日 2005 年 9 月 7 日

[11] 公开号 CN 1665815A

[22] 申请日 2003.6.19 [21] 申请号 03814592.8

[30] 优先权

[32] 2002.6.21 [33] IN [31] 477/MAS/2002

[86] 国际申请 PCT/IN2003/000223 2003.6.19

[87] 国际公布 WO2004/000205 英 2003.12.31

[85] 进入国家阶段日期 2004.12.21

[71] 申请人 苏文生命科学有限公司

地址 印度安德诺扑来的士

[72] 发明人 V·嘉士地

V·S·N·让玛科瑞史拉

R·S·堪布汉姆帕提

S·R·芭图拉

V·S·V·V·饶

[74] 专利代理机构 北京纪凯知识产权代理有限公司

代理人 程 伟

权利要求书 27 页 说明书 64 页

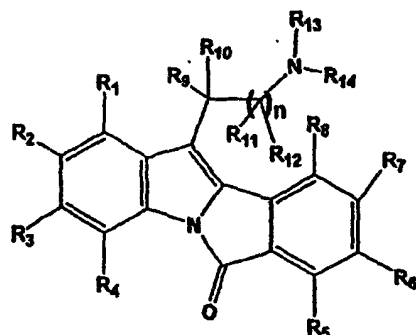
[54] 发明名称 具有 5-羟色胺受体亲和性、可用作治疗剂的新颖的四环芳基碳酰吲哚、制备工艺及包含它们的药物组合物

[57] 摘要

本发明涉及新颖的四环芳基碳酰吲哚，它们的衍生物、类似物、异构体、立体异构体、同质异像物、它们的药学上可以接受的盐、它们的药学上可以接受的溶化物、这里描述的新颖中间体以及包含它们的药学上可以接受的组合物。本发明特别涉及通式(I)所述新颖的四环芳基碳酰吲哚、它们的衍生物、类似物、异构体、立体异构体、立体式、氮氧化物、它们的药学上可以接受的盐、它们的药学上可以接受的溶化物、这里描述的新颖中间体以及包含它们的药学上可以接受的组合物。本发明还涉及制备通式(I)所述化合物、包含有效量化合物的组合物以及化合物/组合物在治疗中的应用。

ISSN 1008-4274

1、通式 (I) 化合物,



通式 (I)

其衍生物、类似物、异构体、立体异构体、多晶形物、其药学上可以接受的盐及溶化物,

其中, R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 、 R_6 、 R_7 、 R_8 、 R_9 、 R_{10} 、 R_{11} 和 R_{12} 可以相同或不同, 每个独立代表氢、卤素、氧、硫、全卤烷基、羟基、氨基、硝基、氰基、甲酰、脞基、胍基、取代或者未取代的基, 如直链或者支链 (C_1 - C_{12}) 烷基、(C_2 - C_{12}) 的链烯基、(C_2 - C_{12}) 炔基、(C_3 - C_7) 的环烷基、(C_3 - C_7) 的环烯基、双环烷基、双环烯基、(C_1 - C_{12}) 烷氧基、环 (C_3 - C_7) 烷氧基、芳基、芳氧基、芳烷基、芳烷氧基、杂环的、杂芳基、杂环烷基、杂芳烷基、杂芳氧基、杂芳烷氧基、杂环烷氧基、酰基、酰氧基、酰氨基、单烷基氨、二烷基氨、芳氨基、二芳氨基、芳烷基氨、烷氧碳酰、芳氧基羰基、芳烷氧基羰基、杂环烷氧羰基、杂芳氧基羰基、羟烷基、氨基烷基、单烷基氨基烷基、二烷基氨基烷基、烷氧基烷基、芳

氧基烷基、芳烷氧基烷基、硫烷基、烷基硫、烷氧羰基氨基、芳氧基羰基氨基、芳烷氧基羰基氨基、氨基羰基氨基、烷基氨基羰基氨基、二烷基氨基羰基氨基、烷基脒、烷基胍、二烷基胍、胍基、羟氨、羧酸及其衍生物、磺酸及其衍生物、磷酸及其衍生物；或者相邻的基团如 R_1 和 R_2 或 R_2 和 R_3 或 R_3 和 R_4 或 R_5 和 R_6 或 R_6 和 R_7 或 R_7 和 R_8 ，与它们连接的碳原子共同形成 5, 6 或 7 元环，环中还可选择的包括一个或多个双键和/或一种或多种杂原子，如氧原子、氮原子、硫原子或硒原子以及双键和杂原子的结合；或 R_9 和 R_{10} 或 R_{11} 和 R_{12} 一起代表连接硫或氧的双键；或 R_9 和 R_{10} 或 R_{11} 和 R_{12} 与它们连接的碳原子形成 3, 4, 5 或 6 元环，环中还可选择包括一个或多个双键和/或一种或多种杂原子，如氧原子、氮原子、硫原子、硒原子，并且还包含一个或多个双键与杂原子的结合，如上定义；

R_{13} 和 R_{14} 可以相同也可以不同，分别代表氢原子，取代或者未取代的基团，如直链或者支链的 (C_1-C_{12}) 烷基， (C_2-C_{12}) 的链烯基， (C_2-C_{12}) 炔基， (C_2-C_{12}) 烷醇基， (C_3-C_7) 的环烷基， (C_3-C_7) 环烯基，双环烷基，双环烯烃，芳基，芳烷基，杂芳基，杂环烷基；可选择地 R_{13} 和 R_{14} 与氮原子一起形成 3, 4, 5, 6 或 7 元杂环，其中这个环可以被进一步取代，其可以有一个、两个或者多个双键或者如上定义附加的杂原子；

“n”是从 1-8 的整数，优选 1-4，并且代表直链或者支链碳链。

2、根据权利要求1所述的化合物，选自下述中的任一种：

11-(2-N,N-二甲基胺乙基)异吲哚[2,1-a] 吲哚-6-酮；

11-[(2-N,N-二甲基胺基)乙基]-2-氟异吲哚[2,1-a]吲哚-6-酮；

11-[(2-N,N-二甲基胺基)乙基]-2-氟异吲哚[2,1-a]吲哚-6-酮氢氯酸
盐；

11-[(2-N,N-二甲胺)乙基]-2-氟异吲哚[2,1-a]吲哚-6-酮马来酸盐；

11-[(2-N,N-二甲基胺基)乙基]-2-氟异吲哚[2,1-a]吲哚-6-酮 D,L
苹果酸盐；

11-[(2-N,N-二甲基胺基)乙基]-2-氟异吲哚[2,1-a]吲哚-6-酮草酸
盐；

11-[(2-N,N-二甲基胺基)乙基]-2-氟异吲哚[2,1-a]吲哚-6-酮柠檬酸
盐；

11-[(2-N-环丙基-N-甲胺)乙基]-2-氟异吲哚[2,1-a]吲哚-6-酮；

11-[(2-N-环丙基乙基)-2-氟异吲哚[2,1-a]吲哚-6-酮；

2-溴-11-[(2-N,N-二甲基胺基)乙基]异吲哚[2,1-a]吲哚-6-酮；

2-氯-11-[(2-N,N-二甲基胺基)乙基]异吲哚[2,1-a]吲哚-6-酮；

4-氯-11-[(2-N,N-二甲基胺基)乙基]异吲哚[2,1-a]吲哚-6-酮；

11-[(2-N,N-二甲基胺基)乙基]-2-甲基异吲哚[2,1-a]吲哚-6-酮；

11-[(2-N,N-二甲基胺基)乙基]-2-甲氧基异吲哚[2,1-a]吲哚-6-
酮；

11-[(2-N,N-二乙酰胺)乙基]-2-甲氧基异吲哚[2,1-a]吲哚-6-酮；

11-[(2-N-乙酰胺)乙基]-2-甲氧基异吲哚[2,1-a]吲哚-6-酮；

- 11-[(2-N,N-二甲基胺)乙基]-4-甲氧基异吲哚[2,1-a]吲哚-6-酮;
- 11-[(2-N,N-二甲基胺)乙基]-4-三氟甲基异吲哚[2,1-a]吲哚-6-酮;
- 11-[(2-N,N-二甲基胺)乙基]-4-乙基异吲哚[2,1-a]吲哚-6-酮;
- 11-[(2-N,N-二甲基胺)乙基]-2,4-二氟异吲哚[2,1-a]吲哚-6-酮;
- 2,4-二氯-11-[(2-N,N-二甲基胺)乙基]异吲哚[2,1-a]吲哚-6-酮;
- 3,4-二氯-11-[(2-N,N-二甲基胺)乙基]异吲哚[2,1-a]吲哚-6-酮;
- 1,2,4-三氯-11-[(2-N,N-二甲基胺)乙基]异吲哚[2,1-a]吲哚-6-酮;
- 11-[(2-N,N-二甲基胺)乙基]-2,4-二甲基异吲哚[2,1-a]吲哚-6-酮;
- 11-[(2-N,N-二甲基胺)乙基]-3,4-二甲基异吲哚[2,1-a]吲哚-6-酮;
- 1-氯-11-[(2-N,N-二甲基胺)乙基]-4-甲基异吲哚[2,1-a]吲哚-6-酮;
- 3-氯-11-[(2-N,N-二甲基胺)乙基]-4-甲基异吲哚[2,1-a]吲哚-6-酮;
- 3-氯-11-[(2-N-乙酰胺)乙基]-4-甲基异吲哚[2,1-a]吲哚-6-酮;
- 3-氯-11-[(2-N-乙酰胺)乙基]-2-甲氧基异吲哚[2,1-a]吲哚-6-酮;
- 3-氯-11-[(2-N-乙酰胺)乙基]-2-磺酰氨基异吲哚[2,1-a]吲哚

-6-酮;

3-碘-11-[(2-N-乙酰胺)乙基]-2-甲氧基异吲哚[2,1-a]吲哚-6-酮;

3-氯-11-[(2-N,N-二甲基胺)乙基]-4-甲基异吲哚[2,1-a]吲哚-6-酮;

11-[(2-N,N-二甲基胺)丙基]-4-甲基异吲哚[2,1-a]吲哚-6-酮;

3-氯-11-[(2-N-甲基胺)乙基]-4-甲基异吲哚[2,1-a]吲哚-6-酮;

3-氯-11-[(2-N-甲基-N-乙酰胺)乙基]-4-甲基异吲哚[2,1-a]吲哚-6-酮;

3-氯-11-[(2-N-甲基胺)乙基]-2-甲氧基异吲哚[2,1-a]吲哚-6-酮;

3-氯-11-[(2-N-甲基胺)乙基]-2-磺酰氨基异吲哚[2,1-a]吲哚-6-酮;

3-碘-11-[(2-N-甲基胺)乙基]-2-甲氧基异吲哚[2,1-a]吲哚-6-酮;

2-溴-11-[(2-吗啉-基)乙基]异吲哚[2,1-a]吲哚-6-酮;

2-溴-11-[2-(4-甲基哌嗪-基)乙基]异吲哚[2,1-a]吲哚-6-酮;

和它的立体异构体, N-氧化物, 多晶形物, 药学上可以接受的盐和溶化物。

3、一种药物组合物, 包括有效治疗剂量的任何一种权利要求 1

所述的化合物、它的衍生物、类似物、互变体、异构体、立体异构体，N-氧化物，多晶形物，药学上可以接受的盐或溶化物，和药学上可以接受的载体、稀释剂、赋形剂或溶化物。

4、根据权利要求3所述的药物组合物，它们的剂型是片剂、胶囊、粉末、锭剂、栓剂、糖浆、溶液、悬浮液、或者注射给药，以单剂量或者多剂量给药。

5、权利要求1所述的通式(I)化合物或者权利要求3所述的药物组合物在制药中的用途。

6、权利要求1所述的通式(I)化合物或者权利要求3所述的药物组合物在需要对5-HT和/或褪黑素的活性进行调整的治疗中的用途。

7、权利要求1所述的化合物在制药中的用途，所述药物用于预防和/或治疗5-HT或褪黑素受体选择性作用的临床状态。

8、权利要求1所述的化合物在预防和/或治疗焦虑、抑郁、惊厥障碍、强迫性失调、偏头痛、认知记忆失调、ADHD(注意力不集中紊乱/过度活跃综合症)、人格障碍、精神病、妄想痴呆、精神抑郁、癫狂、精神分裂症、精神分裂症失调、解除药品滥用，恐慌袭击，慢

性生物学异常、昼夜节律、抗焦虑、骨质疏松、缺血性卒中、降低婴幼儿低内源性褪黑素水平的 SIDS 的风险、生殖、青光眼，失眠，与脊髓创伤和/或头部损伤有关的紊乱中的应用。

9、权利要求 1 所述的化合物在治疗轻度的认知损害和其他的神经退化性紊乱，如 Alzheimer 疾病、帕金森病、亨廷顿舞蹈病中的应用。

10、权利要求 1 所述的化合物在治疗某些肠胃紊乱，如 IBS（肠激惹综合症）、化疗导致的呕吐中的应用。

11、权利要求 1 所述的化合物在降低与超体重有关的发病和死亡中的应用。

12、权利要求 1 所述的放射性标记的化合物在用于调整 5-HT 和/或褪黑素的受体功能的诊断工具中的应用。

13、权利要求 1 所述的化合物在联合 5-HT 再摄入抑制剂、和/或其药学上可以接受的盐中的应用。

14、用于制备药剂的通式 (I) 化合物、它的衍生物、类似物、互变体、异构体、多晶形物，药学上可以接受的盐和药学上可以接受的溶化物。

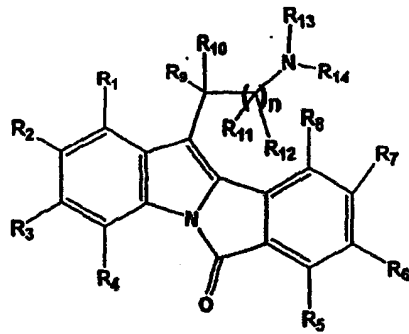
15、一种临床预防和/或治疗焦虑、抑郁、惊厥障碍、强迫性失调、偏头痛、认知记忆失调、ADHD（注意力不集中紊乱/过度活跃综合症）、人格障碍、精神病、妄想痴呆、精神抑郁、癫狂、精神分裂症、精神分裂症失调、解除药品滥用，恐慌袭击，慢性生物学异常、昼夜节律、抗焦虑、骨质疏松、缺血性卒中、降低婴幼儿低内源性褪黑素水平的风险、生殖、青光眼，失眠，与脊髓外伤和/或头部伤害有关的失调的方法，包括给需要的病人服用有效剂量的权利要求1所述的通式（I）化合物。

16、一种预防和/或治疗轻度的认知损害和其他的神经退化性紊乱，如 Alzheimer 疾病、帕金森病、亨廷顿舞蹈病的方法，包括给需要的病人服用有效剂量的权利要求1所述的通式（I）化合物。

17、一种治疗某些肠胃紊乱，如 IBS（肠激惹综合症）、化疗导致的呕吐的方法，使用权利要求1所述的通式（I）化合物。

18、一种降低与超体重有关的疾病和死亡的方法，其使用权利要求1所述的通式（I）化合物。

19、一种制备通式（I）化合物的方法，

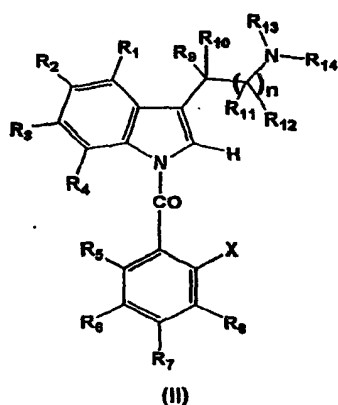


其中, R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 、 R_6 、 R_7 、 R_8 、 R_9 、 R_{10} 、 R_{11} 和 R_{12} 可以相同或不同, 每个独立代表氢、卤素、氧、硫、全卤烷基、羟基、氨基、硝基、氰基、甲酰、脒基、胍基、取代或者未取代的基, 如直链或者支链 (C_1 - C_{12}) 烷基、(C_2 - C_{12}) 的链烯基、(C_2 - C_{12}) 炔基、(C_3 - C_7) 的环烷基、(C_3 - C_7) 的环烯基、双环烷基、双环烯基、(C_1 - C_{12}) 烷氧基、环 (C_3 - C_7) 烷氧基、芳基、芳氧基、芳烷基、芳烷氧基、杂环的、杂芳基、杂环烷基、杂芳烷基、杂芳氧基、杂芳烷氧基、杂环烷氧基、酰基、酰氧基、酰氨基、单烷基氨、二烷基氨、芳氨基、二芳氨基、芳烷基氨、烷氧碳酰、芳氧基羰基、芳烷氧基羰基、杂环烷氧基羰基、杂芳氧基羰基、羟烷基、氨基烷基、单烷基氨基烷基、二烷基氨基烷基、烷氧基烷基、芳氧基烷基、芳烷氧基烷基、硫烷基、烷基硫、烷氧羰基氨基、芳氧基羰基氨基、芳烷氧基羰基氨基、氨基羰基氨基、烷基氨基羰基氨基、二烷基氨基羰基氨基、烷基脒、烷基胍、二烷基胍、胍基、羟氨、羧酸及其衍生物、磺酸及其衍生物、磷酸及其衍生物; 或者相邻的基团如 R_1 和 R_2 或 R_2 和 R_3 或 R_3 和 R_4 或 R_5 和 R_6 或 R_6 和 R_7 或 R_7 和 R_8 , 与它们连接的碳原子共同形成 5, 6 或 7 元环, 环中还可选

择的包括一个或多个双键和/或一种或多种杂原子，如氧原子、氮原子、硫原子或硒原子以及双键和杂原子的结合；或 R_9 和 R_{10} 或 R_{11} 和 R_{12} 一起代表连接硫或氧的双键；或 R_9 和 R_{10} 或 R_{11} 和 R_{12} 与它们连接的碳原子形成 3, 4, 5 或 6 元环，环中还可选择包括一个或多个双键和/或一种或多种杂原子，如氧原子、氮原子、硫原子、硒原子，并且还包括一个或多个双键与杂原子的结合，如上定义；

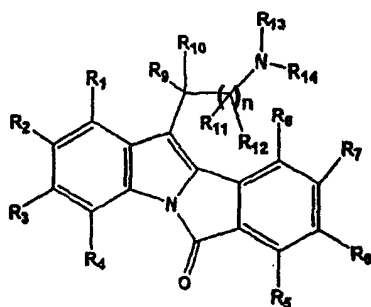
R_{13} 和 R_{14} 可以相同也可以不同，分别代表氢原子，取代或者未取代的基团，如直链或者支链的 (C_1-C_{12}) 烷基， (C_2-C_{12}) 的链烯基， (C_2-C_{12}) 炔基， (C_2-C_{12}) 烷醇基， (C_3-C_7) 的环烷基， (C_3-C_7) 环烯基，双环烷基，双环烯烃，芳基，芳烷基，杂芳基，杂环烷基；可选择地 R_{13} 和 R_{14} 与氮原子一起形成 3, 4, 5, 6 或 7 元杂环，其中这个环可以被进一步取代，其可以有一个、两个或者多个双键或者如上定义附加的杂原子；

“n” 是从 1-8 的整数，优选 1-4，并且代表直链或者支链碳链；包括环化下面给出的结构式 (II) 化合物，



其中，X 是卤素，如氯、溴或碘，其中， R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 、 R_6 、 R_7 、 R_8 、 R_9 、 R_{10} 、 R_{11} 和 R_{12} 和 n 根据上述定义，使用 Pd (0) 或 Pd (II) 衍生物作为催化剂。

20、一种制备通式 (I) 化合物的方法，



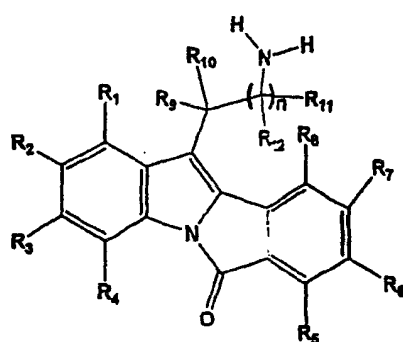
其中， R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 、 R_6 、 R_7 、 R_8 、 R_9 、 R_{10} 、 R_{11} 和 R_{12} 可以相同或不同，每个独立代表氢、卤素、氧、硫、全卤烷基、羟基、氨基、硝基、氰基、甲酰、脒基、胍基、取代或者未取代的基，如直链或者支链 (C_1 - C_{12}) 烷基、(C_2 - C_{12}) 的链烯基、(C_2 - C_{12}) 炔基、(C_3 - C_7) 的环烷基、(C_3 - C_7) 的环烯基、双环烷基、

