



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 102224135 A

(43) 申请公布日 2011. 10. 19

(21) 申请号 200980146444. 3

代理人 李华英

(22) 申请日 2009. 11. 24

(51) Int. Cl.

(30) 优先权数据

PA200801656 2008. 11. 24 DK

61/117, 818 2008. 11. 25 US

C07D 205/04 (2006. 01)

A61K 31/397 (2006. 01)

A61P 25/00 (2006. 01)

(85) PCT申请进入国家阶段日

2011. 05. 23

(86) PCT申请的申请数据

PCT/EP2009/065675 2009. 11. 24

(87) PCT申请的公布数据

W02010/058017 EN 2010. 05. 27

(71) 申请人 NSAB 神经研究瑞典公司分公司

地址 丹麦巴勒鲁普

(72) 发明人 C·索内松 L·斯万松 F·彼德森

(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 11038

权利要求书 2 页 说明书 19 页

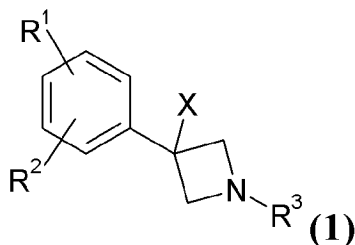
(54) 发明名称

用作皮质儿茶酚胺能神经传递调节剂的新
3- 苯基 - 氮杂环丁烷衍生物

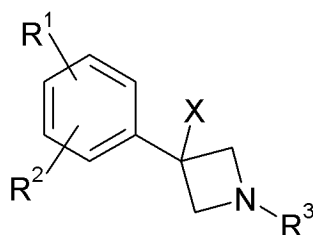
(57) 摘要

本发明涉及新 3- 苯基 - 氮杂环丁烷衍生物，
所述衍生物适用于在哺乳动物脑的大脑皮质区域
中调节儿茶酚胺、多巴胺和去甲肾上腺素的细胞
外水平，更特定地用于治疗中枢神经系统障碍。在
其它方面，本发明涉及包含本发明的 3- 苯基 - 氮
杂环丁烷衍生物的药物组合物和这些化合物在治

疗应用中的用途。



1. 式 1 的 3- 苯基 - 氮杂环丁烷衍生物：



(1)

任何其立体异构体或其立体异构体的任何混合物,或其 N- 氧化物,或其氙化的类似物,或其药学可接受的盐,其中

X 是 OH 或 OCH₃;

R¹ 是 F 或 Cl;

R² 是 H、F 或 Cl;

R³ 是 H、CH₃ 或 CH₂CH₃;

条件是如果 X 是 OH,那么 R³ 不是 H。

2. 根据权利要求 1 的 3- 苯基 - 氮杂环丁烷衍生物,任何其立体异构体或其立体异构体的任何混合物,或其 N- 氧化物,或其氙化的类似物,或其药学可接受的盐,其中 X 是 OH 或 OCH₃。

3. 根据权利要求 1-2 任一项的 3- 苯基 - 氮杂环丁烷衍生物,任何其立体异构体或其立体异构体的任何混合物,或其 N- 氧化物,或其氙化的类似物,或其药学可接受的盐,其中 R¹ 是 F 或 Cl。

4. 根据权利要求 1-3 任一项的 3- 苯基 - 氮杂环丁烷衍生物,任何其立体异构体或其立体异构体的任何混合物,或其 N- 氧化物,或其氙化的类似物,或其药学可接受的盐,其中 R² 是 H、F 或 Cl。

5. 根据权利要求 1-4 任一项的 3- 苯基 - 氮杂环丁烷衍生物,任何其立体异构体或其立体异构体的任何混合物,或其 N- 氧化物,或其氙化的类似物,或其药学可接受的盐,其中 R³ 是 H、CH₃ 或 CH₂CH₃,或其氙化的类似物。

6. 根据权利要求 1 的 3- 苯基 - 氮杂环丁烷衍生物,其是

3-(2,3- 二氟代苯基)-1- 乙基氮杂环丁烷 -3- 醇;

3-(3,4- 二氟代苯基)-1- 乙基氮杂环丁烷 -3- 醇;

3-(3,5- 二氟代苯基)-1- 乙基氮杂环丁烷 -3- 醇;

3-(3- 氯 -5- 氟代苯基)-1- 乙基氮杂环丁烷 -3- 醇;

3-(3,4- 二氟代苯基)-1-(乙基 -D5) 氮杂环丁烷 -3- 醇;

3-(3- 氯 -2- 氟代苯基)-1- 乙基氮杂环丁烷 -3- 醇;

3-(2,3- 二氟代苯基)-1- 乙基氮杂环丁烷 -3- 醇 -1- 氧化物;

3-(2,3- 二氟代苯基)-3- 甲氧基氮杂环丁烷;

3-(2,3- 二氟代苯基)-1- 乙基 -3- 甲氧基氮杂环丁烷;或

3-(2,3- 二氟代苯基)-1-(乙基 -D5) 氮杂环丁烷 -3- 醇;

任何其立体异构体或其立体异构体的任何混合物,或其 N- 氧化物,或其氙化的类似

物,或其药学可接受的盐。

7. 药物组合物,其包含治疗有效量的权利要求 1-6 任一项的 3- 苯基 - 氮杂环丁烷衍生物,任何其立体异构体或其立体异构体的任何混合物,或其 N- 氧化物,或其氧化的类似物,或其药学可接受的盐,并且包含至少一种可药用载体、赋形剂或稀释剂。

8. 权利要求 1-6 任一项的 3- 苯基 - 氮杂环丁烷衍生物,任何其立体异构体或其立体异构体的任何混合物,或其 N- 氧化物,或其氧化的类似物,或其药学可接受的盐用于制备药物的用途。

9. 根据权利要求 8 的用途,所述用途用于制备药物组合物,所述组合物用于治疗、预防或减轻包括人的哺乳动物的疾病、障碍或病症,所述疾病、障碍或病症对在大脑皮质中儿茶酚胺的调节有应答。

10. 根据权利要求 9 的用途,其中疾病、障碍或病症是痴呆、与年龄相关的认知损伤、儿童发育障碍、ADHD、脑瘫、亨廷顿病、Gilles de la Tourette 综合征、抑郁、双相情感障碍、精神分裂症、精神分裂症样精神障碍、广泛性焦虑障碍 (GAD)、特异恐怖、惊恐障碍、睡眠障碍、双极性障碍、药物诱导的精神障碍、医源性精神病、医源性幻觉症、非医源性精神病、非医源性幻觉症、心境障碍、焦虑障碍、抑郁、强迫观念与行为疾病、涉及衰老的情绪紊乱、阿尔茨海默氏病、痴呆、涉及阿尔茨海默氏病的痴呆障碍、与年龄相关的认知损伤、脑损伤、物质滥用、由误用食物表征的障碍、睡眠障碍、性功能障碍、进食障碍、肥胖、头痛、由肌紧张增加表征的病症中的疼痛、运动障碍、帕金森氏病、帕金森综合征、震颤麻痹综合征、运动失调、左旋多巴诱导的运动失调、张力障碍、神经发育障碍、神经变性障碍、抽搐、震颤、多动腿、发作性睡病或行为障碍。

11. 用于治疗、预防或减轻包括人的活动物体的疾病、障碍或病症的方法,所述疾病、障碍或病症对在大脑皮质中儿茶酚胺的调节有应答,所述方法包括如下步骤:给予有此需要的这类活动物体治疗有效量的根据权利要求 1-6 任一项的 3- 苯基 - 氮杂环丁烷衍生物,或任何其立体异构体或其立体异构体的任何混合物,或其 N- 氧化物,或其氧化的类似物,或其药学可接受的盐。

12. 根据权利要求 1-6 任一项的 3- 苯基 - 氮杂环丁烷衍生物,任何其立体异构体或其立体异构体的任何混合物,或其 N- 氧化物,或其氧化的类似物,或其药学可接受的盐,其用作药物。

13. 根据权利要求 1-6 任一项的 3- 苯基 - 氮杂环丁烷衍生物,任何其立体异构体或其立体异构体的任何混合物,或其 N- 氧化物,或其氧化的类似物,或其药学可接受的盐,其用于治疗、预防或减轻包括人的哺乳动物的疾病、障碍或病症,所述疾病、障碍或病症对在大脑皮质中儿茶酚胺的调节有应答。

用作皮质儿茶酚胺能神经传递调节剂的新 3- 苯基 - 氮杂环丁烷衍生物

技术领域

[0001] 本发明涉及新 3- 苯基 - 氮杂环丁烷衍生物,其适用于调节在哺乳动物脑的大脑皮质区域中的儿茶酚胺、多巴胺和去甲肾上腺素的细胞外水平,更特定地适用于治疗中枢神经系统障碍。

[0002] 在其它方面,本发明涉及包含本发明的 3- 苯基 - 氮杂环丁烷衍生物的药物组合物和这些化合物在治疗应用中的用途。

背景技术

[0003] 大脑皮质包含若干涉及更高级功能的主要区域,所述功能例如思想、感觉、记忆和计划。生物胺,即多巴胺、去甲肾上腺素和 5- 羟色胺,对于哺乳动物的皮质功能是重要的。上行多巴胺和去甲肾上腺素途径神经支配皮质。CNS 的 5- 羟色胺能神经元实际上投射分布于包括大脑皮质的脑的所有区域。这些途径活性中的原发性和继发性功能障碍导致在这些脑区域中多巴胺、去甲肾上腺素和 5- 羟色胺受体活性的失调,进而导致精神病学和神经学症状的表现。

[0004] 皮质的生物胺调节皮质功能的若干方面,所述功能控制情感、焦虑、动机、认知、注意、唤醒和觉醒。因此,儿茶酚胺多巴胺和去甲肾上腺素在额前皮质区域发挥强的作用,其完整性对于所谓执行认知功能是必需的,所述功能涉及例如注意、活动的计划和冲动的控制。去甲肾上腺素在调节焦虑和恐惧的通路中是主要部分,因此相信其在例如惊恐障碍、广泛性焦虑障碍 (GAD) 和特异恐怖的焦虑障碍中是失调的。关于情绪和情感功能,在抑郁和焦虑的治疗中化合物特别促进去甲肾上腺素和 5- 羟色胺神经传递的用途强力促成广泛接受的概念:这些神经递质均涉及情感功能的调节。

