

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl<sup>7</sup>

C07D263/48

A61K 31/42 A61P 25/16

A61P 25/18 A61P 25/28

A61P 25/24

# [12] 发明专利申请公开说明书

[21] 申请号 99814728.1

[43] 公开日 2002 年 1 月 16 日

[11] 公开号 CN 1331684A

[22] 申请日 1999.12.1 [21] 申请号 99814728.1

[30] 优先权

[32] 1998.12.18 [33] DE [31] 19858593.4

[86] 国际申请 PCT/EP99/09335 1999.12.1

[87] 国际公布 WO00/37452 德 2000.6.29

[85] 进入国家阶段日期 2001.6.18

[71] 申请人 默克专利股份公司

地址 德国达姆施塔特

[72] 发明人 H·格雷纳 G·巴托斯茨克

H·贝特谢尔 G·巴尼克尔

B·塞扎纳

[74] 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司

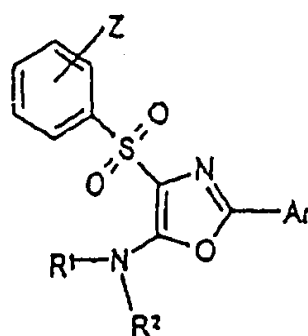
代理人 周慧敏

权利要求书 2 页 说明书 14 页 附图页数 0 页

[54] 发明名称 作为治疗活性化合物的磺酰基噁唑胺

[57] 摘要

本发明涉及式(I)磺酰基噁唑胺或其生理上可接受的盐或溶剂化物,其中 R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> 每一个相互独立为 H、A、-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-Ar 或具有 2 到 6 个 C 原子的链烯基, R<sup>1</sup> 和 R<sup>2</sup> 也一起为具有 1 到 2 个 N、O 和/或 S 原子的单核饱和杂环, Z 为 H、A、CF<sub>3</sub>、NO<sub>2</sub>、卤素、OH、OA、NH<sub>2</sub>。NHA 或 NA<sub>2</sub>, A 为具有 1 到 6 个 C 原子的烷基, Ar 为被 Z 取代的或 Z 二-取代的苯基, 卤素为 F、Cl、Br 或 I, n 为 1 或 2。所说的磺酰基噁唑胺可用作治疗活性化合物。本发明也涉及磺酰基噁唑胺作为治疗活性化合物的用途和/或生产抗中枢神经系统疾病的药物制剂的用途。本发明进一步涉及药物制剂及其制备方法。

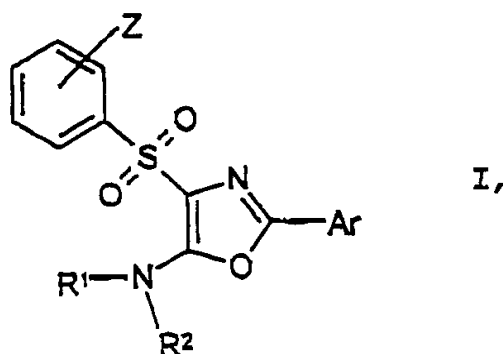


(I)

ISSN 1008-4274

## 权 利 要 求 书

1. 作为治疗活性化合物的式 I 化合物或其生理上可接受的盐或溶剂化物



5 其中

$R^1, R^2$  每一个相互独立为 H、A、 $-(CH_2)_n-Ar$  或具有 2 到 6 个 C 原子的链烯基,

$R^1$  和  $R^2$  也一起为具有 1 或 2 个 N、O 和/或 S 原子的单核饱和杂环,

Z 为 H、A、 $CF_3$ 、 $NO_2$ 、卤素、OH、OA、 $NH_2$ 、NHA 或  $NA_2$ ,

10 A 为具有 1 到 6 个 C 原子的烷基,

Ar 为被 Z 单或双取代的苯基,

卤素为 F、Cl、Br 或 I,

n 为 1 或 2.

2. 式 I 化合物作为治疗活性化合物的用途.

15 3. 根据权利要求 2 的用途, 其特征在于采用式 I 化合物或其生理上可接受的盐或溶剂化物作为中枢神经系统疾病的治疗活性化合物.

4. 根据权利要求 2 和 3 的用途, 其特征在于采用以下化合物或其生理上可接受的一种盐或溶剂化物作为抗中枢神经系统疾病的治疗活性化合物:

20 a) 二甲基-[2-苯基-4-(甲苯-4-磺酰基)咪唑-5-基]-胺;

b) [2-(2,4-二氯苯基)-4-(甲苯-4-磺酰基)咪唑-5-基]二甲胺;

c) 苄基-[4-(4-氯苯磺酰基)-2-(2-氯苯基)咪唑-5-基]胺;