双环烯基、(C₁-C₁₂) 烷氧基、环 (C₃-C₇) 烷氧基、芳基、芳氧基、芳烷基、芳烷氧基、杂环的、杂芳基、杂环烷基、杂芳烷基、杂芳氧基、杂芳烷氧基、杂环烷氧基、酰基、酰氧基、酰氨基、单烷基氨、二烷基氨、芳氨基、二芳氨基、芳烷基氨、烷氧碳酰、芳氧基羰基、芳烷氧基羰基、杂环烷氧羰基、杂芳氧基羰基、羟烷基、氨基烷基、单烷基氨基烷基、二烷基氨基烷基、烷氧基烷基、芳氧基烷基、芳烷氧基烷基、硫烷基、烷基硫、烷氧羰基氨基、芳氧基羰基氨基、芳烷氧基羰基氨基、氨基羰基氨基、烷基氨基羰基氨基、二烷基氨基羰基氨基、烷基脞、烷基胍、二烷基胍、胍基、羟氨、羧酸及其衍生物、磺酸及其衍生物、磷酸及其衍生物；或者相邻的基团如 R₁ 和 R₂ 或 R₂ 和 R₃ 或 R₃ 和 R₄ 或 R₅ 和 R₆ 或 R₆ 和 R₇ 或 R₇ 和 R₈，与它们连接的碳原子共同形成 5, 6 或 7 元环，环中还可选择的包括一个或多个双键和/或一种或多种杂原子，如氧原子、氮原子、硫原子或硒原子以及双键和杂原子的结合；或 R₉ 和 R₁₀ 或 R₁₁ 和 R₁₂ 一起代表连接硫或氧的双键；或 R₉ 和 R₁₀ 或 R₁₁ 和 R₁₂ 与它们连接的碳原子形成 3, 4, 5 或 6 元环，环中还可选择包括一个或多个双键和/或一种或多种杂原子，如氧原子、氮原子、硫原子、硒原子，并且还包括一个或多个双键与杂原子的结合，如上定义；

R₁₃ 和 R₁₄ 可以相同也可以不同，分别代表氢原子，取代或者未取代的基团，如直链或者支链的 (C₁-C₁₂) 烷基，(C₂-C₁₂) 的链烯基，(C₂-C₁₂) 炔基，(C₂-C₁₂) 烷醇基，(C₃-C₇) 的环烷基，(C₃-C₇) 环烯基，双环烷基，双环烯烃，芳基，芳烷基，杂芳基，杂环烷

基；可选择地 R_{13} 和 R_{14} 与氮原子一起形成 3, 4, 5, 6 或 7 元杂环，其中这个环可以被进一步取代，其可以有一个、两个或者多个双键或者如上定义附加的杂原子；

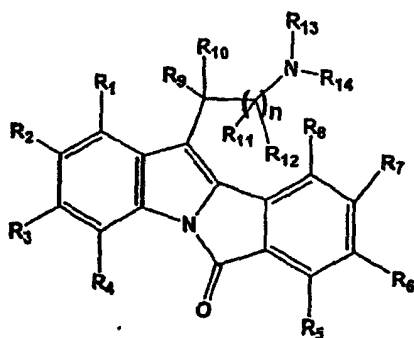
“n” 是从 1-8 的整数，优选 1-4，并且代表直链或者支链碳链，；包括将以下结构式 (III) 化合物



(III)

其中，其中， R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 、 R_6 、 R_7 、 R_8 、 R_9 、 R_{10} 、 R_{11} 和 R_{12} 和 n 根据上述定义，与适当的烷化剂连续或一步反应，所述的烷化剂如 $R_{13}X$ 或 $R_{14}X$ 或 $XR_{13}R_{14}X$ ，其中 X 是离去基团，如卤素和羟基。

21、一种制备通式 (I) 化合物的方法，

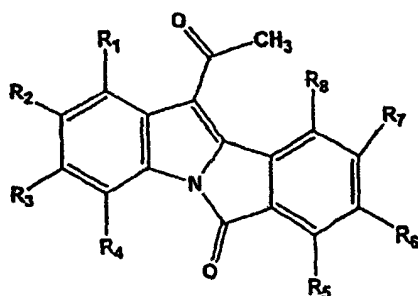


其中, R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 、 R_6 、 R_7 、 R_8 、 R_9 、 R_{10} 、 R_{11} 和 R_{12} 可以相同或不同, 每个独立代表氢、卤素、氧、硫、全卤烷基、羟基、氨基、硝基、氰基、甲酰、脞基、胍基、取代或者未取代的基, 如直链或者支链 (C_1 - C_{12}) 烷基、(C_2 - C_{12}) 的链烯基、(C_2 - C_{12}) 炔基、(C_3 - C_7) 的环烷基、(C_3 - C_7) 的环烯基、双环烷基、双环烯基、(C_1 - C_{12}) 烷氧基、环 (C_3 - C_7) 烷氧基、芳基、芳氧基、芳烷基、芳烷氧基、杂环的、杂芳基、杂环烷基、杂芳烷基、杂芳氧基、杂芳烷氧基、杂环烷氧基、酰基、酰氧基、酰氨基、单烷基氨、二烷基氨、芳氨基、二芳氨基、芳烷基氨、烷氧碳酰、芳氧基羰基、芳烷氧基羰基、杂环烷氧羰基、杂芳氧基羰基、羟烷基、氨基烷基、单烷基氨基烷基、二烷基氨基烷基、烷氧基烷基、芳氧基烷基、芳烷氧基烷基、硫烷基、烷基硫、烷氧羰基氨基、芳氧基羰基氨基、芳烷氧基羰基氨基、氨基羰基氨基、烷基氨基羰基氨基、二烷基氨基羰基氨基、烷基脞、烷基胍、二烷基胍、胍基、羟氨、羧酸及其衍生物、磺酸及其衍生物、磷酸及其衍生物; 或者相邻的基团如 R_1 和 R_2 或 R_2 和 R_3 或 R_3 和 R_4 或 R_5 和 R_6 或 R_6 和 R_7 或 R_7 和 R_8 , 与它们连接的碳原子共同形成 5, 6 或 7 元环, 环中还可选

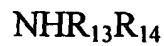
择的包括一个或多个双键和/或一种或多种杂原子，如氧原子、氮原子、硫原子或硒原子以及双键和杂原子的结合；或 R_9 和 R_{10} 或 R_{11} 和 R_{12} 一起代表连接硫或氧的双键；或 R_9 和 R_{10} 或 R_{11} 和 R_{12} 与它们连接的碳原子形成 3, 4, 5 或 6 元环，环中还可选择包括一个或多个双键和/或一种或多种杂原子，如氧原子、氮原子、硫原子、硒原子，并且还包括一个或多个双键与杂原子的结合，如上定义；

R_{13} 和 R_{14} 可以相同也可以不同，分别代表氢原子，取代或者未取代的基团，如直链或者支链的 (C_1-C_{12}) 烷基， (C_2-C_{12}) 的链烯基， (C_2-C_{12}) 炔基， (C_2-C_{12}) 烷醇基， (C_3-C_7) 的环烷基， (C_3-C_7) 环烯基，双环烷基，双环烯烃，芳基，芳烷基，杂芳基，杂环烷基；可选择地 R_{13} 和 R_{14} 与氮原子一起形成 3, 4, 5, 6 或 7 元杂环，其中这个环可以被进一步取代，其可以有一个、两个或者多个双键或者如上定义附加的杂原子；

“n” 是从 1-8 的整数，优选 1-4，并且代表直链或者支链碳链；包括使用下列的结构式 (IV) 化合物和甲醛、下面给出的结构式 (V) 化合物反应，



其中，其中， R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 、 R_6 、 R_7 和 R_8 根据上述定义；



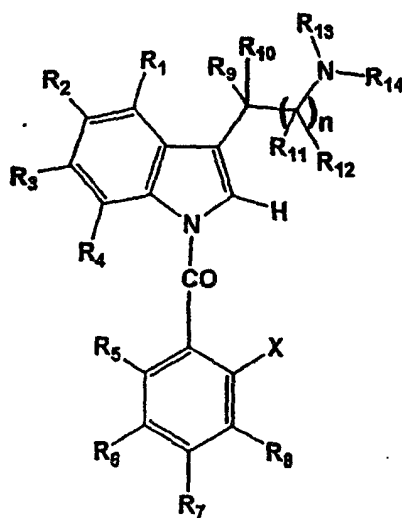
(V)

其中 R_{13} 和 R_{14} 如上述定义。

22、一种制备通式 (I) 化合物的方法, 包括使侧链包含 $-\text{C} (= \text{O})$ 的化合物通过化学或者催化还原成相应的 $-\text{C} (\text{OH}, \text{H})$ 或 $-\text{C} (\text{H}, \text{H})$ 化合物。

23、根据权利要求 19—22 的方法, 包括进行以下一个或者多个可选择步骤: I) 离去除任何保护基团; II) 使用已知技术将外消旋混合物解析为单纯的对映体; III) 制备通式 (I) 化合物的药学上可以接受的盐和/或 (IV) 制备其药学上可以接受的前药。

24、通式 (II) 定义的新颖的中间体,



(II)

其中, R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 、 R_6 、 R_7 、 R_8 、 R_9 、 R_{10} 、 R_{11} 和 R_{12} 可以相同或不同, 每个独立代表氢、卤素、氧、硫、全卤烷基、羟基、氨基、硝基、氰基、甲酰、脒基、胍基、取代或者未取代的基, 如直链或者支链 (C_1 - C_{12}) 烷基、(C_2 - C_{12}) 的链烯基、(C_2 - C_{12}) 炔基、(C_3 - C_7) 的环烷基、(C_3 - C_7) 的环烯基、双环烷基、双环烯基、(C_1 - C_{12}) 烷氧基、环 (C_3 - C_7) 烷氧基、芳基、芳氧基、芳烷基、芳烷氧基、杂环的、杂芳基、杂环烷基、杂芳烷基、杂芳氧基、杂芳烷氧基、杂环烷氧基、酰基、酰氧基、酰氨基、单烷基氨、二烷基氨、芳氨基、二芳氨基、芳烷基氨、烷氧碳酰、芳氧基羰基、芳烷氧基羰基、杂环烷氧羰基、杂芳氧基羰基、羟烷基、氨基烷基、单烷基氨基烷基、二烷基氨基烷基、烷氧基烷基、芳氧基烷基、芳烷氧基烷基、硫烷基、烷基硫、烷氧羰基氨基、芳氧基羰基氨基、芳烷氧基羰基氨基、氨基羰基氨基、烷基氨基羰基氨基、二烷基氨基羰基氨基、烷基脒、烷基胍、二烷基胍、胍基、羟氨、羧酸及其衍生物、磺酸及其衍生物、磷酸及其衍生物; 或者相邻的基团如 R_1 和 R_2 或 R_2 和 R_3 或 R_3 和 R_4 或 R_5 和 R_6 或 R_6 和 R_7 或 R_7 和 R_8 , 与它们连接的碳原子共同形成 5, 6 或 7 元环, 环中还可选择的包括一个或多个双键和/或一种或多种杂原子, 如氧原子、氮原子、硫原子或硒原子以及双键和杂原子的结合; 或 R_9 和 R_{10} 或 R_{11} 和 R_{12} 一起代表连接硫或氧的双键; 或 R_9 和 R_{10} 或 R_{11} 和 R_{12} 与它们连接的碳原子形成 3, 4, 5 或 6 元环, 环中还可选择包括一个或多个双键和/或一种或多种杂原子, 如氧原子、氮原子、硫原子、硒原子,

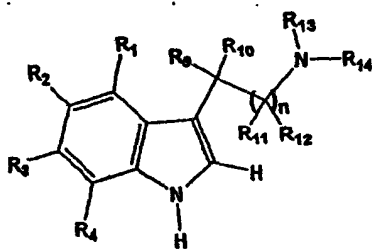
并且还包括一个或多个双键与杂原子的结合，如上定义；

R_{13} 和 R_{14} 可以相同也可以不同，分别代表氢原子，取代或者未取代的基团，如直链或者支链的 (C_1-C_{12}) 烷基， (C_2-C_{12}) 的链烯基， (C_2-C_{12}) 炔基， (C_2-C_{12}) 烷醇基， (C_3-C_7) 的环烷基， (C_3-C_7) 环烯基，双环烷基，双环烯基，芳基，芳烷基，杂芳基，杂环烷基；可选择地 R_{13} 和 R_{14} 与氮原子一起形成 3, 4, 5, 6 或 7 元杂环，其中这个环可以被进一步取代，其可以有一个、两个或者多个双键或者如上定义附加的杂原子；

“n” 是从 1-8 的整数，优选 1-4，并且代表直链或者支链碳链；以及它的立体异构体和盐。

25、以下任何一种制备新颖的通式 (II) 中间体的方法，

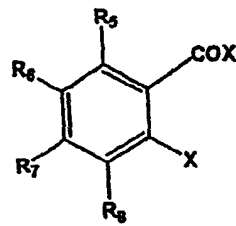
方法 1) 将下述的结构式 (VI) 化合物



(VI)

其中， R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_9 、 R_{10} 、 R_{11} 、 R_{12} 、 R_{13} 和 R_{14} 如上述定义，

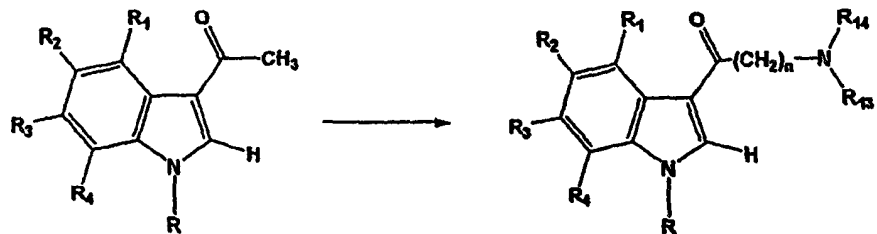
和结构式 (VII) 化合物反应，



(VII)

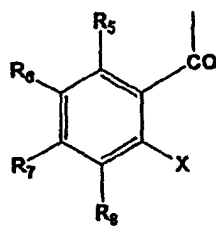
其中， R_5 、 R_6 、 R_7 和 R_8 如前定义， X 是卤素，优选氯、溴或碘；

方法2) 按照如下方法



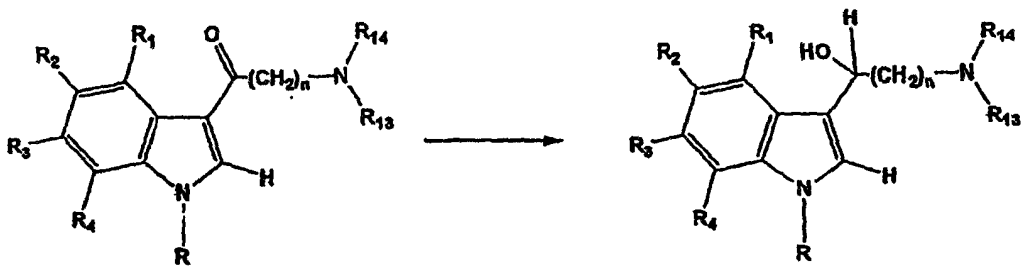
其中， R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_{11} 、 R_{12} 、 R_{13} 、 R_{14} 和 n ($n=2$)如上定义；

R 代表氢或者象如下的基团，

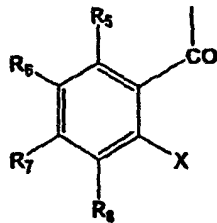


其中 X 是卤素，如氯、溴或碘； R_5 、 R_6 、 R_7 和 R_8 如前定义；反应在氯化胺和甲醛中进行；

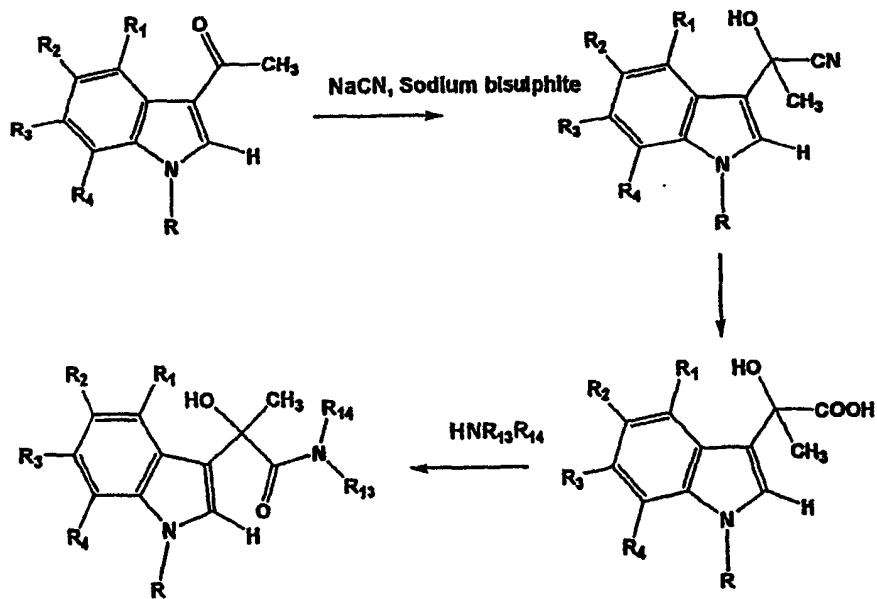
方法3) 通过还原如下的通式(II)的另一化合物来制备，



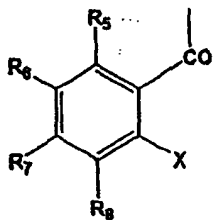
其中, R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_{11} 、 R_{12} 、 R_{13} 、 R_{14} 和 n ($n=2$) 如上定义; R 代表氢或者象如下的基团,



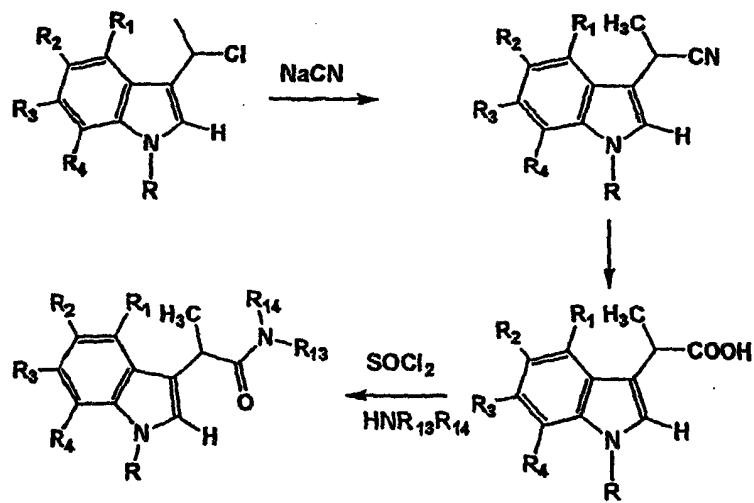
其中, X 是卤素, 如氯, 溴或碘; R_5 、 R_6 、 R_7 和 R_8 如前定义; 使用多种已知的催化(如钯/碳)、化学(如硼氢化物)或者酶还原方法;
方法 4) 通过如下方法制备,



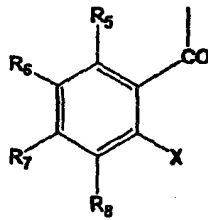
其中, R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_{11} 、 R_{12} 、 R_{13} 和 R_{14} 和 n 如上定义; R 代表氢或者如下的基团,



其中, X 是卤素, 如氯, 溴 或碘; R_5 、 R_6 、 R_7 和 R_8 如前定义;
方法 5) 通过下面给出方法来制备,

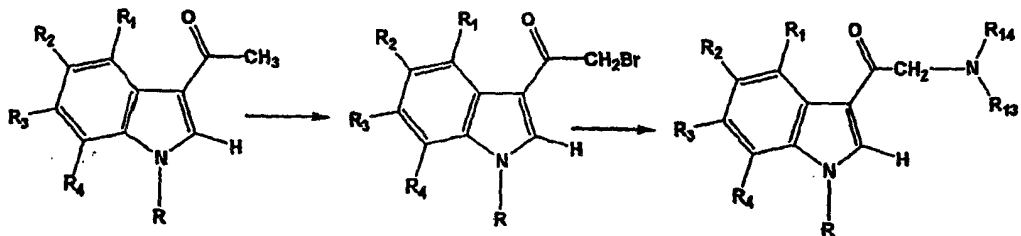


其中, R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_{11} 、 R_{12} 、 R_{13} 和 R_{14} 和 n 如上定义; R 代表氢或者如下的基团,