[0005] 一般而言,特定地影响生物胺的传递,更具体地影响单胺、去甲肾上腺素、多巴胺和 5- 羟色胺的化合物在患有例如抑郁、焦虑和注意力缺陷伴多动障碍 (ADHD) 的患者中成功地用于缓解情感、认知或注意症状。

[0006] 此外,已知在皮质中的单胺系统直接或间接涉及精神分裂症的核心症状。基于生物化学的合成和遗传学的发现,以及在精神分裂症中指示特定皮质区域的功能障碍的神经心理学的发现,已提议,当不同病理病因聚集在皮质功能上,导致皮质微循环失调时,该障碍出现,其临床表现为精神分裂症的症状。该皮质微循环由若干神经递质调节,所述神经递质包括谷氨酸、GABA 和多巴胺。

[0007] GB 1266587 描述了用作镇痛药的某些氮杂环丁醇 (azetidino1) 衍生物,GB 1236078 描述了用作抗抑郁药的某些经取代的氮杂环丁醇,US 3481920、US 3494964 和 US 3668196 描述了用作 CNS 激动剂的某些经取代的氮杂环丁醇衍生物。但是,本发明的 3- 苯基 - 氮杂环丁烷衍生物未经报导。

[0008] 发明概述

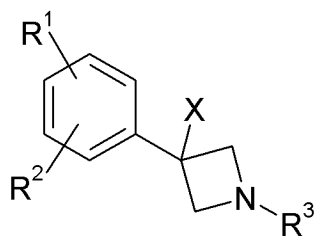
[0009] 本发明的目的是提供新药学活性的化合物,所述化合物特别适用于在中枢神经系

统中的障碍的治疗。另外的目的是提供在包括人脑的哺乳动物脑中调节多巴胺和去甲肾上腺素神经传递的化合物。依然另外的目的是提供具有皮质增强剂特性的新化合物。另外的目的是提供在口服给药之后具有治疗性效果的化合物。依然另外的目的是提供具有更佳药效学性质的化合物,所述药效学诸如动力学行为、生物利用度、溶解度和功效。另外的目的是提供在功效或副作用方面优于目前已知用于治疗涉及 CNS 功能障碍的若干障碍的化合物的化合物。

[0010] 本发明涉及本发明的化合物对大脑皮质中单胺的药理学效果的未预期的发现,和这些化合物在治疗某些 CNS 障碍中的用途。通过在大鼠体内的药理学测试证明,本发明化合物区域选择性地增加在额皮质中的儿茶酚胺水平。由于儿茶酚胺特异性调节涉及认知、注意和情感的皮质功能的效果,本发明的化合物可以用于治疗以这些区域功能障碍为特征的障碍。因此,化合物可以用于治疗认知障碍、ADHD、抑郁和焦虑。化合物也可以用于治疗精神分裂症,其特征是表现为无法认知和精神病的大脑皮质的功能障碍。

[0011] 在其第一方面,本发明提供了式 1 表示的化合物

[0012]



(1)

[0013] 其任何立体异构体或其立体异构体的任何混合物,或其 N-氧化物,或其氘化的类似物,或其药学可接受的盐;其中 R¹、R²、R³ 和 X 如下文所定义。

[0014] 在其第二方面,本发明提供了药物组合物,所述组合物包含治疗有效量的本发明的化合物,其任何立体异构体或其立体异构体的任何混合物,或其 N-氧化物,或其药学可接受的盐,并且包含至少一种可药用载体、赋形剂或稀释剂。

[0015] 在另一方面,本发明提供了本发明的化合物,其任何立体异构体或其立体异构体的任何混合物,或其 N-氧化物,或其药学可接受的盐的用途,所述用途为制备用于治疗、预防或减轻包括人的哺乳动物的疾病、障碍或病症的药物组合物,所述疾病,障碍或病症对在大脑皮质中儿茶酚胺的调节有应答。

[0016] 依然在另一方面,本发明涉及用于治疗、预防或减轻包含人的活动物体的疾病、障碍或病症的方法,所述障碍,疾病或病症对在大脑皮质中儿茶酚胺的调节有应答,所述方法包含下述步骤:给予有此需要的这类活动物体治疗有效量的本发明的化合物,其任何立体异构体或其立体异构体的任何混合物,或其 N-氧化物,或其药学可接受的盐。

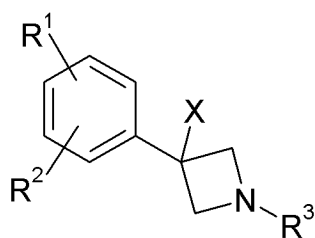
[0017] 根据下列详述和实例,对于本领域技术人员来说,本发明的其它方面将是明显的。

[0018] 发明详述

[0019] 3- 苯基 - 氮杂环丁烷衍生物

[0020] 在其第一方面,本发明提供了式 1 的 3- 苯基 - 氮杂环丁烷衍生物:

[0021]



(1)

[0022] 其任何立体异构体或其立体异构体的任何混合物,或其 N-氧化物,或其氘化的类似物,或其药学可接受的盐,其中

[0023] X 是 OH 或 OCH₃;

[0024] R¹ 是 F 或 Cl;

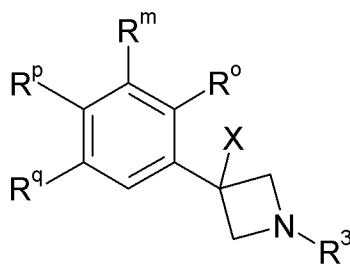
[0025] R² 是 H、F 或 Cl;

[0026] R³ 是 H、CH₃ 或 CH₂CH₃;

[0027] 且条件是如果 X 是 OH,那么 R³ 不是 H。

[0028] 在优选的实施方案中,本发明的 3-苯基-氮杂环丁烷衍生物是式 2 的化合物:

[0029]



(2)

[0030] 其任何立体异构体或其立体异构体的任何混合物,或其 N-氧化物,或其氘化的类似物,或其药学可接受的盐,其中

[0031] R⁰、R^m、R^p 和 R^q 之一表示 R¹;

[0032] R⁰、R^m、R^p 和 R^q 的剩余 3 个中的一个表示 R²;

[0033] R⁰、R^m、R^p 和 R^q 的剩余 2 个表示 H;且

[0034] X 和 R³ 如上述所定义。

[0035] 在更优选的实施方案中, R^m 表示 R¹, R⁰ 表示 R², 且 R^p 和 R^q 表示 H。

[0036] 在另一个实施方案中, R^m 表示 R¹, R^p 表示 R², 且 R⁰ 和 R^q 表示 H。

[0037] 依然在另一个实施方案中, R^m 表示 R¹, R^q 表示 R², 且 R⁰ 和 R^p 表示 H。

[0038] 在另一个优选的实施方案中,本发明的 3-苯基-氮杂环丁烷衍生物是式 1 或式 2 的化合物,其任何立体异构体或其立体异构体的任何混合物,或其 N-氧化物,或其氘化的类似物,或其药学可接受的盐,其中 X 是 OH 或 OCH₃。

[0039] 在更优选的实施方案中, X 是 OH。

[0040] 在另一个更优选的实施方案中, X 是 OCH₃。

[0041] 在第 3 个优选的实施方案中,本发明的 3-苯基-氮杂环丁烷衍生物是式 1 或式 2 的化合物,其任何立体异构体或其立体异构体的任何混合物,或其 N-氧化物,或其氘化的

类似物,或其药学可接受的盐,其中 R^1 是 F 或 Cl。

[0042] 在更优选的实施方案中, R^1 是 F。

[0043] 在另一个更优选的实施方案中, R^1 是 Cl。

[0044] 在第 4 个优选的实施方案中,本发明的 3- 苯基 - 氮杂环丁烷衍生物是式 1 或式 2 的化合物,其任何立体异构体或其立体异构体的任何混合物,或其 N- 氧化物,或其氙化的类似物,或其药学可接受的盐,其中 R^2 是 H、F 或 Cl。

[0045] 在更优选的实施方案中, R^2 是 H。

[0046] 在另一个更优选的实施方案中, R^2 是 F。

[0047] 在第 3 个更优选的实施方案中, R^2 是 Cl。

[0048] 在第 5 个更优选的实施方案中,本发明的 3- 苯基 - 氮杂环丁烷衍生物是式 1 或式 2 的化合物,其任何立体异构体或其立体异构体的任何混合物,或其 N- 氧化物,或其氙化的类似物,或其药学可接受的盐,其中 R^3 是 H、 CH_3 或 CH_2CH_3 ,或其氙化的类似物。

[0049] 在更优选的实施方案中, R^3 是 H 或 D。

[0050] 在另一个更优选的实施方案中, R^3 是 CH_3 或 CD_3 。

[0051] 在第 3 个更优选的实施方案中, R^3 是 CH_3 。

[0052] 在第 4 个更优选的实施方案中, R^3 是 CH_2CH_3 或 CD_2CD_3 。

[0053] 在第 5 个更优选的实施方案中, R^3 是 CH_2CH_3 。

[0054] 依然在另一个更优选的实施方案中,本发明的 3- 苯基 - 氮杂环丁烷衍生物是

[0055] 3-(2,3- 二氟代苯基)-1- 乙基氮杂环丁烷-3- 醇;

[0056] 3-(3,4- 二氟代苯基)-1- 乙基氮杂环丁烷-3- 醇;

[0057] 3-(3,5- 二氟代苯基)-1- 乙基氮杂环丁烷-3- 醇;

[0058] 3-(3- 氯-5- 氟代苯基)-1- 乙基氮杂环丁烷-3- 醇;