- d) (4-苯磺酰基-2-邻-甲苯基噁唑-5-基)甲胺;
- e) 苄基-[2-(2,4-二氯苯基)-4-(甲苯-4-磺酰基)噁唑-5-基]胺;
- f) [4-苯磺酰基-2-(2,4-二氯苯基)噁唑-5-基]苄胺;
- g) [4-苯磺酰基-2-(2,4-二氯苯基)噁唑-5-基]二甲胺。

5            5. 通式 I 化合物在生产控制中枢神经系统疾病的药物制剂中的用途。

6. 根据权利要求 5 的式 I 化合物在生产治疗以下疾病的药物制剂中的用途, 所述疾病包括精神病、精神分裂症、燥狂抑郁症、抑郁症、神经病学疾病、记忆障碍、帕金森氏综合征、肌萎缩性侧索硬化、早  
10 老年性痴呆、亨廷顿氏舞蹈病、食欲过盛、神经性食欲缺乏或其它饮食性疾病、强迫行为或月经前综合征。

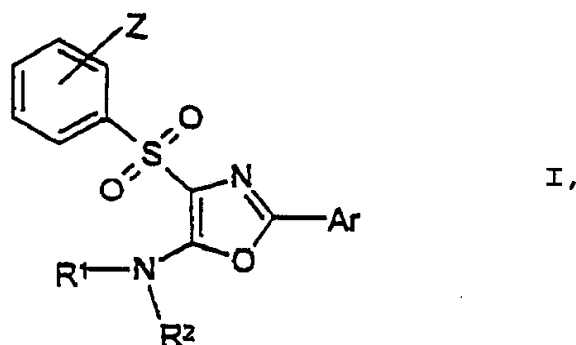
7. 控制中枢神经系统疾病的药物制剂, 所述制剂包含至少一种式 I 化合物或其生理上可接受的一种盐或溶剂化物。

8. 生产根据权利要求 7 的药物制剂的方法, 其特征在于将式 I 化  
15 合物和/或其生理上可接受的一种盐或溶剂化物与至少一种固体、液体或半液体的媒介物或赋形剂制成适宜的剂量形式, 并且如果需要, 可以与一种或多种其它活性化合物组合。

## 说明书

## 作为治疗活性化合物的磺酰基噁唑胺

- 5 本发明涉及作为治疗活性化合物的通式 I 的磺酰基噁唑胺或其生理学上可接受的盐或溶剂化物。



其中

- $R^1, R^2$  每一个相互独立为 H、A、 $-(CH_2)_n-Ar$  或具有 2 到 6 个 C 原子的链烯基，
- 10  $R^1$  和  $R^2$  也一起为具有 1 或 2 个 N、O 和/或 S 原子的单核饱和杂环，
- Z 为 H、A、 $CF_3$ 、 $NO_2$ 、卤素、OH、OA、 $NH_2$ 、NHA 或  $NA_2$ ，
- A 为具有 1 到 6 个 C 原子的烷基，
- Ar 为被 Z 单或双取代的苯基，
- 卤素为 F、Cl、Br 或 I，
- 15 n 为 1 或 2，

本发明进一步涉及通式 I 磺酰基噁唑胺作为治疗活性化合物的用途。

本发明也涉及通式 I 磺酰基噁唑胺在生产控制中枢神经系统疾病的药物制剂中的用途。

- 20 一些通式 I 化合物见于各种较早的出版物。因此，式 I 化合物的制备描述于 V. A. Chervonyi 等, *Ukr. Khim. Zh.* (Russ. Ed.) 1991, 57(4), 415-418 或对应于 V. A. Chervonyi 等, *J. Org. Chem. USSR* (英译本) 1988, 24, 401 的 V. A. Chervonyi 等, *Zh. Org. Khim.* 1988, 24(2), 453-4

中。

本发明的目的是寻找磺酰基噁唑胺的新的有用的性质，详细地说是确认作为治疗活性化合物和/或可以导致使用磺酰基噁唑胺作为治疗活性化合物和/或生产药物制剂的化合物。

5 我们发现，式 I 化合物及其药学上的活性盐对 5-HT<sub>6</sub> 受体意外地具有选择性亲和力以及良好的耐受性。它们呈现出 5-HT<sub>6</sub>-拮抗作用或 5-HT<sub>6</sub> 激动作用。

10 5-HT<sub>6</sub> 受体构成 5-HT 受体的一个亚家族。神经递质 5-羟基色胺 (5-HT)，也称为血清素，它是大脑中的一个重要的调节神经递质，其作用得到受体族的协助，在目前的知识水平，该受体族含有 13 G 蛋白质偶连受体和一个离子通道。