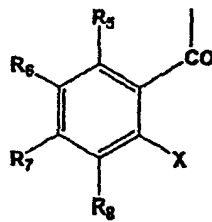


X 是卤素, 如氯, 溴 或碘; R_5 、 R_6 、 R_7 和 R_8 如前定义;

方法 6) 通过下面给出方法来制备,

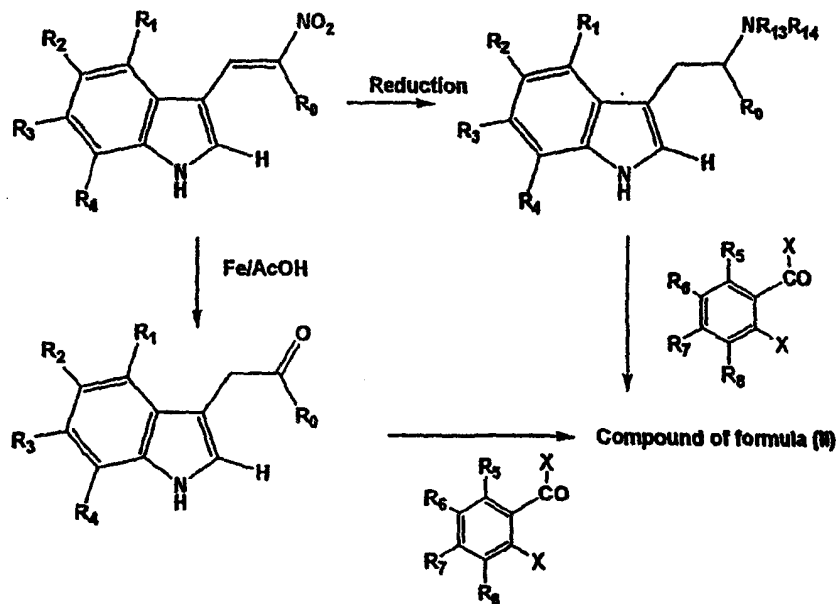


其中, R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_{11} 、 R_{12} 、 R_{13} 和 R_{14} 和 n 如上定义; R 代表氢或者象如下的基团,



其中, X 是卤素, 如氯, 溴 或碘; R₅, R₆, R₇ 和 R₈ 如前定义;

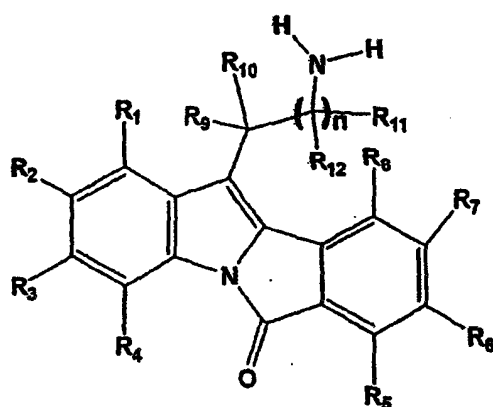
方法 7) 以通过如下方法制备,



其中, R₁, R₂, R₃, R₄, R₁₁, R₁₂, R₁₃ 和 R₁₄ 和 n (=2 如上定义);

X 是卤素, 如氯, 溴或碘, R₀ 是氢或者烷基。

26、通式 (III) 代表的新颖的中间体,



(III)

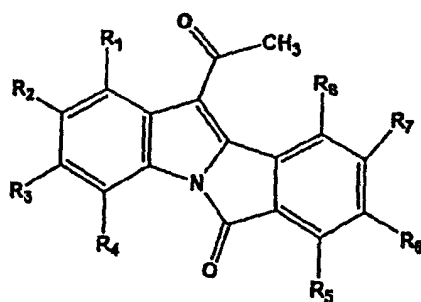
其中, R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 、 R_6 、 R_7 、 R_8 、 R_9 、 R_{10} 、 R_{11} 和 R_{12} 可以相同或不同, 每个独立代表氢、卤素、氧、硫、全卤烷基、羟基、氨基、硝基、氰基、甲酰、脞基、胍基、取代或者未取代的基, 如直链或者支链 (C_1 - C_{12}) 烷基、(C_2 - C_{12}) 的链烯基、(C_2 - C_{12}) 炔基、(C_3 - C_7) 的环烷基、(C_3 - C_7) 的环烯基、双环烷基、双环烯基、(C_1 - C_{12}) 烷氧基、环 (C_3 - C_7) 烷氧基、芳基、芳氧基、芳烷基、芳烷氧基、杂环的、杂芳基、杂环烷基、杂芳烷基、杂芳氧基、杂芳烷氧基、杂环烷氧基、酰基、酰氧基、酰氨基、单烷基氨、二烷基氨、芳氨基、二芳氨基、芳烷基氨、烷氧碳酰、芳氧基羰基、芳烷氧基羰基、杂环烷氧羰基、杂芳氧基羰基、羟烷基、氨基烷基、单烷基氨基烷基、二烷基氨基烷基、烷氧基烷基、芳氧基烷基、芳烷氧基烷基、硫烷基、烷基硫、烷氧羰基氨基、芳氧基羰基氨基、芳烷氧基羰基氨基、氨基羰基氨基、烷基氨基羰基氨基、二烷基氨基羰基氨基、烷基脞、烷基胍、二烷基胍、胍基、羟氨、羧酸及其衍生物、磺酸及其衍生物、磷酸及其衍生物; 或者相邻的基团如 R_1 和 R_2 或 R_2 和 R_3 或 R_3 和 R_4 或 R_5 和 R_6 或 R_6 和 R_7 或

R_7 和 R_8 , 与它们连接的碳原子共同形成 5, 6 或 7 元环, 环中还可选择的包括一个或多个双键和/或一种或多种杂原子, 如氧原子、氮原子、硫原子或硒原子以及双键和杂原子的结合; 或 R_9 和 R_{10} 或 R_{11} 和 R_{12} 一起代表连接硫或氧的双键; 或 R_9 和 R_{10} 或 R_{11} 和 R_{12} 与它们连接的碳原子形成 3, 4, 5 或 6 元环, 环中还可选择包括一个或多个双键和/或一种或多种杂原子, 如氧原子、氮原子、硫原子、硒原子, 并且还包括一个或多个双键与杂原子的结合, 如上定义;

“n” 是从 1-8 的整数, 优选 1-4, 并且代表直链或者支链碳链。

27、制备新颖的通式 (III) 中间体的方法, 包括环化合适的通式 (II) 的化合物。

28、通式 (IV) 限定的新颖的中间体,



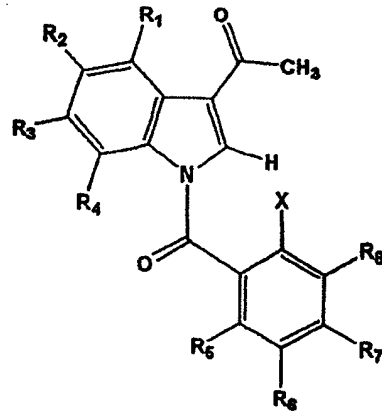
(IV)

其中, R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 、 R_6 、 R_7 、 R_8 、 R_9 、 R_{10} 、 R_{11} 和 R_{12} 可以相同或不同, 每个独立代表氢、卤素、氧、硫、全卤

烷基、羟基、氨基、硝基、氰基、甲酰、脒基、胍基、取代或者未取代的基，如直链或者支链（ C_1-C_{12} ）烷基、（ C_2-C_{12} ）的链烯基、（ C_2-C_{12} ）炔基、（ C_3-C_7 ）的环烷基、（ C_3-C_7 ）的环烯基、双环烷基、双环烯基、（ C_1-C_{12} ）烷氧基、环（ C_3-C_7 ）烷氧基、芳基、芳氧基、芳烷基、芳烷氧基、杂环的、杂芳基、杂环烷基、杂芳烷基、杂芳氧基、杂芳烷氧基、杂环烷氧基、酰基、酰氧基、酰氨基、单烷基氨、二烷基氨、芳氨基、二芳氨基、芳烷基氨、烷氧碳酰、芳氧基羰基、芳烷氧基羰基、杂环烷氧羰基、杂芳氧基羰基、羟烷基、氨基烷基、单烷基氨基烷基、二烷基氨基烷基、烷氧基烷基、芳氧基烷基、芳烷氧基烷基、硫烷基、烷基硫、烷氧羰基氨基、芳氧基羰基氨基、芳烷氧基羰基氨基、氨基羰基氨基、烷基氨基羰基氨基、二烷基氨基羰基氨基、烷基脒、烷基胍、二烷基胍、胍基、羟氨、羧酸及其衍生物、磺酸及其衍生物、磷酸及其衍生物；或者相邻的基团如 R_1 和 R_2 或 R_2 和 R_3 或 R_3 和 R_4 或 R_5 和 R_6 或 R_6 和 R_7 或 R_7 和 R_8 ，与它们连接的碳原子共同形成 5, 6 或 7 元环，环中还可选择的包括一个或多个双键和/或一种或多种杂原子，如氧原子、氮原子、硫原子或硒原子以及双键和杂原子的结合 R_9 和 R_{10} 代表和氧连接的双键。

29、权利要求 28 所述的通式 (IV) 化合物在期望对褪黑素活性进行调整的治疗中的应用。

30、一种制备新颖的通式 (IV) 的中间体的方法, 包括环化式 (VIII) 化合物,



(VIII)

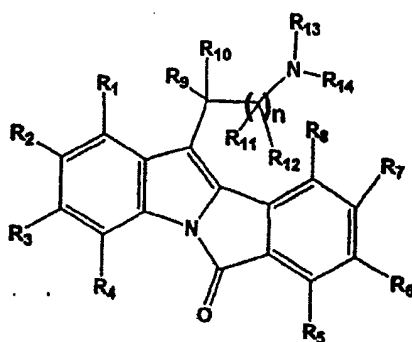
其中, R₁、R₂、R₃、R₄、R₅、R₆、R₇和R₈如上定义, X是卤素, 如氯、溴或者碘, 使用Pd(0)或者Pd(II)衍生物作为催化剂。

31、权利要求1和/或28所述的化合物在联合5-HT再摄入抑制剂、褪黑素或褪黑素调节剂、和/或它们的药学上可以接受的盐中的应用, 以达到期望的治疗效果。

具有 5-羟色胺受体亲和性、可用作治疗剂的新颖的四环芳基碳酰吲哚、制备工艺及包含它们的药物组合物

技术领域

本发明涉及新颖的四环芳基碳酰吲哚，它们的衍生物、类似物、异构体、立体异构体、同质异像物、它们的药学上可以接受的盐、它们的药学上可以接受的溶化物、这里描述的新颖中间体以及包含它们的药学上可以接受的组合物。



通式 (I)

本发明还涉及制备通式 (I) 所述化合物、它们的衍生物、类似物、异构体、立体异构体、立体式、氮氧化物、它们的药学上可以接受的盐、它们的药学上可以接受的溶化物、这里描述的新颖中间体以及包含它们的药学上可以接受的组合物的工艺。

本发明通式 (I) 所述化合物是 5-HT (5-羟色胺) 的配体，例如激动剂或拮抗剂。通式 (I) 所述化合物因其化学特征上的优势，可

以独立、同时调节褪黑素受体，也就是说，它们既是褪黑素能配体也就是其激动剂或拮抗剂，同时它们又可以与 5-HT 和褪黑素受体相互作用。

在需要调整 5-HT (5-羟色胺) 和/或褪黑素的活性的治疗中，本发明通式 (I) 所述化合物是有用的。本发明所述化合物特别对治疗和预防精神病、妄想呆痴、精神消沉、颠狂、精神分裂症、精神分裂症样的失调、忧虑、偏头痛、抑郁、戒毒、痉挛、性格失常、过度紧张、孤独症、手术后紧张综合症、酒精中毒、恐慌袭击、强制性分裂失常、慢性生物学异常、昼夜节律、抗焦虑、骨质疏松、缺血性卒中、降低婴幼儿低内源性褪黑素水平的风险、生殖、青光眼和失眠有效。

本发明通式 (I) 所述化合物还对治疗精神病患者、精神分裂引起的情感、植物神经、精神运动方面的症状以及其他安定药引起的锥体外动力侧有效。

本发明通式 (I) 所述化合物还对治疗神经内分泌失调，象 Alzheimer 疾病、帕金森病、亨廷顿舞蹈病、包括化疗在内的呕吐有效。本发明通式 (I) 所述化合物还可以有效调节进食行为，因此可以有效降低因肥胖引起的疾病和死亡。

背景技术

很多中枢神经系统疾病受到肾上腺素、多巴胺能、血清素神经传递素系统的影响。很多疾病和条件暗示含于 5-羟色胺可以影响中枢神经系统，这些疾病包括睡眠、进食、感受痛苦、控制体温、血压、抑郁、焦虑、精神分裂症以及其他的身体状态。(参见: Fuller, R. W. ,

Drugs Acting on Serotonergic NEURONAL Systems, Biology of Serotonergic Transmission, John Wiley & Sons Ltd. (1982), 221-247; BOULLIN D. J. , Serotonin in Mental abnormalities (1978), 1,316 ; Barchas J. et. AL., Serotonin and Behavior (1973))。5-羟色胺在周围系统中也发挥着重要的作用，像在胃与肠中，它被发现作为多种收缩、分泌以及电生理效应的中间体。

由于5-羟色胺在人体内的广泛作用，影响到血清素激活系统的药物可以有很多用处。特别是，优选的化合物有特定的竞争和/或对抗受体，对于治疗广泛领域的失调，包括焦虑、消沉、过度紧张、偏头痛、肥胖、强制性失调、精神分裂症、孤独症、神经内分泌失调、象 Alzheimer 疾病、帕金森病、亨廷顿舞蹈病、包括化疗在内的呕吐。

(参见：Gershon M. D. et. AL., The peripheral actions of 5-Hydroxytryptamine (1989), 246; Saxena P. R. et. AL., Journal of Cardiovascular Pharmacology (1990), supplement 7,15)。

血液中复合胺受体的主要种类(5-HT1-7)已经被正式的分 14—18 个独立的种类。(参见：Glennon et al, Neuroscience and Behavioral Reviews (1990), 14,35 和 Hoyer D. et al, Pharmacol. Rev. (1994), 46,157-203)。最近公开的有关亚类同一、分类、结构和功能的信息暗示发现新的具有更小的侧效应、疗效更好的特定的亚类剂是不可能的。5-HT6 受体在 1993 年得到确认。(参见：Monsma et al, Mol. Pharmacol. (1993), 43,320- 327 和 Ruat M. et al, Biochem. Biophys. Res. Com. (1993), 193,269-276)。很多对应于 5-HT6 受体的抗抑郁剂

和非典型的安定药具有很好的亲和力,这种对应可能是它们活动性的一个轮廓。(参见: Roth et al, J. Pharm. Exp. Therapeut. (1994), 268,1403-1410 ; Sleight et al, Exp. Opin. Ther. Patents (1998), 8, 1217-1224; Bourson et al, Brit. J. Pharmacol. (1998), 125,1562-1566 ; Boess et al, Mol. Pharmacol., 1998,54, 577-583; Sleight et al, Brit. J. Pharmacol. (1998), 124,556-562)。此外, 5-HT₆受体和产生压力、忧虑状态相联系。(参见: Yoshioka et al, Life Sciences (1998), 17/18, 1473-1477。)所有这些研究和报告都暗示对抗 5-HT₆受体的成分在治疗各种中枢神经紊乱中 useful。

有很强证据表明褪黑素,特别是有生理节奏的褪黑素在调节神经和内分泌方面有重要作用。因此如果可能生产具有生理节奏的褪黑素类似物具有重要意义,此类似物应该具有激动或拮抗作用,比内源性激素代谢更稳定,治疗作用比更好。到目前为止,PCT专利的对褪黑素各种的配体作用及其潜在治疗应用有广泛报道。

这些广泛的生物学作用是通过不同的褪黑素特异性受体来实现的。分子生物学研究显示褪黑素有多个可以与其结合的受体亚型 (Trends Pharmacol. Sci. , 1995, 16, p. 50; WO 97 04094)。褪黑素通过与定位于大脑的受体调节中枢神经系统机能。另外,一系列的研究表明褪黑素通过外周受体直接作用于外周器官。心脏、肺、前列腺、性腺、白细胞、视网膜、垂体、甲状腺、肾脏、肠和血管中均有褪黑素受体 (Withyachumnarnkul et AL., Life Sci, 12 65, 1986)。到目前为止,共发现 3 种褪黑素受体,分别为 MT-1, MT-2 和 Mel 1 c (Barreft et AL., Biol.

Signals Recept. , 1999,8 : 6-14)。

有证据证明褪黑素拮抗剂和阻滞剂对于多种疾病均有潜在的治疗作用。PCT WO 00/72815 讨论了此种化合物深入应用，可以一并参考。U. S. 6465660 和 U. S. 2003/0105087 讨论了三环吲哚和三环氮杂吲哚衍生物对褪黑素受体有有效的药理学价值。

US 4,839, 377 和 US 4,855, 314 专利 涉及到 5-被取代的 3-氨基烷烃吲哚。这些成分据说对治疗偏头痛有效。

英国专利 2,035, 310 涉及到 3-氨基烷-1H-吲哚-5-硫代酰胺和酰胺。这些成分据说对治疗过度紧张、Raymond 病、偏头痛有效。

欧洲专利 303,506 涉及到 3-多羟基吡啶-5-被取代-1H-吲哚。这些成分据说有 5-HT₁ 受体激动剂和收缩血管的效果，对治疗偏头痛有效。欧洲专利 354,777 涉及到 N-哌啶吲哚乙基-烷基磺胺药物。这些成分据说是 5-HT₁ 受体激动剂，有收缩血管的效果，对治疗头痛有效。

欧洲专利 438,230 涉及到五元被取代的不同的芳基吲哚成分。这些成分据说有“类 5-HT₁”受体激动性，在治疗偏头痛和其他可选的激动剂被指示的失调症中 useful。

欧洲专利 313,397 涉及 5-杂环吲哚的衍生物。这些成分据说在预防和治疗偏头痛、从头痛及与血管失调有关的疾病中有意外的疗效。这些成分也声称含有异常的“类 5-HT₁”受体激动剂。

国际专利 WO 91/18897 涉及到 5-杂环吲哚衍生物。这些成分据说在预防和治疗偏头痛、从头痛及与血管失调有关的疾病中有意外的

疗效。这些成分也声称含有异常的“类5-HT₁”受体激动剂。

欧洲专利 457,701 涉及到对5-HT_{1D}受体具有高度亲和力的芳氧基胺的衍生物。这些成分据说在治疗与血液中复合胺受体功能紊乱有关的疾病有效，比如偏头痛。

欧洲专利 497,512 A2 涉及到咪唑、三唑和四唑的衍生物，它们是可选的“类5-HT₁”受体激动剂。这些成分据说在治疗偏头痛与相关的紊乱中有效。

国际专利 WO 93/00086 描述了一系列的四氢吡唑衍生物，像5-HT₁受体激动剂，它们对治疗偏头痛与相关的症状有效。

国际专利 WO 93/23396 涉及到熔融的咪唑、三唑衍生物，像5-HT₁受体激动剂，它们被用于治疗偏头痛与相关的症状。

Schoeffter P. et al.发表在 European Journal of Pharmacology, 244,251-257 (1993)上的论文“SDZ216-525, a selective and potent 5-HT_{1A} receptor antagonist”涉及到甲基 4-{4-[4-(1,1,3-三氧-2H-1, 2-苯并异噻唑-2-基)丁基]-1-哌嗪基} 1 H-吲哚-3-羧酸酯作为5HT_{1A}受体的激动剂。

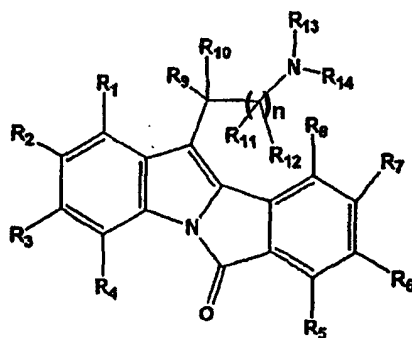
国际专利 WO 94/06769 涉及到2-取代基-4-哌嗪-1-苯并噻吩衍生物，它们是5-HT_{1A}和5-HT_{1D}受体的中间体，在治疗紧张、抑郁、偏头痛、绞痛、过度紧张方面有效。