[0059] 3-(3,4- 二氟代苯基)-1-(乙基-D5) 氮杂环丁烷-3- 醇;

[0060] 3-(3- 氯-2- 氟代苯基)-1- 乙基氮杂环丁烷-3- 醇;

[0061] 3-(2,3- 二氟代苯基)-1- 乙基氮杂环丁烷-3- 醇-1- 氧化物;

[0062] 3-(2,3- 二氟代苯基)-3- 甲氧基氮杂环丁烷;

[0063] 3-(2,3- 二氟代苯基)-1- 乙基-3- 甲氧基氮杂环丁烷;或

[0064] 3-(2,3- 二氟代苯基)-1-(乙基-D5) 氮杂环丁烷-3- 醇;

[0065] 其任何立体异构体或其立体异构体的任何混合物,或其 N- 氧化物,或其氙化的类似物,或其药学可接受的盐。

[0066] 依然在另一个更优选的实施方案中,本发明的 3- 苯基 - 氮杂环丁烷衍生物是

[0067] 3-(2,3- 二氟代苯基)-1- 乙基氮杂环丁烷-3- 醇;

[0068] 其任何立体异构体或其立体异构体的任何混合物,或其 N- 氧化物,或其氙化的类似物,或其药学可接受的盐。

[0069] 在另一个更优选的实施方案中,本发明的 3- 苯基 - 氮杂环丁烷衍生物是

[0070] 3-(2,3- 二氟代苯基)-1- 乙基氮杂环丁烷-3- 醇富马酸盐;

[0071] 其任何立体异构体或其立体异构体的任何混合物,或其 N- 氧化物,或其氙化的类似物。

[0072] 如上述所定义的两个或多个实施方案的任意组合被视为属于本发明的范围。

[0073] 药学可接受的盐

[0074] 本发明的化合物可以任何适合所需给药的形式提供。适合的形式包括本发明化合物的药学（即生理学）可接受的盐类以及前药或前体药物形式。

[0075] 药学可接受的盐类的实例包括但不限于无毒性无机和有机酸加成盐类，例如盐酸盐、氢溴酸盐、硝酸盐、高氯酸盐、磷酸盐、硫酸盐、甲酸盐、乙酸盐、阿康酸盐、抗坏血酸盐、苯磺酸盐、苯甲酸盐、肉桂酸盐、柠檬酸盐、双羟萘酸盐、庚酸盐、富马酸盐、谷氨酸盐、羟乙酸盐、乳酸盐、马来酸盐、丙二酸盐、扁桃酸盐、甲磺酸盐、萘-2-磺酸盐、酞酸盐、水杨酸盐、山梨酸盐、硬脂酸盐、琥珀酸盐、酒石酸盐、对甲苯磺酸盐等。这种盐可通过本领域众所周知和描述的方法形成。

[0076] 并不视为药学可接受的其他酸，例如草酸可以用于制备用作得到本发明化合物及其药学可接受的酸加成盐的中间体的盐。

[0077] 本发明化合物的药学可接受的阳离子盐的实例包括但不限于包含阴离子基团的本发明化合物的钠、钾、钙、镁、锌、铝、锂、胆碱、赖氨酸盐（lysinium）和铵的盐等。这种阳离子盐可以通过本领域众所周知和描述的方法形成。

[0078] 在本发明上下文中，含 N 化合物的“**盐**”也被认为是药学可接受的盐。优选的“**盐**”包括烷基-**盐**、环烷基-**盐**和环烷基烷基-**盐**。

[0079] 本发明化合物的前药或前体药物形式的实例包括本发明物质的适合的前体药物的实例，包括在母体化合物的一个或多个反应性或可衍生基团上被修饰的化合物。特别关注在羧基、羟基或氨基上被修饰的化合物。适合的衍生物的实例为酯类或酰胺类。

[0080] 可以将本发明的化合物与药学可接受的溶剂（例如水、乙醇等）制成可溶性或不溶性形式。可溶性形式还可以包括水合形式，例如一水合物、二水合物、半水合物、三水合物、四水合物等。一般就本发明的目的而言，可溶性形式被视为与不溶性形式等效。

[0081] 立体异构体

[0082] 本领域技术人员会理解本发明的化合物可以以不同立体异构体形式存在，包括对映体、非对映体和顺反异构体。

[0083] 本发明包括所有这种异构体及其任意的混合物，包括外消旋混合物。

[0084] 可通过公知方法和技术将外消旋形式拆分成旋光对映体。分离对映异构体化合物（包括对映体异构中间体）的一种方式是在化合物是手性酸的情况下，通过使用旋光胺进行并且通过用酸处理释放非对映异构体的经拆分的盐。另一种将外消旋物拆分成旋光对映体的方法基于旋光基质的色谱法。由此可以将本发明的外消旋化合物例如通过例如 D- 或 L-（酒石酸盐、扁桃酸盐或樟脑磺酸盐）盐的分级结晶拆分成其旋光对映体。

[0085] 还可以通过使本发明化合物与旋光活化羧酸（例如衍生自 (+) 或 (-) 苯丙氨酸、 (+) 或 (-) 苯基甘氨酸、 (+) 或 (-) 樟脑酸的羧酸）反应形成非对映异构体酰胺类，或通过使本发明化合物与旋光氯甲酸酯等反应形成非对映异构体氨基甲酸酯类，拆分本发明的化合物。

[0086] 用于拆分旋光对映体的其他方法是本领域公知的。这种方法包括 Jaques J, Collet A, & Wilen S 在“Enantiomers, Racemates, and Resolutions”, John Wiley and Sons, 纽约 (1981) 中所述的那些方法。

[0087] 还可以由旋光原料制备旋光化合物。

[0088] N-氧化物

[0089] 在本发明的上下文中，N-氧化物意指叔胺的氧化衍生物，所述胺包括芳族的 N-杂环化合物、非芳族的 N-杂环化合物、三烷基胺和三烯基胺的氮原子。例如，含有吡啶基的化合物的 N-氧化物可以是 1-氧基-吡啶-2、-3 或 -4-基衍生物。

[0090] 可以通过在升温下使用常用氧化剂（例如过氧化氢），在有例如乙酸的酸存在下，氧化相应的含氮碱性物质，或者通过在适合的溶剂中与过酸反应，例如在二氯甲烷、乙酸乙酯或乙酸甲酯中与过乙酸反应，或在氯仿或二氯甲烷中与 3-氯过氧苯甲酸反应，制备本发明化合物的 N-氧化物。

[0091] 氘化的类似物

[0092] 本发明的化合物可以以它们的氘化类似物的形式提供。氘与碳形成在更低的频率振动的键，因此比 C-H 键更强。因此药物的“重氢”（氘）形式可以更稳定而不易降解，且在生物体中维持更长时间。

[0093] 本发明的氘化的类似物可以是完全或部分氘代的衍生物。本发明优选的氘代衍生物具有完全或部分氘代的烷基基团，特别是 $-CD_3$ （甲基-D3）或 $-CD_2CD_3$ （乙基-D5）。

[0094] 在本发明的上下文中，当特定位置指定为具有氘（描述为“D”或“氘”）时，将理解在该位置的氘的丰度基本上大于氘的天然丰度（即，至少掺入 50.1% 的氘），所述天然丰度是 0.015%。

[0095] 在优选的实施方案中，在该位置的氘的丰度比氘的天然丰度至少高 3340 倍（即至少掺入 50.1% 的氘），所述天然丰度是 0.015%。在本发明的其它优选的实施方案中，在该位置的氘的丰度至少是 3500 倍（掺入 52.5% 的氘），至少是 4000 倍（掺入 60% 的氘），至少是 4500 倍（掺入 67.5% 的氘），至少是 5000 倍（75% 的氘），至少是 5500 倍（掺入 82.5% 的氘），至少是 6000 倍（掺入 90% 的氘），至少是 6333.3 倍（掺入 95% 的氘），至少是 6466.7 倍（掺入 97% 的氘），至少是 6600 倍（掺入 99% 的氘），或至少是 6633.3 倍（掺入 99.5% 的氘）。

[0096] 标记的化合物

[0097] 本发明的化合物可以以其标记或未标记的形式使用。在本发明的上下文中，标记的化合物具有一个或多个被具有不同于在自然界通常发现的原子质量或质量数的原子质量或质量数的原子置换的原子。所述标记能够允许便利地定量检测所述的化合物。

[0098] 本发明标记的化合物可以用作各种诊断方法中的诊断工具、放射性示踪物或监测剂，并且用于体内受体成像。

[0099] 本发明标记的异构体优选包含至少一种放射性核素作为标记。发射正电子的放射性核素均为使用候选物。在本发明的上下文中，放射性核素优选自 2H （氘）、 3H （氚）、 ^{11}C 、 ^{13}C 、 ^{14}C 、 ^{131}I 、 ^{125}I 、 ^{123}I 和 ^{18}F 。

[0100] 用于检测本发明标记的异构体的物理方法可以选自正电子发射断层摄影术（PET）、单光子发射计算机断层摄影术（SPECT）、磁共振波谱分析（MRS）、磁共振成像（MRI）和计算机辅助轴向 X 射线断层摄影术（CAT）或其组合。

[0101] 制备方法

[0102] 可以通过用于化学合成的常规方法，例如在制备实施例中描述的那些方法制备本发明的化合物。用于本申请中所述方法的原料为公知的或易于通过常规方法由商购化学品

制备。

[0103] 还可以使用常规方法将本发明的一种化合物转化成本发明的另一种化合物。

[0104] 可以通过常规技术,例如通过提取、结晶、蒸馏、色谱等分离本文所述的反应终产物。

[0105] 本领域技术人员将理解,为以其他方式制备本发明的化合物 - 和在某些情形中,以更方便的方式制备本发明的化合物 - 前述单独的方法步骤可以以不同顺序进行,和 / 或单独的反应可以在整个途径中的不同阶段进行 (即化学转化可以以与那些前述与具体的反应相关的不同中间体进行)。