15 已发现在脑中 5-羟色胺 5-HT<sub>6</sub> 受体的最大密度存在于嗅觉结节、听神经核(nucleus accumbens)、纹状体、齿状回及海马的 CA1-3 区。这些部位在很大程度上与精神病疾病有关，所述疾病如精神分裂症或抑郁症。此外，从动物实验我们知道给予 5-HT<sub>6</sub> 反义寡核苷酸引起一种行为综合征，该综合征相当于多巴胺激动剂引起的症状。另外，病理生理学证实在精神分裂症中多巴胺能的神经递质体系的机能亢进(精神分裂症的多巴胺假说)。可是，已经证实在各型抑郁症中多巴胺体系的机能障碍。在临床实践中采用一些已确定的或替代的新疗法治疗这  
20 些精神病，所述疗法中大量结合 5-HT<sub>6</sub> 受体。在此可详细地提到非典型的抗精神失常药(如氯氮平)和三环抗抑郁药(如阿米替林)。

另外，在动物实验研究中发现，脑中 5-HT<sub>6</sub> 受体控制胆碱能的神经递质。胆碱能药用于记忆障碍的疾病如老年性痴呆。

25 因为这些原因，可以推定 5-HT<sub>6</sub> 受体与精神病学和神经病学的疾病，如特别是精神分裂症、抑郁症及早老年性痴呆有关。

因此式 I 化合物及其生理上可接受的盐适宜作为中枢神经系统疾病的治疗活性化合物。式 I 化合物及其生理上可接受的盐或溶剂化物特别适合用于治疗精神病、精神分裂症、燥狂抑郁症(B. L. Roth 等, J.

5 *Pharmacol. Exp. Ther.* 1994, 268, 1403-1410)、抑郁症(D. R. Sibley 等, *Mol. Pharmacol.* 1993, 43, 320-327)、神经疾病(A. Bourson 等, *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 1995, 274, 173-180)、记忆障碍、帕金森氏综合征、肌萎缩性侧索硬化、早老性痴呆、亨廷顿舞蹈病 (A. J. Sleight 等, *Neurotransmissions* 1995, 11, 1-5)、食欲过盛、神经性食欲缺乏或其它饮食障碍、强迫行为或月经前综合征。

本发明涉及作为治疗活性化合物的式 I 化合物或其生理上可接受的盐或溶剂化物。

10 本发明涉及作为治疗活性化合物的式 I 化合物或其生理上可接受的盐或溶剂化物的用途。

本发明进一步涉及式 I 化合物或其生理上可接受的盐或溶剂化物作为中枢神经系统疾病的治疗活性化合物的用途。

15 应该理解式 I 化合物的溶剂化物是指惰性溶剂分子与式 I 化合物的加合物, 因为它们的相互吸引力形成加合物。溶剂化物有例如单或双水合物或醇化物。

对于出现不止一次的所有基团, 如 Z 或 A, 确认它们的含义是相互独立的。

在上文和下文中, 如果没有另外的明确说明, 基团和参数  $R^1$ 、 $R^2$ 、Z 和 n 具有在式 I 到 VI 中所指明的含义。

20 在上式中, A 为直链或支链烷基并具有 1 到 6 个 C 原子, 优选 1、2、3 或 4 个 C 原子。A 最好为甲基、还有乙基、丙基、丁基、异丁基、仲丁基或叔丁基, 另外也可为戊基、1-、2-或 3-甲基丁基、1,1-、1,2-或 2,2-二甲基丙基、1-乙基丙基或己基。特别优选甲基。

25 链烯基优选烯丙基、2-或 3-丁烯基、异丁烯基、仲丁烯基, 另外优选 4-戊烯基、异戊烯基或 5-己烯基。对于链烯基而言特别优选烯丙基。

Ar 优选被 Z 一-、二-或三-取代的苯基, 其中 Z 可以为 H、A、 $CF_3$ 、 $NO_2$ 、卤素、OH、OA、 $NH_2$ 、NHA 或  $NA_2$ 。

因此, Ar 优选苯基, 邻-、间-或对-甲基苯基, 邻-、间-或对-乙基苯基, 邻-、间-或对-丙基苯基, 邻-、间-或对-异丙基苯基, 邻-、间-或对-叔丁基苯基, 邻-、间-或对-氨基苯基, 邻-、间-或对-N,N-二甲基氨基苯基, 邻-、间-或对-硝基苯基, 邻-、间-或对-羟基苯基, 邻-、间-或对-甲氧基苯基, 邻-、间-或对-乙氧基苯基, 邻-、间-或对-三氟甲基苯基, 邻-、间-或对-氟苯基, 邻-、间-或对-氯苯基, 邻-、间-或对-溴苯基, 另外优选 2,3-、2,4-、2,5-、2,6-、3,4-或 3,5-二甲基苯基, 2,3-、2,4-、2,5-、2,6-、3,4-或 3,5-二羟基苯基, 2,3-、2,4-、2,5-、2,6-、3,4-或 3,5-二氟苯基, 2,3-、2,4-、2,5-、2,6-、3,4-或 3,5-二氯苯基, 2,3-、2,4-、2,5-、2,6-、3,4-或 3,5-二溴苯基, 2,3-、2,4-、2,5-、2,6-、3,4-或 3,5-二甲氧基苯基。