发明概要

本发明涉及到新颖的四环芳基碳酸吲哚，它们的衍生物、类似物、

异构体、立体异构体、同质异像物、它们的药学上可以接受的盐、它们的药学上可以接受的溶化物、这里描述的新颖中间体以及包含它们的药学上可以接受的组合物。

特别的，本发明还涉及具有通式 (I) 新颖的四环芳基碳酰吲哚、它们的衍生物、类似物、异构体、立体异构体、立体式、它们的药学上可以接受的盐、它们的药学上可以接受的溶化物、这里描述的新颖中间体以及包含它们的药学上可以接受的组合物



通式 (I)

其中， R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 、 R_6 、 R_7 、 R_8 、 R_9 、 R_{10} 、 R_{11} 和 R_{12} 可以相同或不同，每个独立代表氢、卤素、氧、硫、全卤烷基、羟基、氨基、硝基、氰基、甲酰、脞基、胍基、取代或者未取代的基，如直链或者支链 (C_1 - C_{12}) 烷基、(C_2 - C_{12}) 的链烯基、(C_2 - C_{12}) 炔基、(C_3 - C_7) 的环烷基、(C_3 - C_7) 的环烯基、双环烷基、双环烯基、(C_1 - C_{12}) 烷氧基、环 (C_3 - C_7) 烷氧基、芳基、芳氧基、芳烷基、芳烷氧基、杂环的、杂芳基、杂环烷基、杂芳烷基、杂芳氧基、杂芳烷氧基、杂环烷氧基、酰基、酰氧基、酰氨基、单烷基氨、二烷基氨、芳氨基、二芳氨基、芳烷基氨、烷氧碳酰、芳氧

基羰基、芳烷氧基羰基、杂环烷氧基羰基、杂芳氧基羰基、羟烷基、氨基烷基、单烷基氨基烷基、二烷基氨基烷基、烷氧基烷基、芳氧基烷基、芳烷氧基烷基、硫烷基、烷基硫、烷氧基氨基、芳氧基羰基氨基、芳烷氧基羰基氨基、氨基羰基氨基、烷基氨基羰基氨基、二烷基氨基羰基氨基、烷基脒、烷基胍、二烷基胍、胍基、羟氨、羧酸及其衍生物、磺酸及其衍生物、磷酸及其衍生物；或者相邻的基团如 R_1 和 R_2 或 R_2 和 R_3 或 R_3 和 R_4 或 R_5 和 R_6 或 R_6 和 R_7 或 R_7 和 R_8 ，与它们连接的碳原子共同形成 5, 6 或 7 元环，环中还可选择的包括一个或多个双键和/或一种或多种杂原子，如氧原子、氮原子、硫原子或硒原子以及双键和杂原子的结合；或 R_9 和 R_{10} 或 R_{11} 和 R_{12} 一起代表连接硫或氧的双键；或 R_9 和 R_{10} 或 R_{11} 和 R_{12} 与它们连接的碳原子形成 3, 4, 5 或 6 元环，环中还可选择包括一个或多个双键和/或一种或多种杂原子，如氧原子、氮原子、硫原子、硒原子，并且还包含一个或多个双键与杂原子的结合，如上定义。

R_{13} 和 R_{14} 可以相同也可以不同，分别代表氢原子，取代或者未取代的基团，如直链或者支链的 (C_1-C_{12}) 烷基， (C_2-C_{12}) 的链烯基， (C_2-C_{12}) 炔基， (C_2-C_{12}) 烷醇基， (C_3-C_7) 的环烷基， (C_3-C_7) 环烯基，双环烷基，双环烯基，芳基，芳烷基，杂芳基，杂环烷基；可选择地 R_{13} 和 R_{14} 与氮原子一起形成 3, 4, 5, 6 或 7 元杂环，其中这个环可以被进一步取代，其可以有一个、两个或者多个双键或者如上定义附加的杂原子。

“n” 是从 1-8 的整数，优选 1-4，并且代表直链或者支链碳

链。

通式 (I) 的某些化合物部分列表如下:

11-(2-N,N-二甲基胺基乙基)异吲哚[2,1-a] 吲哚-6-酮;

11-[(2-N,N-二甲基胺基)乙基]-2-氟异吲哚[2,1-a]吲哚-6-酮;

11-[(2-N,N-二甲基胺基)乙基]-2-氟异吲哚[2,1-a]吲哚-6-酮氢氯酸
盐;

11-[(2-N,N-二甲胺乙基)-2-氟异吲哚[2,1-a]吲哚-6-酮马来酸盐;

11-[(2-N,N-二甲基胺基)乙基]-2-氟异吲哚[2,1-a]吲哚-6-酮 D,L
苹果酸盐;

11-[(2-N,N-二甲基胺基)乙基]-2-氟异吲哚[2,1-a]吲哚-6-酮草酸
盐;

11-[(2-N,N-二甲基胺基)乙基]-2-氟异吲哚[2,1-a]吲哚-6-酮柠檬酸
盐;

11-[(2-N-环丙基-N-甲胺)乙基]-2-氟异吲哚[2,1-a]吲哚-6-酮;

11-[(2-N-环丙基乙基)-2-氟异吲哚[2,1-a]吲哚-6-酮;

2-溴-11-[(2-N,N-二甲基胺基)乙基]异吲哚[2,1-a]吲哚-6-酮;

2-氯-11-[(2-N,N-二甲基胺基)乙基]异吲哚[2,1-a]吲哚-6-酮;

4-氯-11-[(2-N,N-二甲基胺基)乙基]异吲哚[2,1-a]吲哚-6-酮;

11-[(2-N,N-二甲基胺基)乙基]-2-甲基异吲哚[2,1-a]吲哚-6-酮;

11-[(2-N,N-二甲基胺基)乙基]-2-甲氧基异吲哚[2,1-a]吲哚-6-
酮;

11-[(2-N,N-二乙酰胺)乙基]-2-甲氧基异吲哚[2,1-a]吲哚-6-酮;

11-[(2-N-乙酰胺)乙基]-2-甲氧基异吲哚[2,1-a]吲哚-6-酮;

11-[(2-N,N-二甲基胺)乙基]-4-甲氧基异吲哚[2,1-a]吲哚-6-酮;

11-[(2-N,N-二甲基胺)乙基]-4-三氟甲基异吲哚[2,1-a]吲哚-6-酮;

11-[(2-N,N-二甲基胺)乙基]-4-乙基异吲哚[2,1-a]吲哚-6-酮;

11-[(2-N,N-二甲基胺)乙基]-2,4-二氟异吲哚[2,1-a]吲哚-6-酮;

2,4-二氯-11-[(2-N,N-二甲基胺)乙基]异吲哚[2,1-a]吲哚-6-酮;

3,4-二氯-11-[(2-N,N-二甲基胺)乙基]异吲哚[2,1-a]吲哚-6-酮;

1,2,4-三氯-11-[(2-N,N-二甲基胺)乙基]异吲哚[2,1-a]吲哚-6-酮;

11-[(2-N,N-二甲基胺)乙基]-2,4-二甲基异吲哚[2,1-a]吲哚-6-酮;

11-[(2-N,N-二甲基胺)乙基]-3,4-二甲基异吲哚[2,1-a]吲哚-6-酮;

1-氯-11-[(2-N,N-二甲基胺)乙基]-4-甲基异吲哚[2,1-a]吲哚-6-酮;

3-氯-11-[(2-N,N-二甲基胺)乙基]-4-甲基异吲哚[2,1-a]吲哚-6-酮;

3-氯-11-[(2-N-乙酰胺)乙基]-4-甲基异吲哚[2,1-a]吲哚-6-酮;

3-氯-11-[(2-N-乙酰胺)乙基]-4-甲氧基异吲哚[2,1-a]吲哚-6-酮;

3-氯-11-[(2-N-乙酰胺)乙基]-2-磺酰氨基异吲哚[2,1-a]吲哚-6-酮;

3-碘-11-[(2-N-乙酰胺)乙基]-2-甲氧基异吲哚[2,1-a]吲哚-6-酮;

3-氯-11-[(2-N,N-二甲基胺)乙基]-4-甲基异吲哚[2,1-a]吲哚-6-酮;

11-[(2-N,N-二甲基胺)丙基]-4-甲基异吲哚[2,1-a]吲哚-6-酮;

3-氯-11-[(2-N-甲基胺)乙基]-4-甲基异吲哚[2,1-a]吲哚-6-酮;

3-氯-11-[(2-N-甲基-N-乙酰胺)乙基]-4-甲基异吲哚[2,1-a]吲哚-6-酮;

3-氯-11-[(2-N-甲基胺)乙基]-2-甲氧基异吲哚[2,1-a]吲哚-6-酮;

3-氯-11-[(2-N-甲基胺)乙基]-2-磺酰氨基异吲哚[2,1-a]吲哚-6-酮;

3-碘-11-[(2-N-甲基胺)乙基]-2-甲氧基异吲哚[2,1-a]吲哚-6-酮;

2-溴-11-[(2-吗啉-基)乙基]异吲哚[2,1-a]吲哚-6-酮;

2-溴-11-[2-(4-甲基哌嗪-基)乙基]异吲哚[2,1-a]吲哚-6-酮;

和它的立体异构体, N-氧化物, 多晶形物, 药学上可以接受的盐和溶化物。

本发明还发现了通式(1)所述化合物的一些具有生物活性的代

谢物。

本发明通式(1)化合物的成分在希望对5-HT和褪黑素的活性进行调整的预防和治疗中 useful。

本发明提供上述通式(1)化合物的用途,提供制备在预防和/或治疗某些中枢神经系统失调,像焦虑、抑郁、惊厥障碍、强迫性失调、偏头痛、认知记忆失调、Alzheimer疾病、与年龄有关的认识下降、ADHD(注意力不集中紊乱/过度活跃综合症)、人格障碍、精神病、妄想痴呆、精神抑郁、癫狂、精神分裂症、精神分裂症失调、解除药品比如可卡因、酒精、烟碱、苯(并)二氮的滥用,恐慌袭击,慢性生物学异常、昼夜节律、抗焦虑、骨质疏松、缺血性卒中、降低婴幼儿低内源性褪黑素水平的风险、生殖、青光眼,失眠(包括生理节奏的扰乱),还包括与脊髓外伤和/或头部伤害像脑积水有关的紊乱。本发明化合物还进一步被期望可以运用到治疗轻度的认知损害和其他的神经退化性紊乱,像Alzheimer疾病、帕金森病、亨廷顿舞蹈病。

本发明化合物也被期望运用到治疗某些肠胃紊乱,像IBS(肠激惹综合症)化疗导致的呕吐。

本发明化合物也可以运用到治疗进食行为,降低与超体重有关的疾病和死亡。

本发明提供了一种治疗人类和动物中枢神经失调的方法,像焦虑、抑郁、惊厥障碍、偏头痛、认知记忆失调、像Alzheimer疾病、与年龄有关的认识下降、ADHD(注意力不集中紊乱/过度活跃综合症)、人格障碍、精神病、妄想痴呆、精神抑郁、癫狂、精神分裂症、

精神分裂症失调、戒除药品比如可卡因、酒精、烟碱、苯(并)二氮的滥用，恐慌袭击，慢性生物学异常、昼夜节律、抗焦虑、骨质疏松、缺血性卒中、降低婴幼儿低内源性褪黑素水平的风险、生殖、青光眼和失眠（包括生理节奏的扰乱），还包括与脊髓外伤和/或头部伤害像脑积水有关的紊乱。本发明化合物还可以运用到治疗轻度的认知损害和其他的神经退化性紊乱，像 Alzheimer 疾病、帕金森病、亨廷顿舞蹈病。

本发明还提供了一种在某些情况下调整 5-HT 受体和褪黑素功能的方法。

本发明还包括了由同位素标记了的化合物，它们和通式（1）定义的化合物是一样的，只不过一个或者多个自然界中常见的原子被其他原子取代了。本发明化合物中下列元素可以被同位素：氢、碳、氮、氧、磷、氟、氯、碘、溴、mTecnitium，例如 2H , 3H , 11C , 13C , 14C , 13N , 15O , 18F , 99mTc , 31P , 123I 和 125I 。包含了上述同位素和/或其他同位素的本发明化合物、药学上可以接受的盐和前药都在本发明的保护范围之内。

由同位素标记的本发明化合物在药物和酶作用组织区分、目标占有测试中 useful。例如，由同位素标记的化合物特别的应用在 SPECT（单光子发射计算 X 线断层摄影术）和 PET（正电子发射 X 线断层摄影术）。

有效剂量的本发明通式（1）化合物或者它的盐，连同药学上常用的助剂、给药系统和添加剂，可以用来制备药剂。

本发明还涉及到一种预防和/或治疗当哺乳动物特别是人类 5-HT 和/或褪黑素需要调整的失调的药物组合物，包含：

- a. 药学上可以接受的载体；
- b. 上述通式（1）所述的化合物；
- c. 5-HT 再摄入抑制剂或者其药学上可以接受的盐；

其中，每种活性化合物（通式（1）所述的化合物和 5-HT 再摄入抑制剂）的含量是使结合有效治疗某种疾病的量。

本发明还涉及到一种预防和/或治疗当哺乳动物特别是人类 5-HT 和/或褪黑素需要调整的失调的方法，包含如下步骤：

- a. 药学上可以接受的载体；
- b. 上述通式（1）所述的化合物；
- c. 5-HT 再摄入抑制剂或者其药学上可以接受的盐；

其中，每种活性成分（通式（1）所述的化合物和 5-HT 再摄入抑制剂）的含量是使结合有效治疗某种疾病的量。

本发明还涉及到一种预防和/或治疗当哺乳动物特别是人类 5-HT 和/或褪黑素需要调整的失调的药物组合物，包含：

- a. 药学上可以接受的载体；
- b. 上述通式（1）所述的化合物；
- c. 血清素或褪黑素配体或者药学上可以接受的盐；

其中，每种活性成分（通式（1）所述的化合物和血清素或褪黑素）的含量是使结合有效治疗某种疾病的量。

本发明还涉及到一种预防和/或治疗当哺乳动物特别是人类 5-HT

和/或褪黑素需要调整的失调的方法，包含如下步骤：

- a. 药学上可以接受的载体；
- b. 上述通式（1）所述的化合物；
- c. 血清素或褪黑素配体或者药学上可以接受的盐；

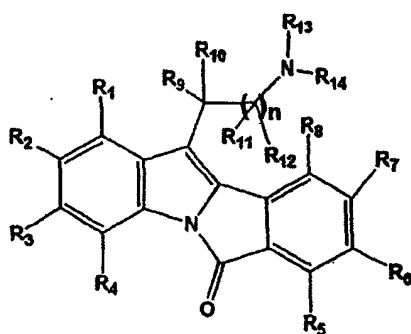
其中，每种活性成分（通式（1）所述的化合物和血清素或褪黑素配体）的含量是使结合有效治疗某种疾病的量。

本发明还涉及一种制备上述新颖的化合物、它们的衍生物、类似物、异构体、立体异构体、立体式、氮氧化物、多晶形物、它们的药学上可以接受的盐、它们的药学上可以接受的溶化物、这里描述的新颖中间体以及包含它们的药学上可以接受的组合物的工艺。

发明详述

本发明涉及新颖的四环芳基碳酰吲哚，它们的衍生物、类似物、异构体、立体异构体、同质异像物、它们的药学上可以接受的盐、它们的药学上可以接受的溶化物、这里描述的新颖中间体以及包含它们的药学上可以接受的组合物。

本发明还特别涉及到通式（I）所述化合物、它们的衍生物、类似物、异构体、立体异构体、立体式、它们的药学上可以接受的盐、它们的药学上可以接受的溶化物、这里描述的新颖中间体、包含它们的药学上可以接受的组合物以及这些化合物在药物中的应用。



通式 (I)

其中, R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 、 R_6 、 R_7 、 R_8 、 R_9 、 R_{10} 、 R_{11} 和 R_{12} 可以相同或不同, 每个独立代表氢、卤素、氧、硫、全卤烷基、羟基、氨基、硝基、氰基、甲酰、脞基、胍基、取代或者未取代的基, 如直链或者支链 (C_1 - C_{12}) 烷基、(C_2 - C_{12}) 的链烯基、(C_2 - C_{12}) 炔基、(C_3 - C_7) 的环烷基、(C_3 - C_7) 的环烯基、双环烷基、双环烯基、(C_1 - C_{12}) 烷氧基、环 (C_3 - C_7) 烷氧基、芳基、芳氧基、芳烷基、芳烷氧基、杂环的、杂芳基、杂环烷基、杂芳烷基、杂芳氧基、杂芳烷氧基、杂环烷氧基、酰基、酰氧基、酰氨基、单烷基氨、二烷基氨、芳氨基、二芳氨基、芳烷基氨、烷氧碳酰、芳氧基羰基、芳烷氧基羰基、杂环烷氧羰基、杂芳氧基羰基、羟烷基、氨基烷基、单烷基氨基烷基、二烷基氨基烷基、烷氧基烷基、芳氧基烷基、芳烷氧基烷基、硫烷基、烷基硫、烷氧羰基氨基、芳氧基羰基氨基、芳烷氧基羰基氨基、氨基羰基氨基、烷基氨基羰基氨基、二烷基氨基羰基氨基、烷基脞、烷基胍、二烷基胍、胍基、羟氨、羧酸及其衍生物、磺酸及其衍生物、磷酸及其衍生物; 或者相邻的基团如 R_1 和 R_2 或 R_2 和 R_3 或 R_3 和 R_4 或 R_5 和 R_6 或 R_6 和 R_7 或 R_7 和 R_8 , 与它们连接的碳原子共同形成 5, 6 或 7 元环, 环中还可选

择的包括一个或多个双键和/或一种或多种杂原子，如氧原子、氮原子、硫原子或硒原子以及双键和杂原子的结合；或 R_9 和 R_{10} 或 R_{11} 和 R_{12} 一起代表连接硫或氧的双键；或 R_9 和 R_{10} 或 R_{11} 和 R_{12} 与它们连接的碳原子形成 3, 4, 5 或 6 元环，环中还可选择包括一个或多个双键和/或一种或多种杂原子，如氧原子、氮原子、硫原子、硒原子，并且还包含一个或多个双键与杂原子的结合，如上定义。

R_{13} 和 R_{14} 可以相同也可以不同，分别代表氢原子，取代或者未取代的基团，如直链或者支链的 (C_1-C_{12}) 烷基， (C_2-C_{12}) 的链烯基， (C_2-C_{12}) 炔基， (C_2-C_{12}) 烷醇基， (C_3-C_7) 的环烷基， (C_3-C_7) 环烯基，双环烷基，双环烯烃，芳基，芳烷基，杂芳基，杂环烷基；可选择地 R_{13} 和 R_{14} 与氮原子一起形成 3, 4, 5, 6 或 7 元杂环，其中这个环可以被进一步取代，其可以有一个、两个或者多个双键或者如上定义附加的杂原子。

“n”是从 1-8 的整数，优选 1-4，并且代表直链或者支链碳链。

R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 、 R_6 、 R_7 、 R_8 、 R_9 、 R_{10} 、 R_{11} 和 R_{12} 表示的合适的基团可以是卤素原子，如氟、氯、溴或碘；全卤烷基特别是全卤 (C_1-C_6) 烷基，如氟甲基、二氟甲基、三氟甲基、三氟乙基、氟乙基、二氟乙基和类似物；取代或未取代的 (C_1-C_{12}) 烷基基团，线性或支链 (C_1-C_8) 烷基基团，如甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、叔丁基、正戊基、异戊基、己基、异己基、庚基、辛基及其类似物；取代或未取代的 (C_2-C_{12}) 烷基基团，线性或支链 (C_2-C_{12}) 链烯