[0106] 生物学活性

[0107] 根据本发明的化合物具有对去甲肾上腺素和多巴胺的调节性质以及某些程度的对 5-羟色胺的调节性质,它们和它们的药物组合物均适用于治疗包括精神障碍的很多中枢神经系统障碍。特别是,所述化合物和它们的药物组合物用于治疗 CNS 障碍,其中皮质单胺能系统由于直接或间接原因产生功能障碍。在另一个实施方案中,根据本发明的化合物可以用于治疗情感障碍和认知障碍,所述障碍包括神经变性和发育障碍。而且,对多巴胺能系统具有调节效果的化合物也可以用于改善运动和认知功能。

[0108] 在特定实施方案中,考虑将本发明的化合物用于治疗、预防或减轻痴呆、与年龄相关的认知损伤、儿童发育障碍、ADHD、脑瘫、亨廷顿病、Gilles de la Tourette 综合征、抑郁、双相情感障碍、精神分裂症、精神分裂症样精神障碍、广泛性焦虑障碍 (GAD)、特异恐怖、惊恐障碍、睡眠障碍、双极性障碍、药物诱导的精神障碍、医源性精神病、医源性幻觉症、非医源性精神病、非医源性幻觉症、心境障碍、焦虑障碍、抑郁、强迫观念与行为疾病 (obsessive-compulsive disease)、涉及衰老的情绪紊乱、阿尔茨海默氏病、痴呆、障碍涉及阿尔茨海默氏病的痴呆、与年龄相关的认知损伤、脑损伤、物质滥用、由误用食物 (misuse of food) 表征的障碍、睡眠障碍、性功能障碍、进食障碍、肥胖、头痛、由肌紧张增加表征的病症中的疼痛、运动障碍、帕金森氏病、帕金森综合征、震颤麻痹综合征、运动失调、左旋多巴诱导的运动失调、张力障碍、神经发育障碍、神经变性障碍、抽搐、震颤、多动腿、发作性睡眠和行为障碍 (behavioural disorders)。

[0109] 药物组合物

[0110] 在另一个方面,本发明提供了包含治疗有效量的本发明的化合物的新药物组合物。

[0111] 本发明涉及包含本发明的化合物的药物组合物,和它们在治疗 CNS 障碍中的应用。有机和无机酸均可以用于形成根据本发明的化合物的非毒性可药用酸加成盐。本发明的化合物的适合的酸加成盐包括与例如上述提及的那些的药学可接受的盐形成的那些。包含根据本发明的化合物的药物组合物也可以含有用于促进药物制备物制备或制备物给药的物质。该物质对于本领域技术人员是众所周知的,且可以是例如可药用佐剂、载体和防腐劑。

[0112] 在临床实践中,根据本发明的化合物通常以含有活性成分的药物制备物的形式口服、经直肠、经鼻或经注射给予,所述活性成份可作为游离碱或作为可药用非毒性酸加成盐,所述酸加成盐例如盐酸化物、乳酸盐、乙酸盐或氨基磺酸盐,与可药用载体结合。载体可以是固体、半固体或液体制剂。通常活性物质将占制备物重量的 0.1 至 99%,更特定地对于

意欲用于注射的制备物占制备物重量的 0.5 至 20%，对于适于口服给药的制备物占制备物重量的 0.2 至 50%。

[0113] 为制备含有根据本发明的化合物的药物制备物，所述化合物呈用于口服的剂量单位形式，所选择的化合物可以与固体赋形剂混合，所述赋形剂例如乳糖、蔗糖、山梨糖醇、甘露糖醇、例如马铃薯淀粉、玉米淀粉或支链淀粉的淀粉、纤维素衍生物、例如明胶或聚乙烯-吡咯烷的粘合剂、例如硬脂酸镁、硬脂酸钙、聚乙二醇、蜡、石蜡的润滑剂等，然后压缩为片剂。如果需要包衣片剂，核心物质 (cores) (如上所述制备) 可以用浓缩糖溶液包衣，所述糖溶液可以含有例如阿拉伯胶、明胶、滑石、二氧化钛等。可代替地，片剂可以用本领域技术人员已知的聚合物包衣，该聚合物溶解在容易挥发的有机溶剂或有机溶剂的混合物中。可以向这些包衣中加入染料以容易地区分含有不同活性物质或不同量的活性化合物的片剂。

[0114] 为制备软明胶胶囊，活性物质可以与例如植物油或聚乙二醇混合。硬明胶胶囊可以含有使用所提及的用于片剂的赋形剂的活性物质的颗粒，所述赋形剂例如乳糖、蔗糖、山梨糖醇、甘露糖醇、淀粉 (例如马铃薯淀粉、玉米淀粉或支链淀粉)、纤维素衍生物或明胶。也可以将液体或半固体的药物填充进硬明胶胶囊。

[0115] 适于口服给药的片剂和胶囊配制剂的实例如下：

[0116]

片剂 I	mg/片剂
化合物	100
乳糖欧洲药典	182.75
交联羧甲纤维素钠	2.0
玉米淀粉糊(5% w/v 糊剂)	2.25
硬脂酸镁	3.0
片剂 II	mg/片剂
化合物	50
乳糖欧洲药典	223.75
交联羧甲纤维素钠	6.0
玉米淀粉	15.0
聚乙烯吡咯烷酮(5% w/v 糊剂)	2.25
硬脂酸镁	3.0

[0117]

[0118]

片剂 III	mg/片剂
化合物	1.0
乳糖欧洲药典	93.25
交联羧甲纤维素钠	4.0
玉米淀粉糊(5% w/v 糊剂)	0.75
硬脂酸镁	1.0
胶囊	mg/胶囊
化合物	10
乳糖欧洲药典	488.5
镁	1.5

[0119]

[0120] 用于直肠的剂量单元可以是溶液或混悬剂,或可以制备成包含与中性脂肪基质混合的活性物质的栓剂的形式,或包含与植物油或石蜡油混合的活性物质的明胶直肠胶囊。用于口服的液体制备物可以呈糖浆剂或混悬剂的形式,例如含有占大约 0.2%至约 20%重量的本文所述的活性物质的溶液,在该溶液中其余是糖和乙醇、水、甘油和丙二醇的混合物。任选地,这类液体制备物可以含有着色剂、矫味剂、作为增稠剂的糖精和羧甲纤维素或对本领域技术人员已知的其它赋形剂。

[0121] 通过注射用于肠胃外的溶液可以制成活性物质的水溶性药学可接受的盐的水溶液,所述盐的浓度优选为 0.5%至约 10%重量。这些溶液也可以含有稳定剂和/或缓冲剂,且可以以不同剂量单位安瓿方便地提供。使用和对被治疗的患者的给药对本领域普通技术人员将是显而易见的。

[0122] 对鼻内给药或吸入给药,本发明的化合物可以溶液、干燥粉末或悬浮液的形式递送。可以通过泵喷雾容器给药,所述容器通过患者挤压或抽吸,或通过从加压容器或喷雾器,使用适合的抛射剂(例如二氯二氟甲烷、三氯氟甲烷、二氯四氟乙烷、二氧化碳或其它适合的气体)进行的气溶胶喷雾给药。本发明的化合物也可以通过干燥粉末吸入器给药,其作为细碎的粉末与载体物质(例如糖类)组合,或作为微球。吸入器、泵喷雾或气溶胶喷雾可以是单剂量或多剂量。可以通过递送测量的量的活性化合物的阀控制剂量。

[0123] 本发明的化合物也可以以控释配制剂给予。化合物以所需要的速率释放以在所期望的时间段保持恒定的药理学活性。这种剂型在预定的时间对身体提供药物的供应,因此与常规非控制配制剂相比,在更长的时间段保持药物水平在治疗性范围中。化合物也可以制成控释配制剂,其中活性化合物的释放是靶向的。例如,通过配制剂的 pH 灵敏度,化合物的释放可以局限于消化系统的特定区域。对本领域技术人员来说这种配制剂是众所周知的。

[0124] 制剂和给药技术的其它细节可以参见最新版的 Remington's Pharmaceutical Sciences (Maack Publishing Co., Easton, PA)。

[0125] 根据障碍、被治疗的患者和给药途径,可以以不同剂量给予组合物。剂量将也取决

于吸收潜能和给药频率和途径的关系。该剂量可以每日给予 1 次、2 次或 3 次或更多次。本发明的化合物可以以每 kg 体重每天 0.01mg 至 500mg 的剂量范围给予受试者, 尽管根据所治疗的受试者的体重、性别和状态、所治疗的疾病状态和所选择的具体的给药途径必须存在变化。但是, 范围在每 kg 体重每天 0.1mg 至 10mg 的剂量水平 (单剂量或分份剂量) 最适于用于人以治疗该疾病。可代替地, 剂量水平使化合物的血清浓度在 0.1nM 至 10 μ M。

实施例

[0126] 进一步在下文实施例中阐述本发明, 其不意欲以任何方式限制本发明的范围。

[0127] 实施例 1

[0128] 3-(2,3-二氟代苯基)-1-乙基氮杂环丁烷-3-醇

[0129] 将 1,3-二氯-2-(2,3-二氟代苯基)丙烷-2-醇 (6.0g, 24.89mmol) 溶于乙腈 (90ml), 转移至 6 个不同的微波小瓶中, 其中各小瓶含有相等的量 (1.0g, 2.49mmol)。向各管中加入碳酸氢钠 (1.04g, 12.44mmol (总共 6.27g, 74.67mmol)), 将管密封。通过隔膜加入在四氢呋喃中的乙胺 (2.0M, 2.07ml, 4.15mmol (总共 12.44ml, 24.89mmol)), 将混合物在 120°C 微波辐射下加热 30min。再加入在四氢呋喃中的乙胺 (2.0M, 1.03ml, 2.07mmol (总共 6.22ml, 12.44mmol)), 将混合物在 120°C 微波辐射下加热 30min。加入其中混合水 (100ml) 和叔丁基甲醚 (100ml) 的溶液, 收集有机相。用叔丁基甲醚 (100ml) 萃取水相, 将混合的有机相干燥 (Na_2SO_4) 和蒸发。通过快速柱色谱法 (乙酸乙酯 / 甲醇, 1 : 0 至 9 : 1) 在硅胶上纯化粗产物, 得到标题化合物 (2.53g, 48%)。胺转化为富马酸盐, 从乙醇 / 乙醚 / 二异丙基醚重结晶 : M. p. 148–150°C。MS m/z (相对强度, 70eV) 213 (M^+ , 1), 156 (39), 141 (75), 127 (56), 58 (bp)。