对于 Ar 来说, 特别优选苯基、邻-或对-甲基苯基、邻-或对-氯苯基、对-溴苯基、对-甲氧基苯基或 2,4-二氯苯基。

在  $(\text{CH}_2)_n\text{-Ar}$  中, Ar 具有此前表明的优选含义之一, 其中 n 可以为 1 或 2。对于  $(\text{CH}_2)_n\text{-Ar}$  来说, 特别优选苄基。

卤素优选氟、氯或溴。

Z 为 H、A、 $\text{CF}_3$ 、 $\text{NO}_2$ 、卤素、OH、OA、 $\text{NH}_2$ 、NHA 或  $\text{NA}_2$ , 其中 A 和卤素具有此前表明的优选含义之一。对于 Z 特别优选 H、甲基、氯、溴或甲氧基。

n 优选为 1 或 2, 特别优选 1。

$\text{R}^1$  和  $\text{R}^2$  相互独立为 H、A、 $(\text{CH}_2)_n\text{-Ar}$  或具有 2 到 6 个 C 原子的链烯基, 其中 A、Ar、链烯基和 n 具有此前表明的优选或特别优选的含义之一。

另外,  $\text{R}^1$  和  $\text{R}^2$  也一起为具有 1 到 2 个 N、O 和/或 S 原子的单核饱和杂环。

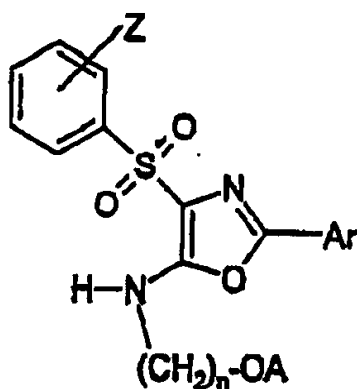
$\text{R}^1$  和  $\text{R}^2$  一起优选为四氢-2-或-3-咪喃基、1,3-二氧戊环-4-基、四氢-2-或-3-噻吩基、1-、2-或 3-吡咯烷基、四氢-1-、-2-或-4-咪唑基、四氢-1-、-3-或-4-吡唑基、1-、2-、3-或 4-哌啶基、1-、2-、3-或 4-全氢化

氮杂萘基、2-、3-或4-吗啉基、四氢-2-、3-或4-吡喃基、1,4-二噁烷基、1,3-二噁烷-2、-4-或-5-基、六氢-1-、-3-或-4-哒嗪基、六氢-1-、-2-、-4-或-5-嘧啶基或1-、2-或3-哌嗪基。特别优选  $R^1$  和  $R^2$  一起为1-哌啶基或4-吗啉基。

5 为了本发明的目的，即式 I 的治疗活性化合物或它们的生理上可接受的盐或溶剂化物，式 I 化合物或它们的生理上可接受的盐或溶剂化物作为治疗活性化合物的用途或生产治疗中枢神经系统疾病的药物制剂的用途，应该特别优选这样的式 I 化合物，其中至少所述基团之一具有以上所指明的优选或特别优选的含义之一。一些优选化合物  
10 可以用对应于式 I 的以下亚式 Ia 至 Ic 表示，而其中未更详细描述基团具有在式 I 中所指明的含义，但

在 Ia 中， $R^1$  和  $R^2$  每一个相互独立为 H、A、 $-(CH_2)_n-Ar$  或具有 2 到 6 个 C 原子的链烯基；

在 Ib 中， $R^1$  和  $R^2$  在式 I 中一起为 1-哌啶基；

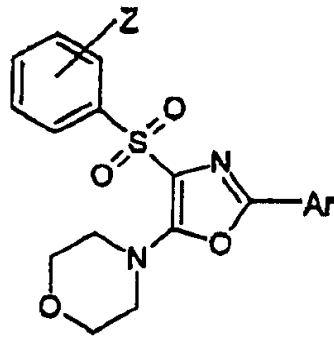


Ib

15 或

在 Ic 中， $R^1$  和  $R^2$  在式 I 中一起为 4-吗啉基；





Ic

关于式 Ia, 按照权利要求 1 的用途特别优选式 Ia、Ib 和 Ic 的下列化合物:

- 二甲基-[2-苯基-4-(甲苯-4-磺酰基)咪唑-5-基]-胺;
- [2-(2,4-二氯苯基)-4-(甲苯-4-磺酰基)咪唑-5-基]二甲胺;
- 苄基-[2-(2,4-二氯苯基)-4-(甲苯-4-磺酰基)咪唑-5-基]胺;
- 甲基-[4-(甲苯-4-磺酰基)-2-对-甲苯基咪唑-5-基]胺;
- 苄基-[4-(4-氯苯磺酰基)-2-(2,4-二氯苯基)咪唑-5-基]胺;
- (4-苯磺酰基-2-间-甲苯基咪唑-5-基)苄胺;
- [4-(4-氯苯磺酰基)-2-对-甲苯基咪唑-5-基]二甲胺;
- (4-苯磺酰基-2-邻-甲苯基咪唑-5-基)甲胺;
- 苄基-[4-(4-氯苯磺酰基)-2-(2-氯苯基)咪唑-5-基]胺;
- [4-苯磺酰基-2-(2,4-二氯苯基)咪唑-5-基]苄胺;
- [4-苯磺酰基-2-(2,4-二氯苯基)咪唑-5-基]二甲胺;
- [4-苯磺酰基-2-(2-氯苯基)咪唑-5-基]二甲胺;
- 1-[2-(2,4-二氯苯基)-4-(甲苯-4-磺酰基)咪唑-5-基]哌啶;
- 1-[4-苯磺酰基-2-(2,4-二氯苯基)咪唑-5-基]哌啶;
- 1-[4-苯磺酰基-2-(2-氯苯基)咪唑-5-基]哌啶;
- 4-[4-(甲苯-4-磺酰基)-2-对-甲苯基咪唑-5-基]吗啉;
- 4-[4-(4-氯苯磺酰基)-2-对-甲苯基咪唑-5-基]吗啉;
- 4-[4-(4-氯苯磺酰基)-2-苯基咪唑-5-基]吗啉;
- 4-[4-(4-苯磺酰基)-2-(4-溴苯基)咪唑-5-基]吗啉;

4-[4-(4-苯磺酰基)-2-间-甲苯基噁唑-5-基]吗啉;  
 4-[4-(4-苯磺酰基)-2-(4-甲氧基苯基)噁唑-5-基]吗啉;  
 4-[4-(4-苯磺酰基)-2-苯基噁唑-5-基]吗啉;  
 烯丙基-(4-苯磺酰基-2-苯基噁唑-5-基)胺;  
 4-[4-苯磺酰基-2-(2-氯苯基)噁唑-5-基]吗啉;  
 (4-苯磺酰基-2-苯基噁唑-5-基)二甲胺;  
 (4-苯磺酰基-2-间-甲苯基噁唑-5-基)二甲胺;  
 苄基-[2-苯基-4-(甲苯-4-磺酰基)噁唑-5-基]胺和  
 苄基-[4-(甲苯-4-磺酰基)-2-间-甲苯基噁唑-5-基]胺。

而关于式 Ia, 优选使用下列已知化合物作为治疗活性化合物:

二甲基-[2-苯基-4-(甲苯-4-磺酰基)噁唑-5-基]-胺;  
 [2-(2,4-二氯苯基)-4-(甲苯-4-磺酰基)噁唑-5-基]二甲胺;  
 苄基-[2-(2,4-二氯苯基)-4-(甲苯-4-磺酰基)噁唑-5-基]胺;  
 甲基-[4-(甲苯-4-磺酰基)-2-对-甲苯基噁唑-5-基]胺;  
 苄基-[4-(4-氯苯磺酰基)-2-(2,4-二氯苯基)噁唑-5-基]胺;  
 (4-苯磺酰基-2-间-甲苯基噁唑-5-基)苄胺;  
 [4-(4-氯苯磺酰基)-2-对-甲苯基噁唑-5-基]二甲胺;  
 (4-苯磺酰基-2-邻-甲苯基噁唑-5-基)甲胺;  
 苄基-[4-(4-氯苯磺酰基)-2-(2-氯苯基)噁唑-5-基]胺;  
 [4-苯磺酰基-2-(2,4-二氯苯基)噁唑-5-基]苄胺;  
 烯丙基-(4-苯磺酰基-2-苯基噁唑-5-基)胺;  
 (4-苯磺酰基-2-苯基噁唑-5-基)二甲胺;  
 (4-苯磺酰基-2-间-甲苯基噁唑-5-基)二甲胺;  
 苄基-[2-苯基-4-(甲苯-4-磺酰基)噁唑-5-基]胺;  
 苄基-[4-(甲苯-4-磺酰基)-2-间-甲苯基噁唑-5-基]胺;  
 [4-苯磺酰基-2-(2,4-二氯苯基)噁唑-5-基]二甲胺和  
 [4-苯磺酰基-2-(2-氯苯基)噁唑-5-基]二甲胺。

关于式 Ib, 优选使用下列已知的新化合物作为治疗活性化合物:

- 1-[2-(2,4-二氯苯基)-4-(甲苯-4-磺酰基)噁唑-5-基]哌啶;
- 1-[4-苯磺酰基-2-(2,4-二氯苯基)噁唑-5-基]哌啶和
- 1-[4-苯磺酰基-2-(2-氯苯基)噁唑-5-基]哌啶.