基基团，如乙烯基、正丙烯基、2-戊烯基、己烯基、庚炔基、庚二烯炔基及其类似物；取代或未取代的(C₂-C₁₂)炔基基团，如乙炔及其类似物；(C₃-C₇)环烷基基团，如环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基，环烷基基团可以被取代；(C₃-C₇)环烯基基团，如环戊烯基、环己烯基、环庚烯基、环庚炔基、环庚二烯炔基、cycloheptatrienyl及其类似物，环烯基基团可以被取代；(C₁-C₁₂)烷氧基，特别是(C₁-C₆)烷氧基，如甲氧基、乙氧基、丙氧基、丁氧基、异丙氧基和其类似物，其可以被取代；环烷氧基(C₃-C₇)，如环丙氧基、环丁氧基、环戊氧基、环己氧基、环庚氧基及其类似物，环烷氧基基团可以被取代；芳香基团，如苯基或萘基，芳香基团可以被取代；芳烷基基团，如苯甲基、苯乙基、C₆H₅CH₂CH₂CH₂、萘甲基及其类似物，芳烷基基团可以被取代，以及可取代的芳烷基是这样的基团，如CH₃C₆H₄CH₂，Hal-C₆H₄CH₂，CH₃OC₆H₄CH₂，CH₃OC₆H₄CH₂CH₂及其类似物；芳烷氧基基团，如苄氧基、苯乙氧基、萘甲氧基、苯丙氧基及其类似物，芳烷氧基可以被取代；杂环基团，如氮杂环丙烯基、吡咯烷基、(2-或3-)吗啉基、吡啶基、哌嗪基及其类似物，杂环基团可以被取代；杂芳基基团，如吡啶基、噻吩基、呋喃基、吡咯基、唑基、咪唑基、恶二基、四唑基、苯并吡喃基、苯并呋喃基和其类似物，该杂芳基基团可以被取代；杂环(C₁-C₆)烷基，如吡咯烷基、吡啶烷基、吗啉烷基、硫代吗啉烷基、唑啉基及其类似物，该杂环烷基基团可以被取代；杂环芳香烷基基团，如甲基呋喃、甲基吡啶、甲基唑、乙基唑及其类似物，该杂环芳香烷基基团可以被取代；杂芳氧基、杂芳烷氧基、杂环烷氧基，其中杂芳基、杂

芳烷基、杂环烷基和杂环烷基族前面已经定义，其可被取代；酰基基团，如乙酰基、丙酰基或苯甲酰基，该酰基基团也可以被取代；酰氧基基团，如 CH_3COO ， $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{COO}$ ， $\text{C}_6\text{H}_5\text{COO}$ 及其类似物，其可以被取代；酰氨基基团，如 CH_3CONH ， $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CONH}$ ， CAHRCONH ， $\text{C}_6\text{H}_5\text{CONH}$ 及其类似物，其可以被取代； $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ 的单烷氨基基团，如 CH_3NH ， $\text{C}_2\text{H}_5\text{NH}$ ， $\text{C}_3\text{H}_7\text{NH}$ ， $\text{C}_6\text{H}_{13}\text{NH}$ 及其类似物，其可以被取代； $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ 的双烷氨基基团，如 $\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 、 $\text{CH}_3(\text{C}_2\text{H}_5)\text{N}$ 及其类似物，其可以被取代；芳氨基基团，如 $\text{C}_6\text{H}_5\text{SNH}$ ， $\text{CH}_3(\text{C}_6\text{H}_5)\text{N}$ ， $\text{C}_6\text{H}_4(\text{CH}_3)\text{NH}$ ， $\text{NH-C}_6\text{H}_4\text{-Hal}$ 及其类似物，其可以被取代；芳烷氨基基团，如 $\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2\text{NH}$ ， $\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}$ ， $\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2\text{NCH}_3$ 及其类似物，其可以被取代； $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ 羟烷基可以被取代， $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ 氨基烷可以被取代；单 $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ 烷基氨 $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ 烷，双 $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ 烷基氨 $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ 烷可以被取代，烷氧基烷基团，如甲氧基甲基、乙氧基甲基、甲氧基乙基、乙氧基乙基及其类似物可以被取代；芳氧基烷基，如 $\text{C}_6\text{H}_5\text{OCH}_2$ 、 $\text{C}_6\text{H}_5\text{OCH}_2\text{CH}_2$ 、萘氧乙基及其类似物，其可以被取代； $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ 烷基硫、硫代 $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ 烷基，其可以被取代，烷氧羰基氨基团，如 $\text{C}_2\text{H}_5\text{OCONH}$ ， CH_3OCONH 及其类似物可以被取代；芳氧羰基氨基团，如 $\text{C}_6\text{H}_5\text{OCONH}$ ， $\text{C}_6\text{H}_5\text{OCONCH}_3$ ， $\text{C}_6\text{H}_5\text{OCONC}_2\text{H}_5$ ， $\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}_3\text{OCONH}$ ， $\text{C}_6\text{H}_4(\text{OCH}_3)\text{OCONH}$ 及其类似物可以被取代；芳烷氧羰基氨基团，如 $\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2\text{OCONH}$ ， $\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCONH}$ ， $\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2\text{OCON}(\text{CH}_3)$ ， $\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2\text{OCON}(\text{C}_2\text{H}_5)$ ， $\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}_3\text{CH}_2\text{OCONH}$ ， $\text{C}_6\text{H}_4\text{OCH}_3\text{CH}_2\text{OCONH}$ 及其类似物可以被取代；氨基羰基氨基团； $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ 烷氨基羰基氨基团，双 $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ 烷氨基羰基氨基团； $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ 烷基氨基团， $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ 烷基胍，双 $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ 烷基胍基团，胍

基和羟基氨基团；羧酸或其衍生物，如氨基化合物，象 CONH_2 ，烷基氨基羰基，象 CH_3NCO ， $(\text{CH}_3)_2\text{NCO}$ ， $\text{C}_2\text{H}_5\text{NCO}$ ， $(\text{C}_2\text{H}_5)_2\text{NCO}$ ，芳氨基羰基象苯氨基羰基 (PhNCO)，萘氨基羰基 (NaphthyNCO) 及其类似物，芳烷氨基羰基，如 $\text{Ph-CH}_2\text{NCO}$ ， $\text{Ph-CH}_2\text{CH}_2\text{NCO}$ 和其类似物，杂芳氨基羰基和杂芳烷氨基羰基基团，其中杂芳基团前面已经定义，杂环氨基羰基，其中杂环基团前面已经定义；羧酸衍生物，如酯，其中酯酸体 (ester moieties) 是烷氧羰基基团，如取代或未取代的苯氧羰基和萘氧羰基及其类似物；芳烷氧羰基基团，如苯甲基氧羰基、苯乙基氧羰基、萘甲基氧羰基及其类似物，杂芳氧羰基，杂芳烷氧羰基，其中杂芳基团前面已经定义，杂环氧羰基，其中杂环前面已经定义，且这些羧酸衍生物也可以被取代；磺酸或其衍生物，如 SO_2NH_2 ， SO_2NHCH_3 ， $\text{SO}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$ ， SO_2NHCF_3 ， $\text{SO}_2\text{NCO}(\text{C}_1\text{-C}_6)$ 烷基， SO_2NCO 芳基，其中芳基前面已经定义，并且磺酸盐的衍生物可以被取代；磷酸盐及其衍生物，如 $(\text{OH})_2$ ， $\text{P}(\text{O})(\text{OC}_1\text{-C}_6\text{-烷基})_2$ ， $\text{P}(\text{O})(\text{O-芳基})_2$ 等等。

由两个邻近的基团如 R_1 和 R_2 或 R_2 和 R_3 或 R_3 和 R_4 或 R_5 和 R_6 或 R_6 和 R_7 或 R_7 和 R_8 形成的合适的环的结构和与其相连的碳原子形成一个5元或6元环，其可以进一步选择性的含有一个或多个双键和/或一个或多个杂原子，如氧、氮、硫或硒和双键和杂原子的结合；环的结构可以是可选择的取代苯基、萘基、吡啶基、呋喃基、噻吩基、吡咯基、咪唑基、嘧啶基、吡嗪基和其类似物。由 R_1 和 R_2 或 R_2 和 R_3 或 R_3 和 R_4 或 R_5 和 R_6 或 R_6 和 R_7 或 R_7 和 R_8 与邻近的碳原子形成的环状结构上的合适的取代基与包括氧、羟基、卤素原子如氯、溴和碘，以及硝基、氰

基、氨基、甲酰基、(C₁-C₃)的烷基、(C₁-C₃)烷氧基、硫代烷基、烷基硫代苯或苯甲基基团相连接。

R₁₃ 和 R₁₄ 代表氢、取代或未取代的线性或支链(C₁-C₁₂)烷基, 如甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、戊基、己基、辛基或其类似物; (C₂-C₁₂)的链烷醇, 如乙酰基、丙醇及其类似物; 芳基基团, 如苯基或萘基, 芳基可以被取代; (C₃-C₇)的环烷基, 如环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基和环辛基, 这些基团也可以被取代; 芳烷基也可以被取代, 被取代的芳烷基如 CH₃C₆H₄CH₂, Hal-C₆H₄CH₂, CH₃OC₆H₄CH₂, CH₃OC₆H₄CH₂CH₂ 及其类似物; 含有杂原子如氧、氮、硫或硒的(C₃-C₇)环杂烷基, 可选择含有一个或两个多键, 如双键或三键。此处沿着“氮原子”在 R₁₃ 和 R₁₄ 之间形成的合适的环, 如吡咯、吡咯基、哌啶基、吡啶、1, 2, 3, 4-四氢一吡啶、咪唑基、噁唑基、吡嗪基、哌嗪基、DIAZOLINYLYL 及其类似物; 杂环基团可以被取代; 杂芳基团如吡啶基、咪唑基、四唑基和其类似物, 杂芳基团可以被取代; 杂环 (C₁-C₆) 烷基, 如咯啶烷基、哌啶烷基、吗啉烷基、硫代吗啉烷基、唑啉烷基和其类似物, 杂环 (C₁-C₆) 烷基可以被取代; 杂芳烷基团, 如呋喃甲基、吡啶乙基、唑甲基、唑乙基和其类似物, 杂芳烷基团可以被取代; 杂芳氧基, 杂芳烷氧基, 杂环烷氧基, 其中杂芳基、杂芳烷基、杂环烷基和杂环烷基体 (moieties) 在前面已经定义, 并可以进一步被取代。

当通式 (I) 化合物有一个不对称的碳原子时, 本发明涉及到 D-型、L-型以及二者的混合物。当有很多不对称的碳原子和非对映异

构体时，本发明延伸到每一种立体异构体以及外消旋混合物。具有不对称碳原子的通式 (I) 化合物可以通过常规方法分离外消旋混合物得到，或者任何一种异构体可以通过有规立构或不对称合成得到。不管怎样，从开始就运用一种旋光的化合物是可能的，相应的旋光或者立体异构的化合物可以作为最终化合物而获得。

通式 (1) 化合物如果存在互变现象，本发明涉及到所有的可能的互变异构体及其混合物。

如果通式 (1) 化合物包括立体异构体，本发明涉及到所有的立体异构体。

可以以本发明前述的基础化合物来制备的、适合的药学上可以接受的通式 (1) 化合物的酸加成盐是无毒的酸加成盐，包括包含药学上可以接受的阴离子的盐，比如氯化物、溴化物、碘化物、硝酸盐、硫酸盐、硫酸氢盐、磷酸、磷酸盐、醋酸盐、乳酸盐、柠檬酸盐、柠檬酸、酒石酸盐、酒石酸氢盐、琥珀酸盐、马来酸盐、延胡索酸盐、葡萄糖酸盐、糖酸盐、安息香酸盐、甲磺酸、乙基硒酸、苯磺酸、P-甲磺酸盐、palmate 和草酸盐。

可以以本发明前述的基础化合物来制备的、适合的药学上可以接受的通式 (1) 化合物的碱加成盐是无毒的碱加成盐，包括包含药学上可以接受的阳离子的盐，比如锂、钠、钾、钙和镁，与有机碱形成的盐，比如赖氨酸、精氨酸、胍、二乙醇胺、胆碱、tromethamine 等；铵或者被取代了的铵盐。

本发明所述的药学上可以接受的盐已经特别的说明，但是并不限

于此。

另外，通式 (I) 化合物的药学上可以接受的盐可以通过使用现有技术中的四元中间体将三氨基衍生物转化成相应的四元铵。可能的四元中间体是烷基卤化物，像甲基碘、乙烷溴、丙基氯，包括芳烷烃，像苯甲基氯或 2-苯乙基溴。

除了药学上可以接受的盐以外，其他的盐包括在本发明之内。它们可以作为化合物纯化、其他盐的制备、化合物或者中间体的鉴定和表征鉴定中的中间体。

通式 (I) 化合物的药学上可以接受的盐可以溶化物的形式存在，比如和水、甲醇、乙醇、二甲基酰胺、乙酸乙酯醋酸盐等等。这些溶化物的混合物也可以制备。这些溶化物可以来源于故意的或者偶然的晶体溶解。这些溶化物被包括在本发明之内。

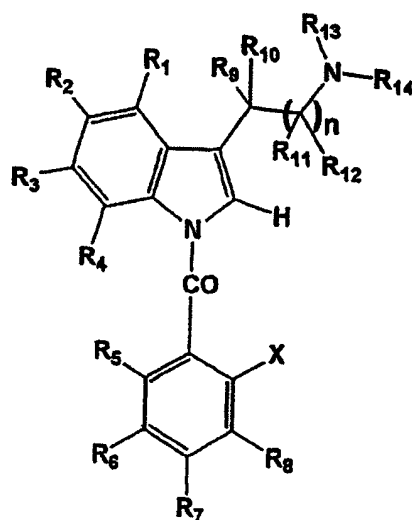
本发明还包括通式 (I) 化合物的药学上可以接受的前药。前药是通过一种或多种酶或者其他体内过程，比母体变劣或者改良的、经过化学修饰的、在作用的位点可能具有生物活性的药。这种前药应该比母体有一个不同的药物动力学方面，使得更容易被粘液上皮细胞吸收，更容易成盐，或者更稳定，和/或提高系统的稳定性（比如提高血浆的半衰期）。典型的化学修饰包括如下：

- 1、可以被酯酶或者脂肪酶劈开的酯或者氨基化合物衍生物；
- 2、可以被特定的或者非特定的蛋白酶识别的缩氨酸；或者
- 3、通过膜选择堆积在作用位点的前药衍生物或者经过改进的前药形式，或者上述 1-3 的任意组合。

H. Bundgard 1985 年出版的《Design of prodrugs》一书详细描述了筛选合适的药物前提衍生物的传统方法。

通式化合物(I)可以通过下述方法制备, 本发明包括上面提到的通式化合物(I)的制备工艺、它们的衍生物、类似物、异构体、立体异构体、同质异像物、它们的药学上可以接受的盐及药学上可以接受的溶化物以及新的中间产物。这里的中间产物及 R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, R₆, R₇, R₈, R₉, R₁₀, R₁₁, R₁₂, R₁₃, R₁₄ 和 "n" 按照前面的定义, 可以应用下述的任何一种方法制备:

第一种方法: 通式(I)化合物可以通过使用 Pd (0) 或 Pd (II) 的衍生物如四环三苯基膦钯 (2-3-O-甲苯膦) 等作为催化剂, 环化中间产物通式(II) 而获得,



(II)

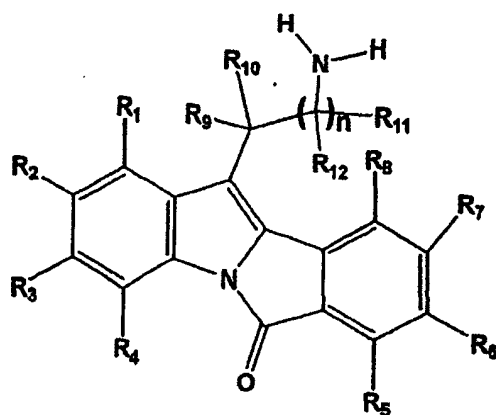
其中 X 是卤素, 如氯、溴、碘, R₁、R₂、R₃、R₄、R₅、R₆、R₇、R₈、R₉、R₁₀、R₁₁、R₁₃、和 R₁₄ 和 "n" 如前定义, 然后如果需要:

- i) 将通式(I)化合物转化成通式(I)的另外一种形式；和/或
- ii) 离去某些保护基团；和/或
- iii) 形成它的药学上可以接受的盐、溶化物、同质异像物、前药。

此环化反应可以通过采用各种钯催化剂来实现。这个反应可能会因为底物象 CH_3COOK 的存在而受到影响。这个反应在象 THF, DMF, DMSO, DMA, DME, 丙酮等溶剂存在的条件下可以完成。溶剂优选二甲基乙酰胺。通过采用惰性气体如 N_2 , Ar 或 He 来维持惰性环境。反应温度根据溶剂的选择从 50°C 到 200°C , 优选 160°C 。反应时间从 1 到 24 小时, 优选 10 到 20 小时。

第二种方法:

通式(I)化合物可以通过下面给出的结构式(III)化合物和适当的烷化剂象 R_{13}X 、 R_{14}X 或 $\text{XR}_{13}\text{R}_{14}\text{X}$, 其中 X 是离去基团如卤素、羟基等, 通过连续的或者单一的步骤来制备:



(III)

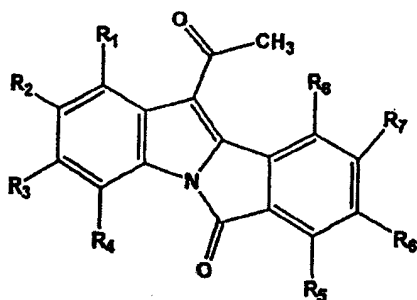
其中 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 、 R_6 、 R_7 、 R_8 、 R_9 、 R_{10} 、 R_{11} 、 R_{12} 和

"n"如前定义。如果期望或者必要的话，进行上述 i)、ii)、iii) 步骤。

这个反应在惰性有机溶剂中进行，如丙酮、THF 或 DMF 等及其混合物。通过采用惰性气体如 N₂, Ar 或 He 来维持惰性环境。这个反应可能会因为底物象 K₂CO₃, Na₂CO₃, TEA 或者它们的混合物的存在而受到影响。反应温度根据溶剂的选择从 20 °C 到 200 °C，优选 30 °C 到 150 °C。反应时间从 1 到 24 小时，优选 2 到 6 小时。

第三种方法：

通式(I)化合物可以通过下面给出的结构式(IV)化合物和甲醛和通式(V)给出的化合物反应来制备：



(IV)

其中，R₁、R₂、R₃、R₄、R₅、R₆、R₇和R₈和"n"如前定义；



(V)

其中 R₁₃和R₁₄如前定义。如果期望或者必要的话，进行上述 i)、ii)、iii) 步骤。

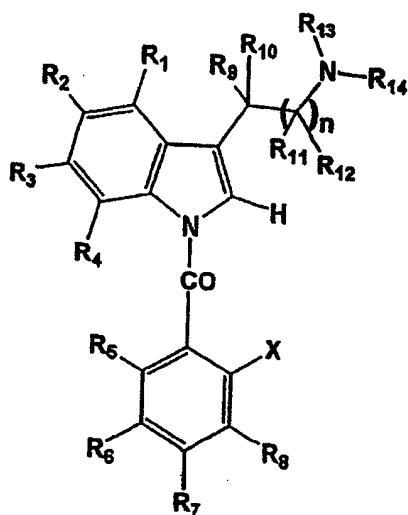
上述反应温度最好 50 °C 到 150 °C，甲醛可以用 40%福尔马

林溶液或者用甲醛聚合体如多聚甲醛或三聚甲醛。当采用甲醛聚合体时，另加 1 摩尔的无机酸如盐酸用以从聚合体中产生自由的乙醛。这个反应最好在惰性有机溶剂中进行，如甲醇、乙醇、3-甲丁醇等及其混合物，优选丙酮或 DMF。通过采用惰性气体如 N₂, Ar 或 He 来维持惰性环境。反应温度根据溶剂的选择从 20 °C 到 150 °C，优选 30 °C 到 100 °C。反应时间从 1 到 24 小时，优选 2 到 6 小时。

第四种方法：

通式(I)化合物可以通过运用已知的方法还原另一种侧链包含-C(=O)基的结构式(I)化合物相应的-C(OH, H) 或-C(H, H) 化合物来制备。如果期望或者必要的话，进行上述 i)、ii)、iii) 步骤。

新产生的通式(II)化合物、它们的其同分异构体及盐在下图中给出：



(II)