[0130] 实施例 2

[0131] 3-(3,4-二氟代苯基)-1-乙基氮杂环丁烷-3-醇

[0132] 将 3-(3,4-二氟代苯基)氮杂环丁烷-3-醇 (0.3g, 1.62mmol) 三乙胺 (0.68ml, 4.87mmol) 和碘乙烷 (0.19ml, 2.44mmol) 在四氢呋喃 (15ml) 中的混合物在环境温度搅拌 15 小时。蒸发溶剂, 加入盐酸水溶液 (50mL, 10%), 用叔丁基甲醚 (2 $\times$ 50ml) 洗涤混合物。通过加入氢氧化钠水溶液 (5M) 将水相制成碱性, 用叔丁基甲醚 (2 $\times$ 50ml) 萃取。干燥合并的有机相 (Na_2SO_4), 减压蒸发, 得到粗产物 (0.26g)。通过快速柱色谱法 (乙酸乙酯 / 甲醇 1 : 1) 在硅胶上纯化, 得到 0.2g (58%) 的标题化合物。胺转化为富马酸盐, 从甲醇 / 乙醚重结晶 : M. p. 177–179°C。MS m/z (相对强度, 70eV) 213 (M^+ , 1), 141 (86), 127 (45), 114 (58), 58 (bp)。

[0133] 实施例 3

[0134] 3-(3,5-二氟代苯基)-1-乙基氮杂环丁烷-3-醇

[0135] 将 1,3-二氯-2-(3,5-二氟代苯基)丙烷-2-醇 (1.0g, 4.15mmol) 溶于乙腈 (10ml), 加入碳酸氢钠 (1.39g, 16.59mmol) 和在水中的乙胺 (70%, 0.33ml, 4.15mmol), 将混合物回流 10 小时。加入水 (50ml) 和叔丁基甲醚 (50ml), 收集有机相。用叔丁基甲醚 (50ml) 萃取水相, 用盐酸水溶液 (10%, 50ml) 萃取混合的有机相。将水相碱化, 用叔丁基甲醚 (2 $\times$ 50ml) 萃取, 干燥 (Na_2SO_4) 和蒸发, 得到 0.35g 粗产物。通过快速柱色谱法 (乙酸乙酯 / MeOH 1 : 0 $\rightarrow$ 1 : 1) 在硅胶上纯化, 得到标题化合物 (0.2g, 23%)。胺转化为富马酸

盐,从乙醇 / 乙醚 / 二异丙基醚重结晶 :M. p. 140-141℃。MS m/z (相对强度,70eV) 213 (M+, 1), 156 (36), 141 (37), 127 (64), 114 (50), 58 (bp)。

[0136] 实施例 4

[0137] 3-(3- 氯 -5- 氟代苯基)-1- 乙基氮杂环丁烷 -3- 醇

[0138] 将 3-(3- 氯 -5- 氟代苯基) 氮杂环丁烷 -3- 醇 (0. 41g, 2. 03mmol)、碳酸钾 (0. 56g, 4. 06mmol) 和碘乙烷 (0. 31g, 2. 03mmol) 在乙腈 (5ml) 中的混合物在 120℃微波辐射下加热 10min。加入水 (50ml) 和乙酸乙酯 (50ml), 收集有机相。用乙酸乙酯 (2×50ml) 萃取水相。干燥合并的有机相 (Na₂SO₄), 减压蒸发, 得到粗产物。通过快速柱色谱法 (乙酸乙酯) 在硅胶上纯化, 得到 0. 28g (60%) 的标题化合物。胺转化为富马酸盐, 从乙醇 / 乙醚 / 二异丙基醚重结晶 :M. p. 166-168℃。MS m/z (相对强度,70eV) 229 (M+, 1), 172 (23), 130 (24), 109 (33), 58 (bp)。

[0139] 实施例 5

[0140] 3-(3,4- 二氟代苯基)-1-(乙基 -D5) 氮杂环丁烷 -3- 醇

[0141] 将 3-(3,4- 二氟代苯基) 氮杂环丁烷 -3- 醇 (0. 02g, 0. 11mmol)、碳酸钾 (0. 037g, 0. 27mmol) 和碘乙烷 -d5 (0. 017g, 0. 11mmol) 在乙腈 (5ml) 中的混合物在 120℃微波辐射下加热 30min。通过 GCMS 分析粗产物。分析显示 30% 转化。MS m/z (相对强度,70eV) 218 (M+, 1), 141 (58), 127 (31), 114 (39), 63 (bp)。

[0142] 实施例 6

[0143] 3-(3- 氯 -2- 氟代苯基)-1- 乙基氮杂环丁烷 -3- 醇

[0144] 将 1,3- 二氯 -2-(3- 氯 -2- 氟代苯基) 丙烷 -2- 醇 (0. 88g, 3. 42mmol)、碳酸氢钠 (0. 92g, 10. 95mmol) 和在四氢呋喃中的乙胺 (2. 0M, 1. 82ml, 3. 64mmol) 在乙腈 (15ml) 中的混合物在 120℃微波辐射下加热 30min。再加入在四氢呋喃中的乙胺 (2. 0M, 0. 91ml, 1. 82mmol), 将混合物在 120℃微波辐射下加热 30min。加入碳酸钠水溶液 (50ml, 10%) 和乙酸乙酯 (50ml), 收集有机相。用乙酸乙酯 (50ml) 萃取水相, 干燥混合的有机相 (MgSO₄) 并蒸发。通过快速柱色谱法 (乙酸乙酯 / 异辛烷, 1 : 4 至 1 : 1) 在硅胶上纯化粗产物, 得到标题化合物 (0. 28g, 35%)。胺转化为富马酸盐, 从乙醇 / 乙醚 / 二异丙基醚重结晶 : M. p. 172-173℃。MS m/z (相对强度,70eV) 229 (M+, 1), 172 (29), 157 (56), 109 (41), 58 (bp)。

[0145] 实施例 7

[0146] 3-(2,3- 二氟代苯基)-1- 乙基氮杂环丁烷 -3- 醇 -1- 氧化物

[0147] 将 3- 氯过氧苯甲酸 (77%, 0. 98g, 4. 37mmol) 分批加入至 3-(2,3- 二氟代苯基)-1- 乙基氮杂环丁烷 -3- 醇 (0. 622g, 2. 91mmol) 在二氯甲烷 (30mL) 中的搅拌的溶液。将所得混合物在环境温度搅拌 5 小时。将反应混合物倒在碱性氧化铝柱上, 用二氯甲烷洗涤柱子, 用甲醇洗脱。通过 HPLC 在 waters OBD C18, 5 μ m (MeOH/33mM NH₃, 10 : 90 至 30 : 70) 上纯化, 得到标题化合物 (0. 160g, 23. 9%)。N- 氧化物转化为盐酸盐, 从甲醇 / 乙腈重结晶。通过 LCMS (Qtrap, Applied Biosystems, Q1MS) 分析产物 : MS (m+1) / z ; 231 (M+1, bp)。

[0148] 实施例 8

[0149] 3-(2,3- 二氟代苯基)-3- 甲氧基氮杂环丁烷

[0150] 将三氟乙酸 (3ml, 40mmol) 加入至叔丁基 3-(2,3- 二氟代苯基)-3- 甲氧基氮杂环

丁烷-1-羧酸酯 (0.7g, 2.34mmol) 在二氯甲烷 (20mL) 中的搅拌的溶液。将所得混合物在环境温度搅拌 2 小时。蒸发溶剂, 在 Biotage Isolute SCX-3SPE 柱 (用甲醇洗涤, 用甲醇 / 三乙胺, 4 : 1 洗脱) 上纯化粗产物。蒸发溶剂, 得到 (0.16g, 64%) 的标题化合物。胺转化为草酸盐, 从乙醇 / 乙醚 / 二异丙基醚重结晶 :M. p. 141-142°C。MS m/z (相对强度, 70eV) 199 (M+, 1), 170 (bp), 169 (97), 140 (82), 127 (47)。

[0151] 实施例 9

[0152] 3-(2,3-二氟代苯基)-1-乙基-3-甲氧基氮杂环丁烷

[0153] 将 3-(2,3-二氟代苯基)-3-甲氧基氮杂环丁烷 (0.75g, 4.05mmol)、碳酸钾 (0.99g, 8.1mmol) 和碘乙烷 (0.388ml, 4.05mmol) 在乙腈 (25ml) 中的混合物在环境温度搅拌 1 小时。加入水 (50mL) 和乙酸乙酯 (50mL), 收集有机相, 用乙酸乙酯 (2×50mL) 萃取水相。干燥合并的有机相 (Na₂SO₄), 过滤和蒸发至干燥。通过快速柱色谱法 (乙酸乙酯 / 甲醇 1 : 1) 在硅胶上纯化粗产物, 得到标题化合物 (0.58g, 63%)。胺转化为草酸盐, 从乙醇 / 乙醚 / 二异丙基醚重结晶 :M. p. 147-148°C。MS m/z (相对强度, 70eV) 227 (M+, 4), 170 (66), 169 (bp), 140 (63), 127 (39)。