关于式 Ic, 优选使用下列的化合物作为治疗活性化合物:

- 4-[4-(甲苯-4-磺酰基)-2-对-甲苯基噁唑-5-基]吗啉;
- 4-[4-(4-氯苯磺酰基)-2-对-甲苯基噁唑-5-基]吗啉;
- 4-[4-(4-氯苯磺酰基)-2-苯基噁唑-5-基]吗啉;
- 4-[4-(4-苯磺酰基)-2-(4-溴苯基)噁唑-5-基]吗啉;
- 4-[4-(4-苯磺酰基)-2-间-甲苯基噁唑-5-基]吗啉;
- 4-[4-苯磺酰基-2-(2-氯苯基)噁唑-5-基]吗啉;
- 4-[4-(4-苯磺酰基)-2-(4-甲氧基苯基)噁唑-5-基]吗啉和
- 4-[4-(4-苯磺酰基)-2-苯基噁唑-5-基]吗啉.

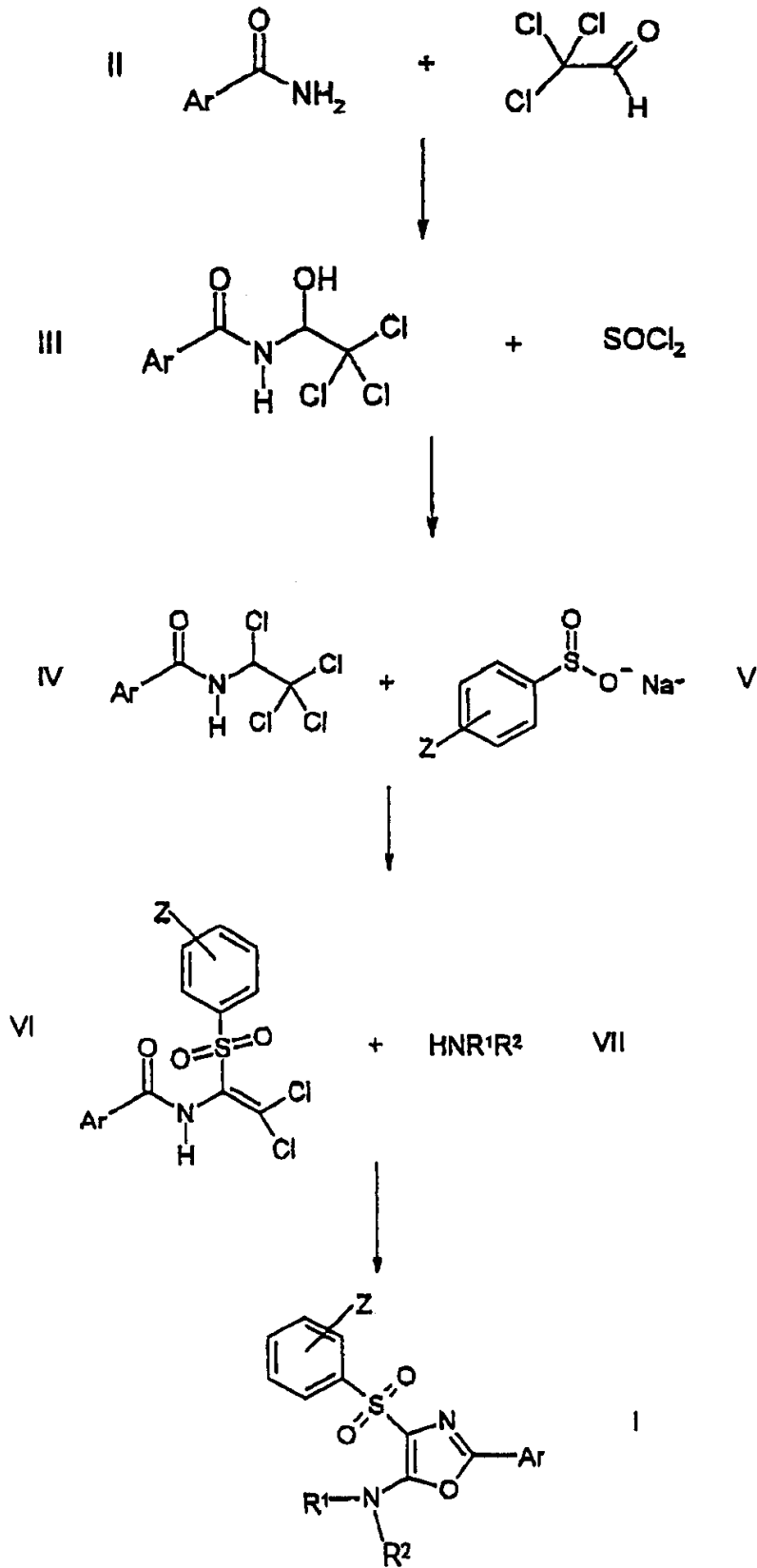
5 本发明进一步涉及选自以下的化合物或它们的一种生理上可接受的盐或溶剂化物作为抗中枢神经系统疾病的治疗活性化合物的用途:

- a) 二甲基-[2-苯基-4-(甲苯-4-磺酰基)噁唑-5-基]-胺;
- b) [2-(2,4-二氯苯基)-4-(甲苯-4-磺酰基)噁唑-5-基]二甲胺;
- 10 c) 苄基-[4-(4-氯苯磺酰基)-2-(2-氯苯基)噁唑-5-基]胺;
- d) (4-苯磺酰基-2-邻-甲苯基噁唑-5-基)甲胺;
- e) 苄基-[2-(2,4-二氯苯基)-4-(甲苯-4-磺酰基)噁唑-5-基]胺;
- f) [4-苯磺酰基-2-(2,4-二氯苯基)噁唑-5-基]苄胺;
- g) [4-苯磺酰基-2-(2,4-二氯苯基)噁唑-5-基]二甲胺;

15 式 I 化合物通常可通过商业渠道获得或按照以下合成方案合成(为此参考 V. A. Chervonyi 等, *Ukr. Khim. Zh. (Russ. Ed.)* 1991, 57(4), 415-418 或对应于 V. A. Chervonyi 等, *J. Org. Chem. USSR* (英译本)

1988, 24, 401 的 V. A. Chervonyi 等, *Zh. Org. Khim.* 1988, 24(2), 453-4).

合成方案:



在上面所示的合成方案中，式 II 的原料与三氯乙酸盐反应得到化合物 III。式 III 再与亚硫酸氯反应并随后与式 V 的亚磺酸钠反应产生式 VI 的芳基乙烯基砒，该砒通过与式 VII 的胺反应环化得到式 I 的磺酰基噁唑胺。关于此点，式 II 到 VII 的取代基 Ar、Z、R<sup>1</sup> 和 R<sup>2</sup> 具有此  
5 前指明的优选或特别优选的含义。

合成方案中所述反应的适宜反应条件见参考资料 V. A. Chervonyi 等, *Ukr. Khim. Zh. (Russ. Ed.)* 1991, 57(4), 415-418 或对应于 V. A. Chervonyi 等, *J. Org. Chem. USSR (英译本)* 1988, 24, 401 的 V. A. Chervonyi 等, *Zh. Org. Khim.* 1988, 24(2), 453-4 或见标准参考书如  
10 Houben-Weyl, *Methoden der Organischen Chemie [有机化学方法]*, Georg-Thieme-Verlag, Stuttgart. 在此情况下, 也可以变化使用, 所述变化是本领域熟悉的, 但是在此不进一步详细描述。

可以用一种酸将式 I 的碱转化成为相关的酸加成盐, 例如使等当量的碱与酸在惰性溶剂如乙醇中反应并随后蒸发。对于这类反应, 适宜的酸特别是那些产生生理上可接受的盐的酸。因此, 可以使用无机  
15 酸, 如硫酸、硝酸、氢卤酸如盐酸或氢溴酸、磷酸如正磷酸、氨基磺酸, 还可使用有机酸, 特别是脂肪族的、脂环族的、araliphatic、芳香的或杂环单或多元羧酸、磺酸或硫酸, 例如甲酸、乙酸、丙酸、新戊酸、二乙基乙酸、丙二酸、丁二酸、庚二酸、富马酸、马来酸、乳酸、  
20 酒石酸、苹果酸、柠檬酸、葡糖酸、抗坏血酸、烟酸、异烟酸、甲磺酸或乙磺酸、对-甲苯磺酸、萘单或双磺酸或十二烷基硫酸。与生理上不可接受的酸所成的盐如苦味酸盐可用来分离和/或纯化式 I 化合物。

按照以下方法测定式 I 化合物与 5-HT<sub>6</sub> 受体的结合:

将受试物按 1mM 的浓度溶解于 DMSO 中并用实验缓冲液(20 mM HEPES, 0.1%抗坏血酸, 用 NaOH 调节到 pH7.4)稀释到需要的浓度(0.1  
25 nM 到 10 μM)。

将 20 μl 各物质的溶液在 37°C 与 80 μl <sup>3</sup>H-LSD 溶液(TRK-1041, Amersham Pharmacia, Freiburg, spec. Act. 80-90 Ci/mMol, 该批为 1 nM)

和 100  $\mu$ l 膜悬浮液(5-HT<sub>6</sub> 受体、RB-HS6, Biotrend, Cologne, 25-30  $\mu$ g 蛋白质)孵育 1 小时。通过用 0.1%聚乙烯亚胺水溶液预处理 1 小时的 GFB 滤器(Whatman)过滤反应混合物。用 3 ml 实验缓冲液洗涤滤器三次，将滤器[sic]转移到微型瓶(minivials)中并在加入 Ultima Gold (Packard, Frankfurt)后，用一个液体闪烁计数器测量放射活性。用 RS1 (BBN 软件公司)的内部(in-house)程序方法进行评估和 IC<sub>50</sub> 测定。