其中 X 是卤素，如 Cl, Br 或 I。

R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 、 R_6 、 R_7 、 R_8 、 R_9 、 R_{10} 、 R_{11} 和 R_{12} 可以相同或不同，每个独立代表氢、卤素、氧、硫、全卤烷基、羟基、氨基、硝基、氰基、甲酰、脞基、胍基、取代或者未取代的基，如直链或者支链 (C_1 - C_{12}) 烷基、(C_2 - C_{12}) 的链烯基、(C_2 - C_{12}) 炔基、(C_3 - C_7) 的环烷基、(C_3 - C_7) 的环烯基、双环烷基、双环烯基、(C_1 - C_{12}) 烷氧基、环 (C_3 - C_7) 烷氧基、芳基、芳氧基、芳烷基、芳烷氧基、杂环的、杂芳基、杂环烷基、杂芳烷基、杂芳氧基、杂芳烷氧基、杂环烷氧基、酰基、酰氧基、酰氨基、单烷基氨、二烷基氨、芳氨基、二芳氨基、芳烷基氨、烷氧碳酰、芳氧基羰基、芳烷氧基羰基、杂环烷氧羰基、杂芳氧基羰基、羟烷基、氨基烷基、单烷基氨基烷基、二烷基氨基烷基、烷氧基烷基、芳氧基烷基、芳烷氧基烷基、硫烷基、烷基硫、烷氧羰基氨基、芳氧基羰基氨基、芳烷氧基羰基氨基、氨基羰基氨基、烷基氨基羰基氨基、二烷基氨基羰基氨基、烷基脞、烷基胍、二烷基胍、胍基、羟氨、羧酸及其衍生物、磺酸及其衍生物、磷酸及其衍生物；或者相邻的基团如 R_1 和 R_2 或 R_2 和 R_3 或 R_3 和 R_4 或 R_5 和 R_6 或 R_6 和 R_7 或 R_7 和 R_8 ，与它们连接的碳原子共同形成 5, 6 或 7 元环，环中还可选择的包括一个或多个双键和/或一种或多种杂原子，如氧原子、氮原子、硫原子或硒原子以及双键和杂原子的结合；或 R_9 和 R_{10} 或 R_{11} 和 R_{12} 一起代表连接硫或氧的双键；或 R_9 和 R_{10} 或 R_{11} 和 R_{12} 与它们连接的碳原子形成 3, 4, 5 或 6 元环，环中还可选择包括一个或多个双键和/或一种或多种杂原子，如氧原子、氮原子、硫原子、硒原子，并且还包

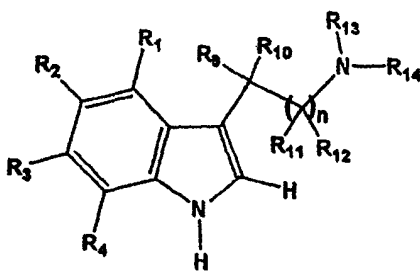
括一个或多个双键与杂原子的结合，如上定义。

R_{13} 和 R_{14} 可以相同也可以不同，分别代表氢原子，取代或者未取代的基团，如直链或者支链的 (C_1-C_{12}) 烷基， (C_2-C_{12}) 的链烯基， (C_2-C_{12}) 炔基， (C_2-C_{12}) 烷醇基， (C_3-C_7) 的环烷基， (C_3-C_7) 环烯基，双环烷基，双环烯烃，芳基，芳烷基，杂芳基，杂环烷基；可选择地 R_{13} 和 R_{14} 与氮原子一起形成 3, 4, 5, 6 或 7 元杂环，其中这个环可以被进一步取代，其可以有一个、两个或者多个双键或者如上定义附加的杂原子，如上定义。

“n” 是从 1-8 的整数，优选 1-4，并且代表直链或者支链碳链。

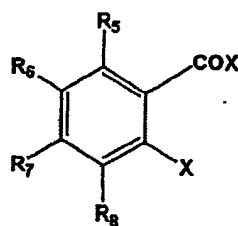
本发明还包括通式(II)化合物代表的新型中间产物的制备过程。

方法 1: 通式(II)化合物可以通过下面给出的结构式(VI)化合物和结构式(VII)化合物反应来制备:



(VI)

其中 $R_1, R_2, R_3, R_4, R_9, R_{10}, R_{11}, R_{12}, R_{13}$ 和 R_{14} 按结构式(I)定义,



(VII)

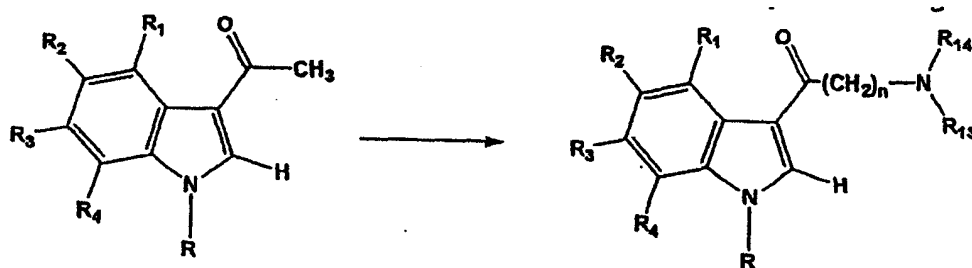
其中 R₅, R₆, R₇ 和 R₈ 按结构式(I)定义, X 是卤素, 优选氯, 溴或碘。

上述反应温度最好在溶剂中进行, 如 THF, DMF, DMSO, DME, 丙酮等, 优选丙酮和 DMF。通过采用惰性气体如 N₂, Ar 或 He 来维持惰性环境。这个反应可能会因为底物象 K₂CO₃, Na₂CO₃, NaH, KH 或者它们的混合物的存在而受到影响。反应温度根据溶剂的选择从 20 °C 到 150 °C, 优选 30 °C 到 100 °C。反应时间从 1 到 24 小时, 优选 2 到 6 小时(参见: Bio Org. Med Chem. 2000.10, 2295-2299)。

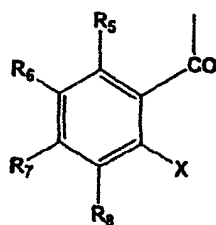
优选的结构式(VI)化合物和结构式(VII)化合物底物不受反应条件影响, 其敏感的基团也没有被合适的基团保护起来。

结构式(VI)化合物市场有售, 也可以通过已知传统的方法制备或修饰, 结构式(VII)化合物市场有售。PCT 专利申请 WO 02/078693 也提供了制备不同吲哚替代物和 β-吲哚基乙胺的方法, 这里的参考文献列出了几种有限的方法。

方法 2: 通式(II)化合物通过如下方法来制备



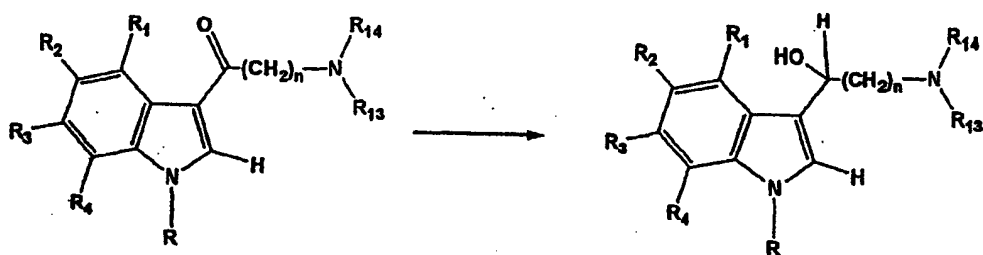
其中, R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_{11} 、 R_{13} 和 R_{14} 和 n ($n=2$) 如结构式(I)定义; R 代表氢或者象如下的基团,



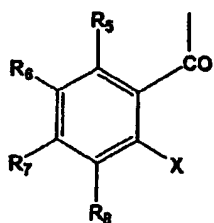
X 是卤素, 如氯, 溴或碘; R_5 、 R_6 、 R_7 和 R_8 如前定义; 反应要在氯化胺和甲醛中进行。

上述反应温度最好 $50\text{ }^\circ\text{C}$ 到 $150\text{ }^\circ\text{C}$, 甲醛可以用 40% 福尔马林溶液或者用甲醛聚合体如多聚甲醛或三聚甲醛。当采用甲醛聚合体时, 另加 1 摩尔的无机酸如盐酸用以从聚合体中产生自由的乙醛。这个反应最好在惰性有机溶剂中进行, 如甲醇、乙醇、3-甲丁醇等及其混合物, 优选丙酮或 DMF。通过采用惰性气体如 N_2 , Ar 或 He 来维持惰性环境。反应温度根据溶剂的选择从 $20\text{ }^\circ\text{C}$ 到 $150\text{ }^\circ\text{C}$, 优选 $30\text{ }^\circ\text{C}$ 到 $100\text{ }^\circ\text{C}$ 。反应时间从 1 到 24 小时, 优选 2 到 6 小时。

方法 3: 通过还原下面给出的通式(II)化合物来制备:

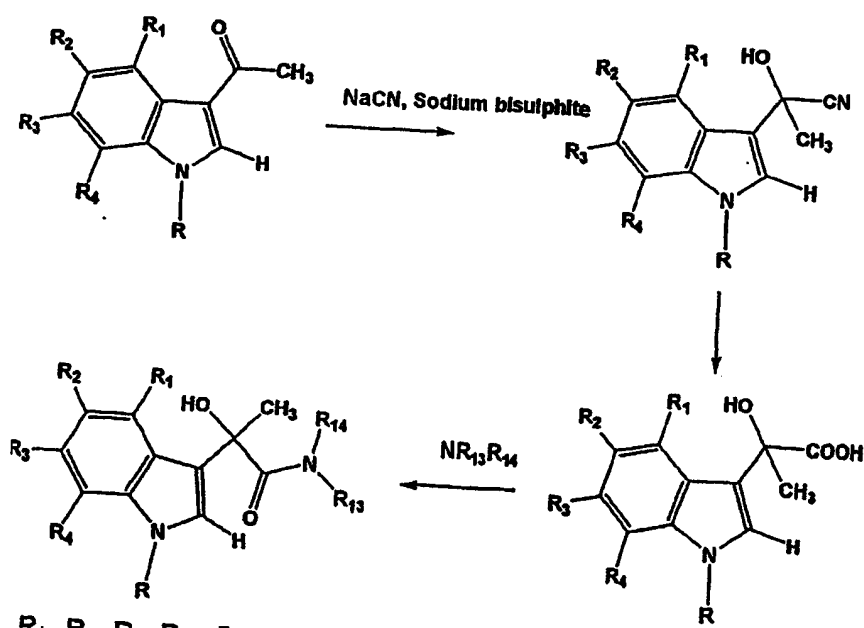


其中 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_{11} 、 R_{13} 和 R_{14} 和 n ($=2$) 按照结构式 (I) 定义； R 代表氢或者象如下的基团，

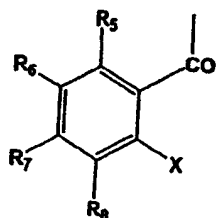


其中 X 是卤素，如氯，溴 或碘； R_5 、 R_6 、 R_7 和 R_8 如前定义；使用催化(如钯/碳)、化学的(如硼氢化钠)或者酶还原等多种已知的方法。

方法 4: 通式(II)化合物可以通过如下方法制备:



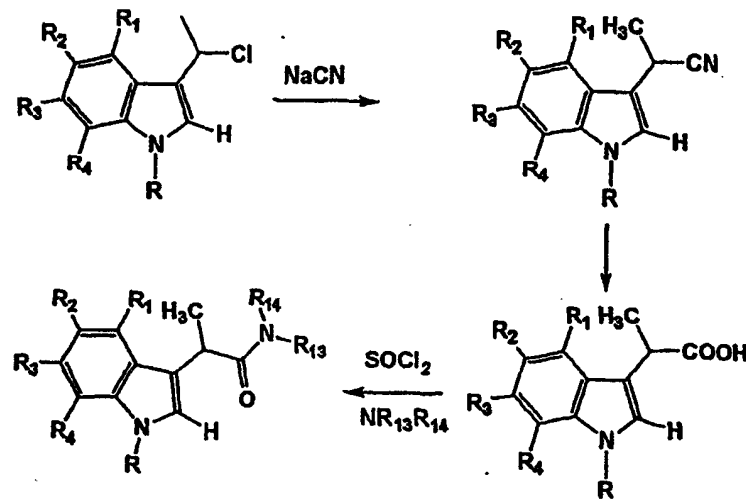
其中 $R_1, R_2, R_3, R_4, R_{11}, R_{13}$ 和 R_{14} 和 n 按照结构式 (I) 定义; R 代表氢或者象如下的基团,



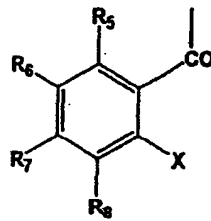
其中 X 是卤素, 如氯, 溴 或碘; R_5, R_6, R_7 和 R_8 如前定义; 第一步是个有名的斯特雷克尔反应, 然后氰基转换成酸, 酸最后再转换成酰胺。

第一步要在适宜浓度的氰化钠水溶液中加入重亚硫酸钠水溶液, 后面的两种转换方法在文献中都有详尽的描述。

方法 5: 通式(II)化合物可以通过下面给出方法来制备:

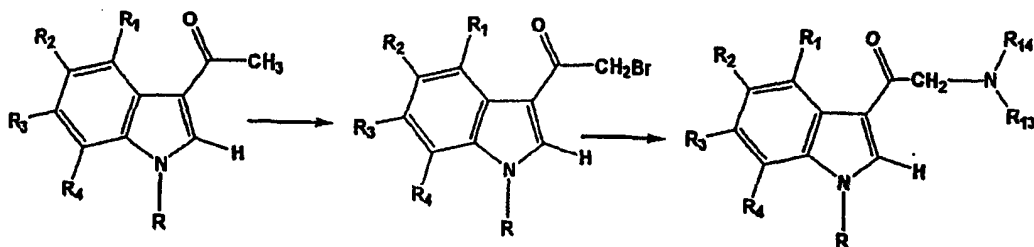


其中 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_{11} 、 R_{13} 和 R_{14} 和 n 如结构式(I)定义; R 代表氢或者如下的基团,



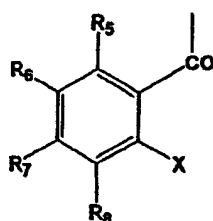
X 是卤素, 如氯, 溴 或碘; R_5 , R_6 , R_7 和 R_8 如前定义。第一步是名的氯基转换为氰基, 而后氰基转换成酸, 酸最后再转换成酰胺。

方法 6: 通式(II)化合物可以通过下面给出方法来制备:



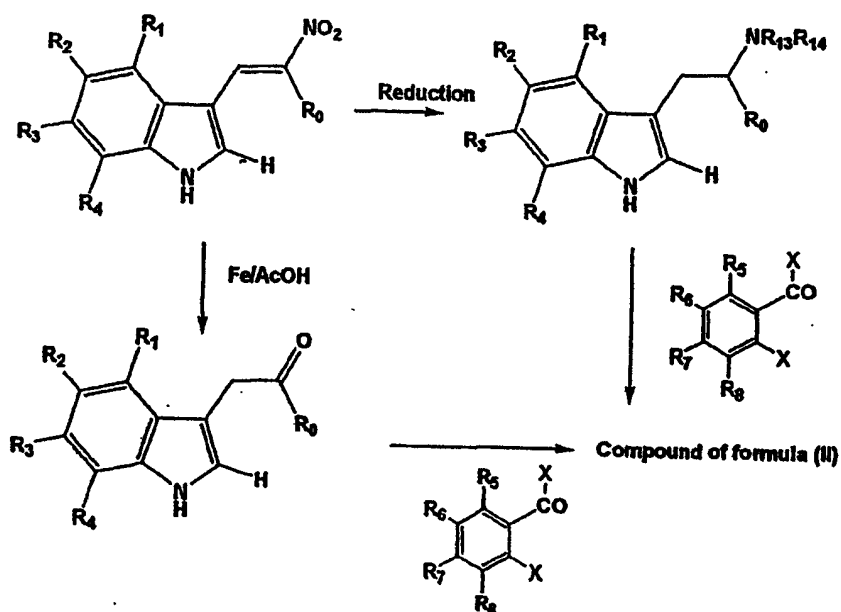
其中 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_{11} 、 R_{13} 和 R_{14} 和 n 如结构式(I)定义；

R 代表氢或者如下的基团，



其中 X 是卤素，如氯，溴 或碘； R_5 、 R_6 、 R_7 和 R_8 如前定义。第一步是在适当的试剂如溴，溴化吡啶溶液中等进行溴化，然后运用已知的方法用胺取代溴。

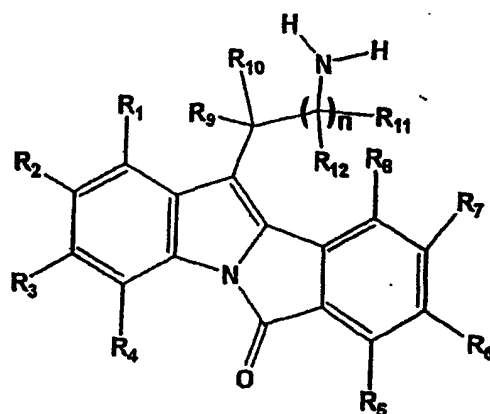
方法 7: 通式(II)化合物可以通过如下方法制备



其中 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_{11} 、 R_{13} 和 R_{14} 和 n ($=2$) 如上定义，

X 是卤素，如氯、溴、碘，R0 代表氢或者烷基。起始物是吲哚化学中著名的中间体，通过氧化反应得到侧链为 $\text{CH}_2\text{-C(=O)}$ -类型的替代物。后述步骤按照方法 3（比如减少碳酰基和氢的结合）和方法 6（比如溴化）就可以得到不同的侧链取代物。

新颖的通式（III）化合物结构如下式



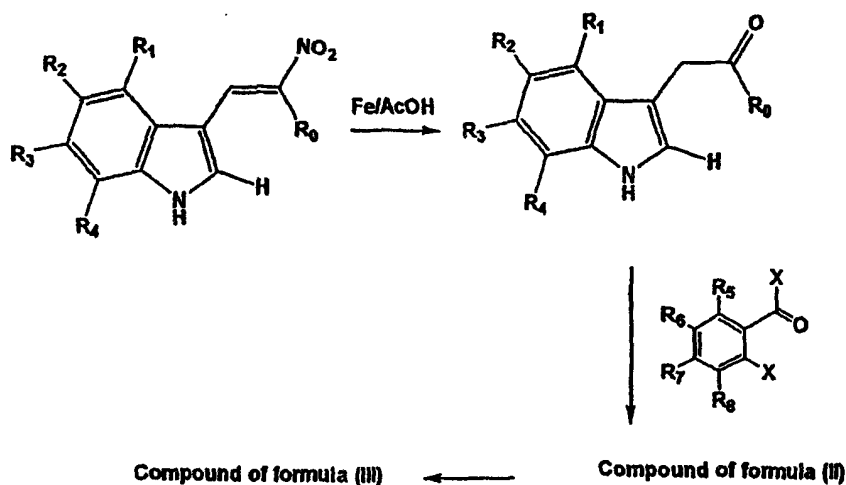
(III)

其中， R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 、 R_6 、 R_7 、 R_8 、 R_9 、 R_{10} 、 R_{11} 和 R_{12} 可以相同或不同，每个独立代表氢、卤素、氧、硫、全卤烷基、羟基、氨基、硝基、氰基、甲酰、脒基、胍基、取代或者未取代的基，如直链或者支链（ $\text{C}_1\text{-C}_{12}$ ）烷基、（ $\text{C}_2\text{-C}_{12}$ ）的链烯基、（ $\text{C}_2\text{-C}_{12}$ ）炔基、（ $\text{C}_3\text{-C}_7$ ）的环烷基、（ $\text{C}_3\text{-C}_7$ ）的环烯基、双环烷基、双环烯基、（ $\text{C}_1\text{-C}_{12}$ ）烷氧基、环（ $\text{C}_3\text{-C}_7$ ）烷氧基、芳基、芳氧基、芳烷基、芳烷氧基、杂环的、杂芳基、杂环烷基、杂芳烷基、杂芳氧基、杂芳烷氧基、杂环烷氧基、酰基、酰氧基、酰氨基、单烷基氨、二烷基氨、芳氨基、二芳氨基、芳烷基氨、烷氧碳酰、芳氧基羰基、芳烷氧基羰基、杂环烷氧羰基、杂芳氧基羰基、羟烷基、氨基烷基、单烷基氨基烷基、二烷基氨基烷基、烷氧基烷基、芳