[0154] 实施例 10

[0155] 3-(2,3-二氟代苯基)-1-(乙基-D5) 氮杂环丁烷-3-醇

[0156] 3-(2,3-二氟代苯基) 氮杂环丁烷-3-醇 (0.025g, 0.135mmol)、1-碘乙烷-D5 (0.0108ml, 0.135mmol) 和碳酸钾 (0.0373g, 0.27mmol) 在乙腈 (5ml) 中的混合物用微波辐射在 110°C 加热 10min。通过 GCMS 分析粗产物。分析显示 ~ 90% 转化。MS m/z (相对强度, 70eV) 218 (M+, 1), 156 (22), 141 (43), 127 (35), 63 (bp)。

[0157] 制备 1

[0158] 1,3-二氯-2-(2,3-二氟代苯基) 丙烷-2-醇

[0159] 在氮气下在 -78°C 将正己基锂 (2.3M 在己烷中, 41.7ml, 0.096mol) 滴加至 1-溴-2,3-二氟苯 (19.5g, 0.10mol) 在无水乙醚 (120mL) 中的溶液。将混合物搅拌 1min, 在其之后滴加 1,3-二氯丙酮 (12.2g, 0.096mol) 在无水乙醚 (30mL) 中的溶液。将所得混合物在 -78°C 搅拌 1 小时, 然后恢复至环境温度, 搅拌 1 小时。加入盐酸水溶液 (50mL, 10%), 将混合物用乙酸乙酯 (2×50mL) 萃取。用盐水洗涤合并的有机相, 干燥 (Na₂SO₄), 过滤和蒸发至干燥。通过快速柱色谱法 (乙酸乙酯 / 异辛烷, 1 : 9 至 1 : 1) 在硅胶上纯化粗产物, 得到标题化合物 (11.8g, 48%)。MS m/z (相对强度, 70eV) 241 (M+, 1), 193 (33), 191 (bp), 141 (11), 127 (68)。

[0160] 制备 2

[0161] 叔丁基 3-(3,4-二氟代苯基)-3-羟基氮杂环丁烷-1-羧酸酯

[0162] 在 -78°C 在氮气下将正己基锂 (2.3M 在己烷中, 3.0ml, 7.01mmol) 逐滴加入至 4-溴-1,2-二氟苯 (1.35g, 7.01mmol) 在无水乙醚 (50ml) 中的溶液。将混合物搅拌 10min, 在其之后, 滴加 1-叔丁氧羰基 (Boc)-氮杂环丁酮 (azetidone) (1.0g, 5.85mmol) 在无水乙醚 (10mL) 中的溶液。将所得混合物在 -78°C 搅拌 10min, 然后恢复至环境温度, 搅拌 10min。加入饱和的氯化铵水溶液 (50mL), 用叔丁基甲醚 (2×50mL) 萃取混合物。干燥合并的有机相 (Na₂SO₄), 过滤和蒸发至干燥。通过快速柱色谱法 (乙酸乙酯 / 异辛烷 1 : 1) 在硅胶上纯化粗产物, 得到标题化合物 (1.06g)。MS m/z (相对强度, 70eV) 285 (M+, 1), 156 (60),

141 (43), 127 (80), 57 (bp)。

[0163] 制备 3

[0164] 3-(3,4-二氟代苯基)氮杂环丁烷-3-醇

[0165] 将叔丁基 3-(3,4-二氟代苯基)-3-羟基氮杂环丁烷-1-羧酸酯 (1.06g, 3.72mmol) 和三氟乙酸 (3ml) 在二氯甲烷 (30ml) 中的混合物在环境温度搅拌 1.5 小时。蒸发溶剂, 在 Biotage Isolute SCX-3SPE 柱 (用甲醇洗涤, 用甲醇 / 三乙胺, 4 : 1 洗脱) 上纯化粗产物, 得到标题化合物 (0.52g)。MS m/z (相对强度, 70eV) 185 (M^+ , 1), 156 (50), 141 (bp), 127 (58), 114 (90)。

[0166] 制备 4

[0167] 1,3-二氯-2-(3,5-二氟代苯基)丙烷-2-醇

[0168] 将 1-溴-3,5-二氟苯 (5.0g, 25.9mmol)、镁屑 (turnings) (0.82g, 31.1mmol) 和小片的碘在无水四氢呋喃 (50mL) 中的混合物在环境温度在氮气下搅拌 1 小时, 在其之后滴加 1,3-二氯丙酮 (3.46g, 25.9mmol) 在无水四氢呋喃 (20mL) 中的溶液。将所得混合物在环境温度搅拌 1 小时。加入盐酸水溶液 (50ml, 5%), 分离相, 用乙酸乙酯 (2×50ml) 萃取水相。用盐水洗涤合并的有机相, 干燥 (Na_2SO_4), 过滤和蒸发至干燥。通过快速柱色谱法 (乙酸乙酯 / 异辛烷, 1 : 9 至 1 : 1) 在硅胶上纯化粗产物, 得到标题化合物 (2.78g, 45%)。MS m/z (相对强度, 70eV) 241 (M^+ , 1), 193 (32), 191 (bp), 127 (68), 77 (39)。

[0169] 制备 5

[0170] 叔丁基 3-(3-氯-5-氟代苯基)-3-羟基氮杂环丁烷-1-羧酸酯

[0171] 在氮气下将 1-溴-3-氯-5-氟苯 (1.47g, 7.01mmol)、镁屑 (0.82g, 31.1mmol) 和小片的碘在无水四氢呋喃 (50mL) 中的混合物温和加热直到开始反应, 在环境温度搅拌 1 小时, 在其之后滴加 1-叔丁氧羰基-3-氮杂环丁酮 (1.0g, 5.85mmol) 在无水乙醚 (10mL) 中的溶液。将所得混合物搅拌 15min, 加入水 (70ml) 和饱和的氯化铵水溶液 (20mL), 用乙酸乙酯 (2×50ml) 萃取混合物。干燥合并的有机相 (Na_2SO_4), 过滤和蒸发至干燥。通过快速柱色谱法 (乙酸乙酯 / 异辛烷 1 : 4 至 1 : 1) 在硅胶上纯化粗产物, 得到标题化合物 (1.25g)。MS m/z (相对强度, 70eV) 285 (M^+ , 1), 156 (60), 141 (43), 127 (80), 57 (bp)。

[0172] 制备 6

[0173] 3-(3-氯-5-氟代苯基)氮杂环丁烷-3-醇

[0174] 将叔丁基 3-(3-氯-5-氟代苯基)-3-羟基氮杂环丁烷-1-羧酸酯 (1.25g, 4.14mmol) 和三氟乙酸 (3ml) 在二氯甲烷 (50ml) 中的混合物在环境温度搅拌 1 小时。蒸发溶剂, 在 Biotage Isolute SCX-3SPE 柱 (用甲醇洗涤和用甲醇 / 三乙胺, 4 : 1 洗脱) 上纯化粗产物, 得到标题化合物 (0.74g)。MS m/z (相对强度, 70eV) 201 (M^+ , 1), 172 (47), 157 (53), 130 (76), 109 (bp)。

[0175] 制备 7

[0176] 1,3-二氯-2-(3-氯-2-氟代苯基)丙烷-2-醇

[0177] 在 -78℃ 在氮气下将正己基锂 (2.5M 在己烷中, 3.2ml, 8.0mmol) 逐滴地加入至 1-溴-3-氯-2-氟苯 (1.4g, 6.7mmol) 在无水乙醚 (25mL) 中的溶液。将混合物搅拌 10min, 在其之后滴加 1,3-二氯丙酮 (1.1g, 7.3mmol) 在无水乙醚 (10ml) 中的溶液。将所得混合物在 -78℃ 搅拌 0.5 小时, 然后恢复至环境温度, 搅拌 2 小时。加入饱和的氯化铵水溶液

(25ml),用乙酸乙酯(3×25ml)萃取混合物。干燥合并的有机相(Na_2SO_4),过滤和蒸发至干燥。通过快速柱色谱法(乙酸乙酯/异辛烷,1:9至1:1)在硅胶上纯化粗产物,得到标题化合物(0.88g,51%)。MS m/z (相对强度,70eV) 257(M^+ ,1),209(64),207(bp),143(44),77(13)。

[0178] 制备 8

[0179] 叔丁基 3-(2,3-二氟代苯基)-3-羟基氮杂环丁烷-1-羧酸酯

[0180] 在-78℃,在氮气下将正丁基锂(2.5M在己烷中,4.7ml,11.8mmol)逐滴地加入至3-溴-1,2-二氟苯(2.3g,11.8mmol)在无水乙醚(20ml)中的溶液。将混合物搅拌1小时,在其之后滴加1-叔丁氧羰基-3-氮杂环丁酮(2.0g,11.7mmol)在无水乙醚(20mL)中的溶液。将所得混合物在-78℃搅拌15min,然后恢复至环境温度,搅拌2小时。加入氯化铵水溶液(50mL,50%)和二乙醚,收集有机相,用乙酸乙酯(2×50ml)萃取水相。干燥合并的有机相(Na_2SO_4),过滤和蒸发至干燥。通过快速柱色谱法(乙酸乙酯/异辛烷1:4至1:1)在硅胶上纯化粗产物,得到标题化合物(1.9g)。MS m/z (相对强度,70eV) 285(M^+ ,1),156(55),141(69),127(bp),57(88)。

[0181] 制备 9

[0182] 3-(2,3-二氟代苯基)氮杂环丁烷-3-醇

[0183] 将三氟乙酸(2ml)加入至叔丁基 3-(2,3-二氟代苯基)-3-羟基氮杂环丁烷-1-羧酸酯(0.80g,2.80mmol)在二氯甲烷(30ml)中的溶液。将反应混合物在环境温度搅拌1小时。蒸发溶剂,在Biotage Isololute SCX-3SPE柱(用甲醇洗涤和用甲醇/三乙胺,4:1洗脱)上纯化粗产物,得到标题化合物(0.52g)。MS m/z (相对强度,70eV) 185(M^+ ,1),141(68),127(bp),114(82),63(40)。