式 I 化合物对 5-HT<sub>6</sub> 受体具有选择性的亲合力，其抑制常数 IC<sub>50</sub> 值低于 4  $\mu$ mol/l。

本发明进一步涉及通式 I 化合物在生产控制中枢神经系统疾病的药物制剂时的用途。

本发明进一步涉及通式 I 化合物在生产治疗以下疾病的药物制剂时的用途：精神病、精神分裂症、燥狂抑郁症、抑郁症、神经疾病、记忆障碍、帕金森氏综合征、肌萎缩性侧索硬化、老年性痴呆、亨廷顿氏舞蹈病、食欲过盛、神经性食欲缺乏或其它饮食障碍、强迫行为或月经前综合征。

本发明还涉及控制中枢神经系统疾病的药物制剂，所述药物制剂至少含有一种式 I 化合物或其生理上可接受的盐或溶剂化物。

这些制剂可以作为人用药物或作为兽药使用。媒介物可以为有机或无机物，它们适宜于肠道给药(例如口服给药)、胃肠外给药或局部用药并不与新化合物反应，例如水、植物油、苯甲醇、亚烷基二醇、聚乙二醇、甘油三乙酸酯、明胶、糖类如乳糖或淀粉、硬脂酸镁、滑石或凡士林。片剂、药丸、包衣片、胶囊、散剂、粒剂、糖浆剂、液汁或滴剂特别用于口服给药，栓剂可用于直肠给药，溶液剂(最好是油或水溶液)还有悬浮剂、乳液或植入剂可用于胃肠外给药，而软膏剂、乳膏剂或粉末剂可用于局部给药。可以冻干新化合物并采用得到的冻干物，例如生产注射制剂。所述制剂可以消毒灭菌和/或可以含有赋形剂如润滑剂、保存剂、稳定剂和/或湿润剂、乳化剂、影响渗透压的盐、缓冲物、着色剂、调味剂和/或其它活性化合物如一种或多种维生素。

本发明也涉及制备这些药物制剂的方法，该方法的特征在于将式 I 化合物或其一种生理上可接受的盐或溶剂化物与至少一种固体、液体或半液体的媒介物或赋形剂制成适宜的剂量形式，如果适宜可以与一种或多种其它活性化合物组合。

5 式 I 化合物及其生理上可接受的盐或溶剂化物可用于控制中枢神经系统疾病。

按照本发明的物质在此通常优选按照每个单位剂量大约在 1 和 500 mg 之间的剂量给药，特别是在 5 和 100 mg 之间。日剂量优选在 0.02 和 10 mg/kg 体重之间。可是每个患者的具体剂量取决于所有各类因素，例如取决于所采用的具体化合物的功效、年龄、体重、健康状况、性别、饮食、给药时间和途径，并取决于排泄率、联合用药的情况及所治疗具体疾病的严重性。优选口服给药。

以下实施例涉及药物制剂：

15 **实施例 A：注射小瓶**

用 2N 盐酸将 100 g 式 I 活性化合物和 5 g 磷酸氢二钠在 3 l 双蒸水中的溶液的 pH 调节到 6.5，过滤灭菌，装入注射小瓶中，在无菌条件下冻干并无菌下密封。每支注射小瓶含有 5 mg 活性化合物。

20 **实施例 B：栓剂**

将 20 g 式 I 活性化合物与 100 g 豆卵磷脂及 1400 g 可可脂一起熔化，注入模中并让其冷却。每粒栓剂含 20 mg 活性化合物。

**实施例 C：溶液**

25 在 940 ml 双蒸水中制备 1 g 式 I 活性化合物、9.38 g  $\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ 、28.48 g  $\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 12\text{H}_2\text{O}$  和 0.1 g、氯化 benzalkonium 溶液。将其调节到 pH 6.8，补足 1 L 并通过辐照灭菌。该溶液可以作为滴眼剂使用。



**实施例 D: 软膏剂**

在无菌条件下使 500 mg 式 I 活性化合物与 99.5 g 凡士林混合。

**实施例 E: 片剂**

- 5 用常规方法将 1 kg 式 I 活性化合物、4 kg 乳糖、1.2 kg 马铃薯淀粉、0.2 g 滑石和 0.1 kg 硬脂酸镁的混合物压成片，使每片含 10 mg 活性化合物。

**实施例 F: 包衣片**

- 10 类似于实施例 E，压片，然后按照常规方法用蔗糖、马铃薯淀粉、滑石、黄耆胶和着色剂的包衣材料进行包衣。

**实施例 G: 胶囊剂**

- 15 用常规方法将 2 kg 式 I 活性化合物填充到硬明胶胶囊壳中，使每粒胶囊含 20 mg 活性化合物。

**实施例 H: 安瓿**

将 1 kg 式 I 活性化合物的 60 ml 双蒸水溶液过滤灭菌，装入安瓿中，在无菌条件下冻干并无菌下密封。每支安瓿含 10 mg 活性化合物。