氧基烷基、芳烷氧基烷基、硫烷基、烷基硫、烷氧羰基氨基、芳氧基羰基氨基、芳烷氧基羰基氨基、氨基羰基氨基、烷基氨基羰基氨基、二烷基氨基羰基氨基、烷基脞、烷基胍、二烷基胍、胍基、羟氨、羧酸及其衍生物、磺酸及其衍生物、磷酸及其衍生物；或者相邻的基团如 R_1 和 R_2 或 R_2 和 R_3 或 R_3 和 R_4 或 R_5 和 R_6 或 R_6 和 R_7 或 R_7 和 R_8 ，与它们连接的碳原子共同形成 5, 6 或 7 元环，环中还可选择的包括一个或多个双键和/或一种或多种杂原子，如氧原子、氮原子、硫原子或硒原子以及双键和杂原子的结合；或 R_9 和 R_{10} 或 R_{11} 和 R_{12} 一起代表连接硫或氧的双键；或 R_9 和 R_{10} 或 R_{11} 和 R_{12} 与它们连接的碳原子形成 3, 4, 5 或 6 元环，环中还可选择包括一个或多个双键和/或一种或多种杂原子，如氧原子、氮原子、硫原子、硒原子，并且还包含一个或多个双键与杂原子的结合，如上定义。。

“n” 是从 1-8 的整数，优选 1-4，并且代表直链或者支链碳链。

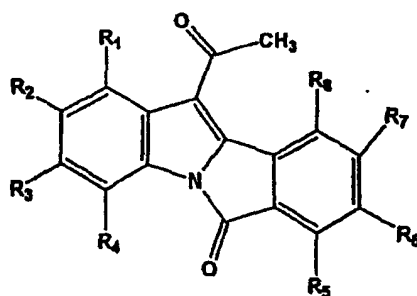
本发明还提供了制备通式 (III) 所代表的新颖的中间体的方法。



被取代的吲哚化合物在三氟乙酸存在的条件下,可以和 1-二甲基氨-2-硝基乙烯产生环烷化反应。这个反应可以通过加入锂铝氢来减少色胺的产生。所以步骤在 J. Med. Chem. , 1993,36, 4069 and J. Med Chem. , 2000,43, 1011-1018 有记载。

在室温下通过甲醛的还原性烷基化作用来甲基化结构式 (II) 化合物来制备结构式 (I) 化合物。

新颖的通式 (I V) 化合物结构式如下,

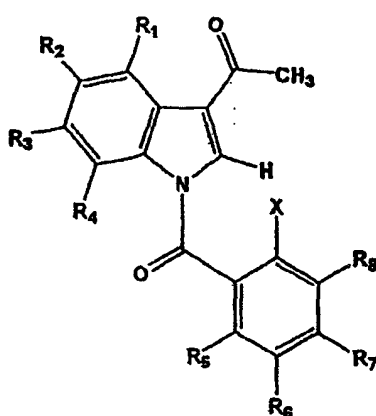


(I V)

其中, R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 、 R_6 、 R_7 、 R_8 、 R_9 、 R_{10} 、 R_{11} 和 R_{12} 可以相同或不同, 每个独立代表氢、卤素、氧、硫、全卤烷基、羟基、氨基、硝基、氰基、甲酰、脞基、胍基、取代或者未取代的基, 如直链或者支链 (C_1 - C_{12}) 烷基、(C_2 - C_{12}) 的链烯基、(C_2 - C_{12}) 炔基、(C_3 - C_7) 的环烷基、(C_3 - C_7) 的环烯基、双环烷基、双环烯基、(C_1 - C_{12}) 烷氧基、环 (C_3 - C_7) 烷氧基、芳基、芳氧基、芳烷基、芳烷氧基、杂环的、杂芳基、杂环烷基、杂芳烷基、杂芳氧基、杂芳烷氧基、杂环烷氧基、酰基、酰氧基、酰氨基、单烷基

氨、二烷基氨、芳氨基、二芳氨基、芳烷基氨、烷氧碳酰、芳氧基羰基、芳烷氧基羰基、杂环烷氧羰基、杂芳氧基羰基、羟烷基、氨基烷基、单烷基氨基烷基、二烷基氨基烷基、烷氧基烷基、芳氧基烷基、芳烷氧基烷基、硫烷基、烷基硫、烷氧羰基氨基、芳氧基羰基氨基、芳烷氧基羰基氨基、氨基羰基氨基、烷基氨基羰基氨基、二烷基氨基羰基氨基、烷基脒、烷基胍、二烷基胍、胍基、羟氨、羧酸及其衍生物、磺酸及其衍生物、磷酸及其衍生物；或者相邻的基团如 R_1 和 R_2 或 R_2 和 R_3 或 R_3 和 R_4 或 R_5 和 R_6 或 R_6 和 R_7 或 R_7 和 R_8 ，与它们连接的碳原子共同形成 5, 6 或 7 元环，环中还可选择的包括一个或多个双键和/或一种或多种杂原子，如氧原子、氮原子、硫原子或硒原子以及双键和杂原子的结合； R_9 和 R_{10} 代表与氧相连的双键。

本发明还提供了制备通过环化通式 (VIII) 化合物制备通式 (IV) 中间体的方法：



(VIII)

其中， R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 、 R_6 、 R_7 和 R_8 如前定义，X 是卤素，如氯、溴，碘，使用 Pd (0) 或 Pd (II) 的衍生物如适当溶剂中的四环

三苯基膦钯（2-3-O-甲苯膦）等作为催化剂。

在以上合成过程中，可能有必要或者期望保护分子中敏感的或者起反应的基团。这些可以通过通常的保护基团的方法，象 Protective Groups in Organic Chemistry, Ed J. F. W. McOmie, Plenum Press, 1973; 和 T. W. Greene & P. G. M. Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, John WILEY & Sons, 1991。例如适当的保护哌嗪的基团包括 BOC, COCCl₃, COCF₃。这些保护基团可以按照标准的程序去除。

保护基团可以按照现有技术方便的后续程序中去除。

本发明化合物可以含有一个或多个不对称中心，因此它们都存在立体异构体。这些立体异构体可以通过下述的一种或多种方法来制备：

i) 采用一种或多种具有旋光活性的试剂，

ii) 在缩合过程中采用具有旋光性的催化剂或者手性的配体和金属催化剂。金属催化剂可以是铑、钌、钨等。手性的配体优选磷化氢。(参见：Principles of Asymmetric synthesis, J. E. Baldwin Ed., Tetrahedron series, 14,311-316)。

iii) 立体异构体的混合物可以采用通常的方法，像用手性的酸、胺、乙醇胺、氨基酸形成非对映异构的盐。然后将得到的非对映异构混合物通过部分结晶、色谱等方法，外加水解绝缘衍生物的步骤，来进行分离。(参见：Jacques et.al., "Enantiomers, Racemates and Resolution", WILEY INTERSCIENCE, 1981)。

iv) 立体异构体的混合物可以通过通常的方法去除，比如微生物

方法、溶解由手性酸和手性碱形成的盐来解析。

可以使用的手性酸是酒石酸、扁桃酸、乳酸、樟脑磺酸、氨基酸等等。可以使用的手性碱是金鸡纳生物碱、二甲马钱子碱、基本的氨基酸像赖氨酸、精氨酸等。

本发明药学上的可以接受的盐可以通过将通式 (I) 化合物和 1-6 个等同的基团反应来制备，像锂、氨、取代的氨、氢化钠、甲氧基钠、乙氧基钠、氢氧化钠、丁醇钾、氢化钙、乙酸钙、氯化钙、氢氧化镁、氯化镁等。溶剂包括水、丙酮、醚、THF、甲醇、乙醇、t-丁醇、二氧杂环乙烷、异丙醇、异丙醚或者它们的混合物。有机基团包括赖氨酸、精氨酸、甲基苄胺、乙醇胺、二乙醇胺, tromethamine, 胆碱, 胍以及它们的衍生物。当需要采用酸加成盐时，可以通过酒石酸、扁桃酸、反丁烯二酸、马来酸、乳酸、水杨酸, 柠檬酸、抗坏血酸、苯磺基酸、p-甲苯磺基酸、羟基萘酸, 甲烷磺基酸、苹果酸、乙酸、安息香酸、琥珀酸、棕榈酸、草酸、盐酸、氢溴酸、硫酸、硝酸等。溶剂包括水、酒精、醚、乙酸乙酯、二氧杂环乙烷、DMF、低级烷酮，像丙酮，或者它们的混合物。

不同的多晶形物可以通过在不同的条件下、不同的结晶方法来制备。不同的条件比如是不同的溶剂或者溶剂混合物，不同的方法比如是在结晶时速冷、慢冷。不同的多晶形物还可以通过在真空或者惰性气体下加热融化，然后慢冷或者速冷。不同的多晶形物可以通过下述的一种或者多种方法进行鉴定，比如微分扫描热量计，粉末 X 射线衍射，IR 光谱，固体探针核磁共振光谱和热显微镜方法。

本发明的另一方面包括一种药剂，包含至少一种通式 (I) 所述化合物、它们的衍生物、类似物、异构体、立体异构体、立体式、多晶形物、它们的药学上可以接受的盐、它们的药学上可以接受的溶化物作为活性成分，以及药学上可以使用的载体、助剂等。

本发明药剂可以使用一种或多种药学上可以接受的常规方法来发挥作用。因此，活性成分可以通过口腔、鼻腔、注射（比如静脉、肌肉、皮下）或者直肠给药，或者通过合适的吸入或喷洒给药。

根据给药方式，病人的年龄、体重、疾病的性质和程度以及类似的因素来确定活性化合物的剂量。因此，这里提及的任何通式 (I) 的有效量的化合物的任何参考是指前述因素。

通过口服的话，可以采用按照常规的药学上可以接受赋形剂制备成药片或胶囊。比如可以采用结合试剂（像预凝胶化的玉米淀粉，聚乙烯吡咯烷酮或者羟基丙基甲基纤维素）；填料（乳糖、微晶纤维素、磷酸盐）；润滑剂（如硬脂酸镁、滑石粉或硅胶）、分解质（像马铃薯淀粉或者淀粉乙醇酸钠）或者保湿剂（月桂硫酸钠）。药片可以按照现有工艺进行包覆。口腔服药的液体可以采用溶液、糖浆、悬浮液或者是使用前为干物质和水或其他合适的媒介。口服的液体可以采用常规的方法加上药学上可以接受的添加剂来制备，比如悬浮剂（山梨醇糖浆、甲基纤维素、可以食用的氢化脂肪）；乳化剂（卵磷脂或者阿拉伯树胶）；疏水剂（杏仁油、油脂或者乙基酒精）和防腐剂（木精，丙烷基羟基苯或者山梨酸）。

通过口腔给药的话，药剂可以采用常规方法制成的药片或锭剂。

本发明活性化合物可以通过注射给药,包括常规的导管插入和灌输。注射药可以以一次注射剂量的单位出现,像安瓿,或者加入了防腐剂的多剂量装。化合物可以是悬浮液或者乳液,或者水溶液,或者包括悬浮剂、稳定剂和/或分散剂。或者活性化合物可以粉末和适当的媒介形式比如无菌水,进行补充。

本发明活性化合物可以通过直肠给药,比如栓剂或者灌肠剂,例如包含通常的栓剂,比如可可油或者甘油酯。

通过鼻腔或者吸入给药,本发明活性成分可以方便的从有压力的容器或喷雾器中以气雾或者使用吸入器或者吹入器以胶囊的形式送入。在使用压力气雾的情况下,合适的推进剂,比如二氯二氟甲烷、三氯氟甲烷,二氯四氟甲烷,二氧化碳或者合适的气体,剂量可以通过电子管来进行记录。压力容器或者喷雾器中的药剂可以是溶液或者悬浮液,当使用胶囊时优选粉末。吸入器或吹入器(比如由凝胶制成)中的胶囊或者药包括本发明化合物的混合物和适合的粉末填料,比如乳糖或淀粉。

不管是口头给药,注射给药,还是鼻腔给药或者口腔给药,对于治疗普通人的上述症状,建议的剂量是每次服药 0.1 到 200 mg,比如每天 1 到 4 次。

对于治疗上述症状(比如偏头痛)的气雾配方,普通成年人的优选气雾剂量优选是 20 μ g 到 1000 μ g 本发明化合物。气雾剂每天总剂量的范围是 20 μ g 到 10 mg 之内。可以每天服药数次,比如 2, 3, 4 或 8 次,比如每次 1, 2, 或 3 剂。

本发明化合物对于多种 5-羟色胺的受体的亲和力通过标准的放射性配体结合实验来进行测量，描述如下。

不同的 5-HT 受体亚类的放射性配体实验：

i) 5HT_{1A} 实验

材料和方法：

受体来源：通过 HEK-293 细胞表达的人体重组细胞

放射配体：[3H]-8-OH-DPAT (221 Ci/mmol)

最终的配体浓度：- [0.5 nM]

参照化合物：8-OH-DPAT

阳性对照：8-OH-DPAT

反应条件：

在室温下，50 mM TRIS-HCL (pH 7.4)加入 10 mM MgSO₄, 0.5 mM EDTA 和 0.1%的抗坏血酸中反应 1 小时。这个反应通过迅速的玻璃纤维滤波器真空过滤来中止。滤波器捕获的放射能经过测量后与基准进行比较，以确定化合物是否与 5HT_{1A} 结合位点产生交互作用。

参考文献：

•Hoyer D., Engel G., et al. Molecular Pharmacology of 5HT₁ and 5-HT₂ Recognition Sites in Rat and Pig Brain Membranes: Radioligand Binding Studies with [3H]-5HT, [3H]-8-OH-DPAT,

[¹²⁵I]-IODOCYANOPINDOLOL, [3H]-MESULERGINE and [3H]-Ketanserin. Eur. J. Pharmacol. 118: 13-23 (1985), 有修改。

• SCHOEFFTER P. and Hoyer D. How Selective is GR 43175? Interactions with Functional 5-HT_{1A}, 5HT_{1B}, 5-HIC, and 5-HT_{1D} Receptors. Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmac. 340: 135-138 (1989)
有修改

ii) 5HT_{1B} 实验

材料和方法:

受体来源: 小鼠横膜

放射配体: [¹²⁵I] IODOCYANOPINDOLOL (2200 Ci/mmol)

最终的配体浓度: - [0.15 nM]

非特异的决定子: 5-羟色胺[10 μM]

参照化合物: 5-羟色胺

阳性对照: 5-羟色胺

反应条件:

在室温下, 50 mM TRIS-HCL (pH 7.4)加入 60 μM 异丙肾上腺素在 37 度下反应 60 分钟。这个反应通过迅速的玻璃纤维滤波器真空过滤来中止。滤波器捕获的放射能经过测量后与与基准进行比较, 以确定化合物是否与 5HT_{1B} 结合位点产生交互作用。

参考文献:

• Hoyer D. , Engel G. , et al. Molecular Pharmacology of 5HT1 and 5-HT2 Recognition Sites in Rat and Pig Brain Membranes: Radioligand Binding Studies with [3H]-5HT, [3H]-8-OH-DPAT, [1251]-LODOCYANOPINDOLOL, [3H]-MESULERGINE and [3H]-Ketanserin. Eur. Jml. Pharmacol.118: 13-23 (1985) , 有修改。

• SCHOEFFTER P. and Hoyer D. How selective is GR 43175? Interactions with Functional 5-HT1A, 5HT1B, 5-HT1C, and 5-HT1 Receptors. Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmac. 340: 135-138 (1989) , 有修改。

iii) 5HT_{1D} 实验

材料和方法:

受体来源: 人体皮质

放射配体: [3H] 5-Carboxamidotryptamine (20-70 Ci/mmol)

最终的配体浓度: - [2.0 nM]

非特异的决定子: 5-Carboxamidotryptamine (5-CT) - [1.0 μM]

参照化合物: 5-Carboxamidotryptamine (5-CT)

阳性对照: 5-Carboxamidotryptamine (5-CT)

反应条件:

50 mM TRIS-HCL (pH 7.7)加入 4 μM 氯化钙, 100nM 8-OH-DPAT, 100 nM MESULERGINE, 10 uM PARGYLINE 和 0.1% 的抗坏血酸 25°C 在 37 度下反应 60 分钟。这个反应通过迅速的玻璃

纤维过滤器真空过滤来中止。过滤器捕获的放射能经过测量后与与基准进行比较，以确定化合物是否与 5HT1D 结合位点产生交互作用。

参考文献:

• Waeber C.,SCHOEFFTER, PALACIOS J. M. AND HOYER D.
MOLECULAR PHARMACOLOGY OF THE 5- HT1D Recognition Sites:
RADIOLIGAND Binding Studies in Human, Pig, and Calf Brain
Membranes. Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol. 337: 595-601
(1988) with modifications.

iv) 5HT1_{2A} 实验

材料和方法:

受体来源: 人体皮质

放射配体: [3H] Ketanserin (60-90 Ci/mmol)

最终的配体浓度: - [2.0 nM]

非特异的决定子: Ketanserin - [3.0 μM]

参照化合物: Ketanserin

阳性对照: Ketanserin

反应条件:

室温下, 50 mM TRIS-HCL (pH 7.5)反应 90 分钟。这个反应通过迅速的玻璃纤维过滤器真空过滤来中止。过滤器捕获的放射能经过测量后与与基准进行比较，以确定化合物是否与 5HT2A 结合位点产生交互作用。

参考文献:

- LEYSEN J. E. , Niemegeers C. J. , Van Nueten J. M. and Laduron P. M. [3H] Ketanserin : A Selective Tritiated Ligand for Serotonin₂ Receptor Binding Sites. Mol. Pharmacol. 21: 301- 314 (1982) , 有修改。
- Martin, G. R. and Humphrey, P. P. A. Classification Review: Receptors for 5-HT: Current Perspectives on Classification and Nomenclature. Neuropharmacol. 33 (3/4): 261- 273 (1994).

v) 5HT_{2C} 实验**材料和方法:**

受体来源: 猪脉络膜

放射配体: [3H] Mesulergine (50-60 Ci/mM)

最终的配体浓度: -[1.0 nM]

非特异的决定子: Serotonin—[100 μM]

参照化合物: Mianserin

阳性对照: Mianserin

反应条件:

50 mM TRIS-HCL(pH 7.7), 4mM 的氯化钙和 0.1%的抗坏血酸室温下反应 60 分钟。这个反应通过迅速的玻璃纤维过滤器真空过滤来中止。过滤器捕获的放射能经过测量后与与基准进行比较, 以确定化合物是否与 5HT_{2C} 结合位点产生交互作用。

参考文献:

• A. Pazos, D. Hoyer, and J. Palacios. The Binding of Serotonergic Ligands to the Porcine Choroid Plexus : Characterization of a New Type of Serotonin Recognition Site. Eur. JRNL. Pharmacol. 106: 539-546 (1985) , 有修改。

• Hoyer, D. , Engel, G , et al. Molecular Pharmacology of 5HT1 and 5-HT2 Recognition Sites in Rat and Pig Brain Membranes: Radioligand Binding Studies with [3H] -5HT, [3H]-8-OH- DPAT, [3 H]-LODOCYANOPINDOLOL, [3H]-MESULERGINE and [3H]-Ketanserin. Eur. JRNL. Pharmacol.118: 13-23 (1985) with modifications.

vi) 5HT₃ 实验

材料和方法:

受体来源: N1E-115 细胞

放射配体: [3 H]-GR 65630 (30-70 Ci/mmol)

最终的配体浓度: - [0.35 nM]

非特异的决定子: MDL-72222-[1.0 μ M]

参照化合物: MDL-72222

阳性对照: MDL-72222

反应条件:

20 mM HEPES(pH 7.4), 150mM 的氯化钠在 25 度反应 60 分钟。

这个反应通过迅速的玻璃纤维过滤器真空过滤来中止。过滤器捕获的

放射能经过测量后与与基准进行比较，以确定化合物是否与 5HT₃ 结合位点产生交互作用。

参考文献:

•Lummis S. C. R., Kilpatrick G. J. Characterization of 5HT₃ Receptors in Intact N1E-115 Neuroblastoma Cells. Eur. Jnl. Pharmacol. 189: 223-227 (1990) , 有修改。

• Hoyer D. and Neijt H. C. Identification of Serotonin 5-HT₃ Recognition Sites in Membranes of N1E-115 NEUROBLASTOMA CELLS by Radioligand Binding. Mol. Pharmacol. 33: 303 (1988).