[0184] 制备 10

[0185] 叔丁基 3-(2,3-二氟代苯基)-3-甲氧基氮杂环丁烷-1-羧酸酯

[0186] 将氢化钠(在矿物油中60%的分散体,0.31g,7.7mmol)加入至叔丁基 3-(2,3-二氟代苯基)-3-羟基氮杂环丁烷-1-羧酸酯(1.1g,3.86mmol)在N,N-二甲基甲酰胺(15mL)中的溶液。将混合物搅拌20min。加入碘甲烷(0.29mL,4.63mmol)。将混合物搅拌30min,加入氯化锂水溶液(50ml,5%),用乙酸乙酯(2×50ml)萃取水相。干燥合并的有机相(Na_2SO_4),过滤和蒸发,得到标题化合物(1.55g)。MS m/z (相对强度,70eV) 299(M^+ ,1),223(21),169(62),140(49),57(bp)。

[0187] 制备 11

[0188] 1,3-二氯-2-(3,4-二氟代苯基)丙烷-2-醇

[0189] 根据制备1制备:1-溴-3,4-二氟苯(5g,25.9mmol),无水乙醚(100mL),正己基锂(2.3M在己烷中,11.2ml,25.9mmol)和1,3-二氯丙酮(3.29g,25.9mmol)。收率:4.54g(73%)。MS m/z (相对强度,70eV) 241(M^+ ,1),193(32),191(bp),141(14),127(64)。

[0190] 制备 12

[0191] 1,3-二氯-2-(3-氯-5-氟代苯基)丙烷-2-醇

[0192] 根据制备1制备:1-溴-3-氯-5-氟苯(5g,23.9mmol)、无水乙醚(100mL)、在己烷中的正己基锂(2.3M,10.4ml,23.9mmol)和1,3-二氯丙酮(3.03g,23.9mmol)。收率:4.49g(73%)。MS m/z (相对强度,70eV) 257(M^+ ,1),209(65),207(bp),211(11),143(28)。

[0193] 制备 13

[0194] 叔丁基 3-(2,3-二氟代苯基)-3-甲氧基氮杂环丁烷-1-羧酸酯

[0195] 将叔丁基 3-(2,3-二氟代苯基)-3-羟基氮杂环丁烷-1-羧酸酯 (0.7g, 2.45mmol) 溶于 N,N-二甲基甲酰胺 (20mL), 在 0℃ 加入氢化钠 (在矿物油中 60% 的分散体, 0.2g, 4.90mmol)。将混合物在 0℃ 搅拌 15min, 在环境温度搅拌 20min, 在其之后加入碘甲烷 (0.41mL, 2.94mmol)。将混合物在环境温度搅拌 1 小时, 加入氯化锂水溶液 (5%, aq, 20mL) 和乙酸乙酯 (20ml) 的混合物, 收集有机相。用乙酸乙酯 (2×20mL) 萃取水相, 干燥合并的有机相 (Na₂SO₄), 过滤和蒸发。通过快速柱色谱法 (乙酸乙酯 / 异辛烷 2 : 8 至 1 : 1) 在硅胶上纯化, 得到标题化合物 (0.7g, 95%)。MS m/z (相对强度, 70eV) 299 (M⁺, 1), 223 (60), 198 (35), 169 (bp), 170 (bp)。

[0196] 实施例 11

[0197] 生物学活性

[0198] 使用下列测试评价根据本发明的化合物。

[0199] 体内测试: 行为

[0200] 使用 8 个 Digiscan 活性监测器 (RXYZM(16)TA0, Omnitech Electronics, Columbus, OH, USA) 测定行为活性, 所述监测器连接至 Omnitech Digiscan 分析器和配备数据接口插板的 Apple Macintosh 电脑 (NB DIO-24, National Instruments, USA)。各活性监测器包含配备光线传感器的四方金属框 (W×L = 40cm×40cm)。在测定行为活性期间, 将大鼠放在透明的丙烯酸笼 (W×L×H, 40×40×30cm) 中, 将其轮流放置在活性监测器中。各活性监测器配备 3 行红外光线传感器, 各行包括 16 个传感器。2 行放置在沿笼子地面的前方和侧面, 呈 90° 角, 第 3 行放置在高于地面 10cm 以测定垂直活性。光线传感器以 2.5cm 间隔放置。各活性监测器配有相同声音和光线衰减的盒子, 所述盒子含有弱室内光线和风扇。

[0201] 计算机软件使用面向对象程序设计 (LabVIEW[®], National instruments, Austin, TX, USA) 编写。

[0202] 各活性监测器的行为数据表示动物在各时间的位置 (重力的水平中心和垂直活性), 以 25Hz 的采样频率记录且使用经典编写 (custom written) 的 LABView[™] 应用程序收集。储存各记录期间的数据并分析关于行走的距离。各行为记录期间持续 60min, 从注射测定化合物之后约 4min 开始。将类似行为的记录方法用于不用药物处理的和药物预处理的大鼠。在活性监测器中的记录期间之前 10min, 给予用 d-苯丙胺预处理的大鼠 1.5mg/kg i. P. 的剂量。在活性监测器中的记录期间之前 90min, 给予用 MK-801 预处理的大鼠 0.7mg/kg i. P. 的剂量。结果以任意长度单位以次 / 60 分钟或次 / 30 分钟的形式表示。使用针对对照组的学生 t-检验进行统计学的比较。在 MK-801 或苯丙胺预处理的动物中, 进行分别针对 MK801 或 d-苯丙胺对照的统计学的比较。

[0203] 通过曲线拟合计算减少苯丙胺诱导的过度运动的 ED₅₀ 值。对于大多化合物, 在一个单独的实验 (one single experiment) 中, 评价是基于剂量范围是 0、11、33 和 100 μmol/kg s. c 的 16 只苯丙胺预处理的动物, 而在分开的实验中采用补充剂量。基于在 1 小时测定的后 45 分钟期间的距离进行计算。距离通过苯丙胺 - 对照标准化, 且通过最小二乘方极小化拟合成函数“末端 (End) - (末端 - 对照) / (1 + (剂量 / ED₅₀)^{斜率})”。4 个参数 (对照、末端、

ED₅₀ 和斜率) 采用如下限制进行拟合: ED₅₀ > 0, 0.5 < 斜率 < 3, 末端 = 对照的 0%。锁定末端的限制用于集中于潜能而不是功效。为估计参数的可信水平, 对于每个测量值, 以随机均匀地分布的平方的权重 (squared weight) (0 至 1) 重复拟合 100 次。所呈现的 ED₅₀- 范围覆盖这些值的 95%。

[0204] 体内测定: 神经化学

[0205] 在行为活性期间之后, 将大鼠断头, 快速地取出它们的大脑, 放在用冰预冷的培养皿上。将每只大鼠的边缘前脑、纹状体、额皮质和剩余的半球部分解剖和冷冻。接着分析每个脑部分的单胺含量和它们的代谢物。

[0206] 通过 HPLC 分离和电化学检测, 定量在脑组织匀浆中的单胺递质物质 (NA (去甲肾上腺素)、DA (多巴胺)、5-HT (5-羟色胺)) 以及它们的胺 (NM (异丙肾上腺素)、3-MT (3-甲氧基酪胺)) 和酸 (DOPAC (3,4-二羟基苯乙酸)、5-HIAA (5-羟基吲哚乙酸)、HVA (高香草酸)) 代谢物。

[0207] 分析方法基于专用于胺或酸的 2 种色谱分离。2 种色谱系统共有一个配有 10 通阀的共同的自动进样器和用于同时在 2 个系统注射的 2 个样品环。2 个系统均配备反相柱 (Luna C18 (2), dp 3 μm, 50 * 2mm i.d., Phenomenex), 在玻璃化碳精电极上的 2 个电位完成电化学检测 (MF-1000, Bioanalytical Systems, inc.)。柱流出物通过 T 形连接进入检测池或废液排出口。这通过 2 个螺线管阀完成, 所述阀阻断废液或检测器出口。通过防止色谱前沿到达检测器, 实现更好的检测状态。酸系统的水性流动相 (0.4ml/min) 含有柠檬酸 14mM、柠檬酸钠 10mM、MeOH 15% (v/v) 和 EDTA 0.1mM。相对于 Ag/AgCl 参比的检测电位是 0.45 和 0.60V。胺系统的水性离子对流动相 (0.5ml/min) 含有柠檬酸 5mM、柠檬酸钠 10mM、MeOH 9% (v/v)、MeCN 10.5% v/v)、癸磺酸 0.45mM 和 EDTA 0.1mM。相对于 Ag/AgCl 参比的检测电位是 0.45 和 0.65V。

[0208] 通过曲线拟合计算 DOPAC 在纹状体中增加的 ED₅₀ 值。对于大多数化合物, 在一个单独的实验中, 评价是基于 20 只动物, 覆盖剂量范围 0、3.7、11、33 和 100 μmol/kg s.c., 在分开的实验中具有补充剂量。将 DOPAC 水平标准化于对照, 通过最小二乘方极小化拟合合成函数 “末端 - (末端 - 对照) / (1 + (剂量 / ED₅₀)^{斜率})”。4 个参数 (对照、末端、ED₅₀ 和斜率) 采用如下限制进行拟合: ED₅₀ > 0, 0.5 < 斜率 < 3, 350 < 末端 < 对照的 400%。为估计参数的可信水平, 对于每个测量值, 以随机均匀地分布的平方的权重 (0 至 1) 重复拟合 100 次。所呈现的 ED₅₀- 范围覆盖这些值的 95%。

[0209] 体内测定: 口服生物利用度

[0210] 在动脉和静脉导管植入 24 小时之后进行实验。以 12.5 μmol/kg 口服给予待测化合物或使用静脉导管以 5 μmol/kg 静脉给予, 每组 n = 3。然后在给予待测化合物之后 6 小时内在 0、3、9、27、60、120、180、240、300 和 360 分钟取动脉血样。对于各大鼠, 口服生物利用度计算为在口服给药之后得到的 AUC (曲线下面积) 与在静脉内给药之后得到的 AUC 的比率。参数 AUC 根据如下计算:

[0211] AUC: 从零时刻至最终测量的浓度 (C_{last}) 的血浆浓度对时间的曲线下面积, 通过 log/ 线性梯度方法计算。

[0212] 通过液相色谱 - 质谱 (LC-MS) (Hewlett-Packard 1100MSD Series) 测量待测化合物的水平。LC-MS 模块包括四元泵系统、真空脱气机、恒温自动进样器、恒温柱室、二极管阵

列检测器和 API-ES 喷雾室。使用 HP ChemStation rev. A. 06. 03. 系统进行数据处理。仪器设置 :MSD 模式 :选择性离子监测 (SIM)MSD 极性 :阳性气体温度 :350℃干燥气 :13,01/min 喷雾气 :50psig 毛细管电压 :5000V 碎裂器电压 :70V

[0213] 分析柱 :在 20℃的 Zorbax eclipse XDB-C8(4.6 * 150mm, 5 μm)。流动相是乙酸 (0.03%) (溶剂 A) 和乙腈 (溶剂 B)。流动相的流速是 0.8ml/min。由 12%的溶剂 B 开始等度洗脱 4,5min, 然后在 4,5min 内增加线性至 60%。

[0214] 提取方法 :将血浆样本 (0.25-0.5ml) 用水稀释至 1ml, 加入 60pmol (100 μl) 内标 (-)-OSU6241。通过加入 25 μl 饱和的 Na₂CO₃ 调节 pH 至 11。在混合之后, 用 4ml 二氯甲烷通过振荡 20min 萃取样本。将有机层离心之后转移至更小的管, 在氮气流下蒸发至干燥。将残余物溶解在 120 μl 流动相 (乙酸 (0.03%) : 乙腈, 95 : 5) 中用于 LC-MS 分析 (注射 10 μl)。对于各实例监测选择性离子 (MH⁺), 且 MH⁺296 对应 (-)-OSU6241 ((3-[3-(乙基磺酰基) 苯基]-1-丙基哌啶))。

[0215] 通过添加适当量的待测化合物至空白血浆样本中制备范围在 1-500pmol 的标准曲线。

[0216] 体外测定 :在大鼠肝微粒体中的代谢稳定性

[0217] 按照 **Förlin** L1980 的描述, 稍微进行调整, 分离大鼠肝微粒体, 例如在匀浆之前, 加入 3mL/g 肝的含有 0.15M KCl, pH 7.4 的 0.1MNa/K * PO₄ 缓冲剂 (缓冲剂 1), 将匀浆离心 20 分钟而不是 15 分钟, 上清液在 100,000g 而不是 105,000g 超速离心, 超速离心产生的沉淀混悬在 1mL/g 肝的缓冲剂 1 中的 20% v/v 87% 甘油中。

[0218] 将 1 μL 的 0.2 或 1mM 待测物质稀释在水中, 将 10 μL 20mg/mL 大鼠肝微粒体与 149 μL 37℃的缓冲剂 1 混合, 通过加入 40 μL 4.1mg/mL NADPH 开始反应。在 37℃在加热器 (LAB-LINE, MULTI-BLOK 加热器或 lab4you, 在 700rpm 的 TS-100Thermo 振荡器) 中温育 0 或 15 分钟之后, 通过加入 100 μL 纯乙腈停止反应。通过在 4℃在 10,000g 离心 10 分钟 (Heraeus, Biofuge fresco) 之后除去沉淀以将蛋白沉淀移除。使用 HPLC-MS (Hewlett-Packard 1100MSD Series), 用 Zorbax SB-C18 柱 (2.1 * 150mm, 5 μm) 并用 0.03% 甲酸和乙腈作为流动相 (梯度), 或用 Zorbax Eclipse XDB-C18 (3 * 75mm, 3.5 μm) 并用 0.03% 乙酸和乙腈作为流动相 (梯度), 分析待测化合物。计算 15min 周转作为在 15 分钟之后消除的待测化合物的百分率, 表示为 0min 水平的百分比, 即 100 * [待测化合物在 0min 的浓度 - 在 15min 的浓度] / 在 0min 的浓度。

[0219] 按照 **Förlin**, 1980 的描述进行肝微粒体的制备。用肝微粒体温育的方案在 Crespi 和 Stresser, 2000 和 Renwick 等人, 2001 中提及。微透析

[0220] 在试验中使用体重为 220-320g 的雄性 Sprague-Dawley 大鼠。在试验之前, 使动物分组居住, 每笼中 5 只动物, 可自由获得水和食物。在到达之后, 在手术及在试验中使用之前, 动物居住至少一周。各大鼠仅仅使用一次用于微透析。

[0221] 我们使用 I 形探针 (Santiago 和 Westerink, 1990) 的调整的形式 (Waters 等人, 1994)。我们使用的透析膜是 AN69 聚丙烯腈 / 甲基丙烯磺酸钠 (Sodiummethallylsulfonate) 共聚物 (HOSPAL ;o. d. /i. d. 310/220 μm ;Gambro, Lund, Sweden)。在背部纹状体中我们使用具有外露长度 3mm 的透析膜膜的探针, 在额前皮质中相应的长度是 2.5mm。在将大鼠装入 Kopf 立体定位仪的情况下, 在异氟烷吸入麻醉下对大鼠进行手术。根据 (Paxinos &

Watson,1986),计算相对于前卤点的坐标;背部纹状体 AP+1, ML±2.6, DV-6.3;Pf 皮质, AP+3.2, 8° ML±1.2, DV-4.0。在立体定位引导下将透析探针放在一个钻孔中,用磷化(phosphatine)牙科粘固剂粘合。

[0222] 在透析试验之前 48 小时使大鼠独自居住在笼子中,以使它们从手术恢复,并最小化在下次试验中药物与麻醉剂之间作用的风险。在该期间大鼠可自由获得食物和水。在试验当天,将大鼠通过转环(swiwel)连接至微灌流泵,放置在笼中,在此它们可以在限制范围内自由活动。根据(Moghaddam & Bunney,1989),灌流介质是含有 mmol/l 的:NaCl;140, CaCl₂;1.2, KCl;3.0, MgCl₂;1.0 和抗坏血酸;0.04 的林格溶液。将泵设置为灌流速度为 2 μl/min,每 20min 收集 40 μl 样品。在 2 个 HPLC 系统上分析各样品。在具有十通阀(Valco C10WE)的自动进样器(CMA 200)上,串联有 2 个样品环(4 μl 和 20 μl),各脑透析样品同时上载至两个环中。对于多巴胺(DA)、去甲肾上腺素(NA)、异丙肾上腺素(NM)、3-甲氧基酪胺(3-MT)和 5-羟色胺(5-羟基色胺,5-HT)的测定,在注射时 20 μl 样品导入柱切换系统(反相与反相离子对组合),而对于酸性单胺代谢物 3,4-二-羟基苯基乙酸(DOPAC)、高香草酸(HVA)和 5-羟基吲哚乙酸(5-HIAA)的色谱法,4 μl 样品导入反相柱。通过 2 个 EC 检测器产生的电流转化为数字数据,使用 Chromeleon 软件(Dionex)在 PC 上进行评价。方法样品周转时间是 4.5min,通常同时在系统上分析 2 个平行样本。

[0223] 在试验之后,将大鼠从灌流泵分开并断头。快速地取出它们的大脑,并放置在新配制的溶液(Kebo-lab, Sweden)中,用于随后的探针定位的检查。在瑞典哥德堡(**Göteborg**, Sweden)的动物伦理委员会批准了在这些试验中应用的方法。

[0224] 这些试验的结果列在下文表 1 中。

[0225] 表 1

[0226] 在 50 μmol/kg s.c. 与基线值相比的最大效果(对照的百分比 ±SEM)

[0227]

化合物	NA Stri± SEM	DA Stri± SEM	5-HT Stri± SEM	NA PFC± SEM	DA PFC± SEM	5-HT PFC± SEM
实施例 1	261±151	219±113	113±13	438±91	211±61	130±11
实施例 2	-	112	162	397±59	309±62	182±33
实施例 9	-	122±12	134±22	298±79	215±54	169±65

[0228]

[0229] 在清醒和自由活动的大鼠中进行微透析。

[0230] 多巴胺 = DA;去甲肾上腺素 = NA;5-羟色胺 = 5-HT;Stri = 纹状体;PFC = 额前皮质。

[0231] 参考文献

[0232] Crespi CL 和 DM Stresser:Fluorometric screening for metabolism based drug-drug interactions. J. Pharm. Tox. Meth. 200044325-331;

- [0233] **Förlin** L :Effects of Clophen A50,3-methylcholantrene, pregnenolone-16 α -carbonitrile and Phenobarbital on the hepatic microsomal cytochrome P-450-dependent monooxygenase system in rainbow trout, *salmo gairdneri*, of different age and sex. *Tox. Appl. Pharm.* 1980;54(3) 420-430 ;
- [0234] Renwick AB等人 :Metabolism of 2,5-bis(trifluoromethyl)-7-benzyloxy-4-trifluoromethylcoumarin by human hepatic CYP isoforms :evidence for selectivity towards CYP3A4. *Xenobiotica* 2001;31(4) 187-204 ;
- [0235] Moghaddam B & Bunney BS :Ionic Composition of Microdialysis Perfusing Solution Alters the Pharmacological Responsiveness and Basal Outflow of Striatal Dopamine. *J. Neurochem.* 1989;53:652-654 ;
- [0236] Paxinos G & Watson C :The Rat Brain in Stereotaxic Coordinates. New York, Academic Press, 1986。
- [0237] Santiago M & Westerink BHC :Characterization of the in vivo release of dopamine as recorded by different types of intracerebral microdialysis probes. *Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol.* 1990;342 407-414 ;
- [0238] Waters N, Lofberg L, Haadsma-Svensson S, Svensson K, Sonesson C 和 Carlsson A :Differential effects of dopamine D2 and D3 receptor antagonists in regard to dopamine release, in vivo receptor displacement and behaviour. *J. Neural. Transm. Gen. Sect.* 1994 98(1) :39-55。