• TYERS M. B. 5-HT₃ Receptors and the Therapeutic Potential of 5HT₃ Receptor Antagonists. Therapie. 46: 431-435 (1991).

vii) 5HT₄ 实验

材料和方法:

受体来源: 豚鼠条纹膜

放射配体: [3H] GR-113808 (30-70 Ci/mmol)

最终的配体浓度: - [0.2 nM]

非特异的决定子: Serotonin (5-HT) - [30 μM]

参照化合物: Serotonin (5-HT)

阳性对照: Serotonin (5-HT)

反应条件:

50 mM HEPES(pH 7.4)在 37 度反应 60 分钟。这个反应通过

迅速的玻璃纤维滤波器真空过滤来中止。滤波器捕获的放射能经过测量后与与基准进行比较，以确定化合物是否与 5HT4 结合位点产生交互作用。

参考文献：

• GROSSMAN KILPATRICK, C. , et al. Development of a Radioligand Binding ASSAY FOR 5HT4 Receptors in Guinea Pig and Rat Brain. Brit. J Pharmco. 109: 618-624 (1993).

vii) 5HT5A 实验

材料和方法：

受体来源：在 HEK293 细胞表达的人体重组细胞

放射配体： $[^3\text{H}]$ LSD (60-87 Ci/mmol)

最终的配体浓度：- [1.0 nM]

非特异的决定子：Methiothepin mesylate—[1.0 μM]

参照化合物：Methiothepin mesylate

阳性对照：Methiothepin mesylate

反应条件：

50 mM TRIS-HCL(pH 7.4)中加入 10nM 的硫酸镁和 0.5mM 的 EDTA 在在 37 度反应 60 分钟。这个反应通过迅速的玻璃纤维滤波器真空过滤来中止。滤波器捕获的放射能经过测量后与与基准进行比较，以确定化合物是否与 5HT5A 结合位点产生交互作用。

参考文献：

- Ree S. ,et al. FEBS Letters, 355: 242-246 (1994) with modifications

ix) 5HT₆ 实验

材料和方法:

受体来源: HEK293 细胞表达的人体重组细胞

放射配体: [3H] LSD (60-80 Ci/mmol)

最终的配体浓度: - [1.5 nM]

非特异的决定子: Methiothepin mesylate—[0.1 μM]

参照化合物: Methiothepin mesylate

阳性对照: Methiothepin mesylate

反应条件:

50 mM TRIS-HCL(pH 7.4), 10nM 的氯化镁和 0.5mM 的 EDTA 在在 37 度反应 60 分钟。这个反应通过迅速的玻璃纤维滤波器真空过滤来中止。滤波器捕获的放射能经过测量后与与基准进行比较, 以确定化合物是否与 5HT₆ 结合位点产生交互作用。

参考文献:

- Monsma F. J. Jr , et AL., Molecular Cloning and Expression of Novel Serotonin Receptor with High Affinity for Tricyclic Psychotropic Drugs. Mol. Pharmacol. (43): 320-327 (1993).

x) 5-HT₇ 实验

材料和方法:

受体来源: CHO 细胞表达的人体重组细胞

放射配体: [³H] LSD (60-80 Ci/mmol)

最终的配体浓度: -[2.5 nM]

非特异的决定子: 5-Carboxamidotryptamine(5-CT) - [0.1 μM]

参照化合物: 5-Carboxamidotryptamine

阳性对照: 5-Carboxamidotryptamine

反应条件:

50 mM TRIS-HCL(pH 7.4), 10nM 的氯化镁和 0.5mM 的 EDTA 在 37 度反应 60 分钟。这个反应通过迅速的玻璃纤维滤波器真空过滤来中止。滤波器捕获的放射能经过测量后与基准进行比较, 以确定化合物是否与 5HT7 结合位点产生交互作用。

参考文献:

• Y. Shen, E. Monsma, M. Metcalf, P. Jose, M Hamblin, D. Sibley, Molecular Cloning and Expression of a 5-hydroxytryptamine₇ Serotonin Receptor Subtype. J. BIOL. Chem. 268: 18200-18204.

下面对通式 (1) 化合物不同的取代物的制备工艺进行举例说明。这些描述仅仅是提供实例而已, 因此不能用来限制本发明的范围。

商业上使用没有经过进一步纯化的试剂。室温控制在 25—30°C。熔点是不正确的。IR 光谱使用固态的 KBr。除非特别指出, 所有的

质谱都采用 ESI 条件。H 核磁共振光谱在 300 MHz 由 Bruker 装置记录。含重氢的氯仿(99.8 % D)用作溶剂。TMS 用作内在的参考标准。化学位移值每百万单位报告一次。核磁共振信号的多样性中采用下列缩写：s=单一，bs=宽单一，d=双，t=三重，q=四重，qui=五重，h=七重，dd=重双，dt=重三，TT=三三，m=多重。核磁共振质量通过背景最高峰进行修正。在室温下使用钠 D(589 nm)测量特定的旋转。色谱指使用 60—120 目的硅凝胶柱色谱，在氮压（闪色谱）下进行。

描述 1: N,N-二甲基-1-(2'-溴苯并)色胺 (D1)

氢化钾悬浮液 (15.0mM, 2.0g (30%的悬浮液在矿物油中)，使用前用 THF 冲洗)，在 30mlTHF 中混匀、冷却至 10°C。冷却过程中缓慢，超过 15 分钟，加入二甲基色胺 (15.0mM)，温度保持在 10°C 以下。然后，在氮气中加入 2-氯化溴苯的 THF 溶液 (15mMol, 在 10mlTHF 中)，保持反应温度在 10°C 以下 (放热反应)。反应混合物再保持在 20—25°C 2—4 小时。反应完成以后 (TLC)，将多余的 THF 蒸馏完毕，浓缩液用冰水稀释后用乙酸乙酯萃取。乙酸乙酯萃取液用水冲洗，用硫酸钠干燥，50°C 以下减压蒸干。

残渣用 30%的甲醇乙酸乙酯溶液作流动相，通过硅胶柱层析纯化，获得中间体 N,N-二甲基-1-(2'-溴苯并)色胺，通过 IR, NMR 和质谱进行鉴定。

描述 2—21 (D2-21)

通过描述 1 描述的程序，不同种类的吲哚中间体与 2-取代的氯化溴苯并物进行反应。这些化合物可以通过 IR, NMR 和质谱进行鉴

定。这些化合物列表如下：

表-1 描述

描述	Mass ion (M+H) ⁺
D1 2-[1-(2-溴苯并)吡啶 3-基]乙基-N, N-二甲基胺	371
D2 2-[1-(2-溴苯并)-5-溴吡啶 3-基]乙基-N, N-二甲基胺	449
D3 2-[1-(2-溴苯并)-5-氯吡啶 3-基]乙基-N, N-二甲基胺	405
D4 2-[1-(2-溴苯并)-5-氟吡啶 3-基]乙基-N, N-二甲基胺	389
D5 2-[1-(2-溴苯并)-5-甲基吡啶 3-基]乙基-N, N-二甲基胺	385
D6 2-[1-(2-溴苯并)-5-甲氧基吡啶 3-基]乙基-N, N-二甲基胺	401
D7 2-[1-(2-溴苯并)-7-乙基吡啶 3-基]乙基-N, N-二甲基胺	399
D8 2-[1-(2-溴苯并)-7-氯吡啶 3-基]乙基-N, N-二甲基胺	405
D9 2-[1-(2-溴苯并)-7-甲氧基吡啶 3-基]乙基-N, N-二甲基胺	401
D10 2-[1-(2-溴苯并)-7-三氟甲基吡啶 3-基]乙基	439

- N,N-二甲基胺
- D11 2-[1-(2-溴苯并)-5,7-二氯吡啶 3-基]乙基-N,N- 439
二甲基胺
- D12 2-[1-(2-溴苯并磺酰)-6,7-二氯吡啶 3-基]乙基 439
-N,N-二甲基胺
- D13 2-[1-(2-溴苯并)-5,7-二氟吡啶 3-基]乙基-N,N- 407
二甲基胺
- D14 2-[1-(2-溴苯并)-5,7-二甲基吡啶 3-基]乙基 399
-N,N-二甲基胺
- D15 2-[1-(2-溴苯并)-6,7-二甲基吡啶 3-基]乙基 399
-N,N-二甲基胺
- D16 2-[1-(2-溴苯并)-4-氯-7-甲基吡啶 3-基]乙基 419
-N,N-二甲基胺
- D17 2-[1-(2-溴苯并)-6-氯-7-甲基吡啶 3-基]乙基 419
-N,N-二甲基胺
- D18 2-[1-(2-溴苯并)-4,5,7-三氯吡啶 3-基]乙基-N,N- 473
二甲基胺
- D19 2-[1-(2-溴苯并)吡啶 3-基]-1-羟乙基-N,N-二甲 387
基胺
- D20 1-(2-溴苯并)-5-溴-3-(2-(吗啉-1-基)乙 491
基)-1-氢-吡啶
- D21 1-(2-溴苯并)-(2-(4-甲基-哌嗪-1-基)乙基) 504

吡啶

实施例 1: 11-(2-N,N-二甲基氨基乙基)异吡啶[2,1-a] 吡啶-6-酮

1-(2'-溴苯基)-N,N-二甲基胺(0.286 M)、二甲替乙酰胺(40 mL)、乙酸钾(0.286 M, 0.281g)、二氯双(三-O-甲基磷)钼(0.0143 M, 0.0126g)一起加入到一个有三个缩圈的圆底烧瓶。反应混合物置入氮气中, 均匀加热到 160°C, 保持 16 小时。反应完成后 (TLC), 减压蒸干多余的二甲替乙酰胺。

用 20% 的甲醇乙酸乙酯溶液作洗提液, 将获得的残渣通过硅胶柱层析纯化, 获得所述的化合物, 通过 IR, NMR 和质谱进行鉴定。期望最终得到的通式 (1) 化合物可以通过制备它们的酸加成盐进一步纯化。IR 光谱 (cm⁻¹): 2939, 2779, 1721, 1446; Mass (m/z): 291 (M+H)⁺; ¹H-NMR (δppm): 2.38 (6H, s), 2.57-2.69 (2H, m), 3.00-3.10 (2H, m), 7.12-7.90 (8H, m)。

实施例 2: 11-[(2-N,N-二甲基氨基)乙基]-2-氟异吡啶[2,1-a]吡啶-6-酮

基本上按照实施例 1 描述的通用的程序, 同时做一些不重要的调整, 制备上述衍生物。熔点温度(°C): 112-117; IR 光谱(CM⁻¹): 2940, 2780, 1730, 1466, 1446; Mass (m/z): 309 (M+H)⁺; ¹H-NMR (δppm): 2.36 (6H, s), 2.57-2.65 (2H, m), 2.95-3.00 (2H, m), 6.93-7.81 (7H, m)。

实施例 3: 11-[(2-N,N-二甲基氨基)乙基]-2-氟异吡啶[2,1-a]吡啶-6-酮

氢氯酸盐

实施例 2 (199g) 溶解于 30mL 醚中。上清液中加入异丙醇盐酸 (10mL)。立刻分离白色沉淀，过滤，用醚冲洗，干燥。熔点范围 (°C):>250(dec)。

实施例 4: 11-[(2-N,N-二甲基氨基)乙基]-2-氟异吲哚[2,1-a]吲哚-6-酮马来酸盐

实施例 2(205g)溶解于 30mL 醚中。上清液中加入马来酸(82mg, 溶解于 30mL 醚+5mL 甲醇)。立刻分离白色沉淀，过滤，用醚冲洗，干燥。熔点范围(°C):180—182(dec)。

实施例 5: 11-[(2-N,N-二甲基氨基)乙基]-2-氟异吲哚[2,1-a]吲哚-6-酮 D,L 马来酸盐

实施例 2 (208g) 溶解于 30mL 醚中。上清液中加入 D,L-苹果酸 (106mg, 溶解于 30mL 醚+5mL 甲醇)。立刻分离白色沉淀，过滤，用醚冲洗，干燥。熔点范围(°C):170—173(dec)。

实施例 6: 11-[(2-N,N-二甲基氨基)乙基]-2-氟异吲哚[2,1-a]吲哚-6-酮 草酸盐

实施例 2 (203) 溶解于 30mL 醚中。上清液中加入草酸 (94mg, 溶解于 30mL 醚+5mL 甲醇)。立刻分离白色沉淀，过滤，用醚冲洗，干燥。熔点范围(°C):244—246(dec)。

实施例 7: 11-[(2-N,N-二甲基氨基)乙基]-2-氟异吲哚[2,1-a]吲哚-6-酮
柠檬酸盐

实施例 2(201g)溶解于 30mL 醚中。上清液中加入柠檬酸(134mg, 溶解于 30mL 醚+5mL 甲醇)。立刻分离白色沉淀, 过滤, 用醚冲洗, 干燥。熔点范围(°C):178—180(dec)。

实施例 8: 2-溴-11-[(2-N,N-二甲基氨基)乙基]异吲哚[2,1-a]吲哚-6-酮

基本上按照实施例 1 描述的通用的程序, 同时做一些不重要的调整, 制备上述衍生物。熔点温度(°C) :118—121; IR 光谱(CM-1) : (CM-1) : 2942,2759, 1718,1444, 882,761 ; Mass (M/Z) : 369 (M+H) +, 371 (M+3) + ; H-NMR (6 ppm): 2.36 (6H, s), 2.57-2. 65 (2H, m), 2.95-3. 00 (2H, m), 7.29-7. 77 (7H, m)。

实施例 9: 2-氯-11-[(2-N,N-二甲基氨基)乙基]异吲哚[2,1-a]吲哚-6-酮

基本上按照实施例 1 描述的通用的程序, 同时做一些不重要的调整, 制备上述衍生物。IR 光谱 (CM-1) : 2925,2765, 1723, 1446,1381, 758,700 ; Mass (m/z): 325 (M+H) + ; ¹H-NMR (δ ppm): 2.32 (6H, s), 2.54-2. 62 (2H, m), 2.76-2. 84 (2H, m), 7.27-7. 73 (7H, m)。

实施例 10: 4-氯-11-[(2-N,N-二甲基氨基)乙基]异吲哚[2,1-a]吲哚-6-

酮

基本上按照实施例 1 描述的通用的程序, 同时做一些不重要的调整, 制备上述衍生物。IR 光谱(CM-1): 2942,2779, 1746, 1417,1343, 782,700 ; Mass (m/z) : 325 (M+H) + ;¹H-NMR (60 PPM) : 2.90 (6H, s), 3.27- 3.31 (2H, m), 3.52-3.57 (2H, m), 7.07-8.09 (7H, m).

实施例 11: 11-[(2-N,N-二甲基氨基)乙基]-2-甲基异吲哚[2,1-a]吲哚-6-酮

基本上按照实施例 1 描述的通用的程序, 同时做一些不重要的调整, 制备上述衍生物。熔点温度(°C) : 116-128; IR 光谱(cm-1): : 2941,2761, 1714,1611, 1468; Mass (M/Z) : 305 (M+H) + ; ¹H-NMR (δ PPM) : 2.39 (6H, s), 2.42 (3H, s), 2.57-2.76 (2H, m), 2.99-3.07 (2H, m), 7.07-7.67 (7H, m).

实施例 12: 11-[(2-N,N-二甲基氨基)乙基]-2-甲氧基异吲哚[2,1-a]吲哚-6-酮

基本上按照实施例 1 描述的通用的程序, 同时做一些不重要的调整, 制备上述衍生物。IR 光谱(cm-1) : 2941,2773, 1466, 1371,1237 ; Mass (m/z): 321 (M+H)+;¹H-NMR (δppm): 2.39 (6H, s), 2.60-2.68 (2H, m), 2.98-3.06 (2H, m), 3.85 (3H, s), 6.84-7.66 (7H, m).

实施例 13: 11-[(2-N,N-二甲基氨基)乙基]-4-甲氧基异吲哚[2,1-a]吲哚-6-酮

基本上按照实施例 1 描述的通用的程序, 同时做一些不重要的调整, 制备上述衍生物。IR 光谱 (CM-1): 2941, 2773, 1728, 1466, 1230 ;
Mass (m/z): 321 (M+H)+.

实施例 14: 11-[(2-N,N-二甲基胺)乙基]-4-三氟甲基异吲哚[2,1-a]吲哚-6-酮

基本上按照实施例 1 描述的通用的程序, 同时做一些不重要的调整, 制备上述衍生物。Mass (m/z): 359 (M+H) + 。

实施例 15: 11-[(2-N,N-二甲基胺)乙基]-4-乙基异吲哚[2,1-a]吲哚-6-酮

基本上按照实施例 1 描述的通用的程序, 同时做一些不重要的调整, 制备上述衍生物。质谱(m/z): 319 (M+H) +;

实施例 16: 11-[(2-N,N-二甲基胺)乙基]-2,4-二氟异吲哚[2,1-a]吲哚-6-酮

基本上按照实施例 1 描述的通用的程序, 同时做一些不重要的调整, 制备上述衍生物。质谱(m/z): 327 (M+H) +。

实施例 17: 2,4-二氯-11-[(2-N,N-二甲基胺)乙基]异吲哚[2,1-a]吲哚-6-酮

基本上按照实施例 1 描述的通用的程序, 同时做一些不重要的调整, 制备上述衍生物。质谱(m/z): 359 (M+H) +;

实施例 18: 3,4-二氯-11-[(2-N,N-二甲基胺)乙基]异吲哚[2,1-a]吲哚-6-酮

基本上按照实施例 1 描述的通用的程序, 同时做一些不重要的调整, 制备上述衍生物。质谱(m/z): 359(M+H) +;

实施例 19: 1,2,4-三氯-11-[(2-N,N-二甲基胺)乙基]异吲哚[2,1-a]吲哚-6-酮

基本上按照实施例 1 描述的通用的程序, 同时做一些不重要的调整, 制备上述衍生物。质谱(m/z): 393 (M+H) +;

实施例 20: 11-[(2-N,N-二甲基胺)乙基]-2,4-二甲基异吲哚[2,1-a]吲哚-6-酮

基本上按照实施例 1 描述的通用的程序, 同时做一些不重要的调整, 制备上述衍生物。熔点范围: (°C):100-102 ; IR 光谱 (CM-1) : 2942,2758, 1721,1449, 1242; Mass (m/z): 319 (M+H) + ;¹H-NMR (δ ppm): 2.36 (3H, s), 2.38 (6H, s), 2.61-2.65 (2H, m), 2.84 (3H, m), 2.97-3.00 (2H, s), 6.87-7.75 (6H, m)。

实施例 21: 11-[(2-N,N-二甲基胺)乙基]-3,4-二甲基异吲哚[2,1-a]吲哚-6-酮

基本上按照实施例 1 描述的通用的程序, 同时做一些不重要的调

整，制备上述衍生物。熔点范围(°C)：119—121；IR 光谱 (CM-1)：2941,2762, 1719,1305；Mass (M/Z)：319 (M+H) +；¹H-NMR (8 ppm)：2.35 (3H, s), 2.38-2.40 (6H, s), 2.61-2.65 (2H, m), 2.86 (3H, m), 2.98-3.06 (2H, s), 6.98-7.76 (6H, m)。

实施例 22：1-氯-11-[(2-N,N-二甲基胺)乙基]-4-甲基异吲哚[2,1-a]吲哚-6-酮

基本上按照实施例 1 描述的通用的程序，同时做一些不重要的调整，制备上述衍生物。质谱(m/z)：339 (M+H) +；

实施例 23：3-氯-11-[(2-N,N-二甲基胺)乙基]-4-甲基异吲哚[2,1-a]吲哚-6-酮

基本上按照实施例 1 描述的通用的程序，同时做一些不重要的调整，制备上述衍生物。质谱(m/z)：339 (M+H) +；

实施例 24：11-[(2-N,N-二甲基胺)丙基]-4-甲基异吲哚[2,1-a]吲哚-6-酮

基本上按照实施例 1 描述的通用的程序，同时做一些不重要的调整，制备上述衍生物。质谱(m/z)：305 (M+H)+；

实施例 25：2-溴-11-[(2-吗啉-基)乙基]异吲哚[2,1-a]吲哚-6-酮

基本上按照实施例 1 描述的通用的程序，同时做一些不重要的调整，制备上述衍生物。熔点范围：(°C)：148—151；IR 光谱 (CM-1

1) : 2956,2806, 1733,1438, 1360; Mass (m/z): 411 (M+H) + ;¹H-NMR (δ ppm): 2.56-2.63 (4H, t), 2.63-2.71 (2H, m), 2.98-3.06 (2H, m), 3.74-3.78 (4H, t), 7.31-7.79 (7H, m).

实施例 26: 2-溴-11-[2-(4-甲基哌嗪-基)乙基]异吲哚[2,1-a]吲哚-6-酮

基本上按照实施例 1 描述的通用的程序, 同时做一些不重要的调整, 制备上述衍生物。熔点范围: ($^{\circ}\text{C}$): 146-150; IR 光谱(CM^{-1}): 2940,2790, 1725,1440, 1357, 801, 703; Mass (m/z): 424 (M+H) + ;¹H-NMR (δ ppm): 2.28-2.32 (3H,t), 2.52-2.75 (10H, m), 2.98-3.05 (2H, m), 7.30-7.78 (7H, m).