

[19] 中华人民共和国国家知识产权局



[12] 发明专利申请公布说明书

[21] 申请号 200580041613.9

[51] Int. Cl.

C07D 213/46 (2006.01)
A61K 31/4406 (2006.01)

[43] 公开日 2007 年 11 月 7 日

[11] 公开号 CN 101068784A

[22] 申请日 2005.11.9

[21] 申请号 200580041613.9

[30] 优先权

[32] 2004.11.10 [33] US [31] 60/626,751

[86] 国际申请 PCT/US2005/040588 2005.11.9

[87] 国际公布 WO2006/053039 英 2006.5.18

[85] 进入国家阶段日期 2007.6.4

[71] 申请人 塔加西普特公司

地址 美国北卡罗来纳

[72] 发明人 G·M·达尔 J·A·穆诺茨

J·金奈斯 J·R·穆尔

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

权利要求书 11 页 说明书 44 页

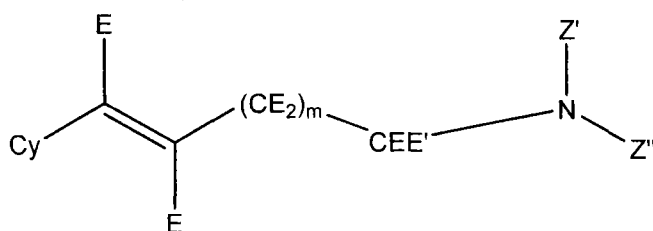
[54] 发明名称

间烟碱化合物的羟基苯甲酸盐

[57] 摘要

通过对有需要的患者给予 E - 间烟碱型化合物的羟基苯甲酸盐的组合物, 可以治疗易患或者患有病症和疾患的患者, 例如中枢神经系统疾患。 E - 间烟碱化合物的羟基苯甲酸盐的生成也可用于纯化 E - 间烟碱化合物, 因为羟基苯甲酸盐趋于结晶出来, 在溶液中留下杂质, 例如 Z - 间烟碱化合物和其中双键已经迁移的化合物。 如果需要的话, 可以将羟基苯甲酸盐转化为游离碱 (E - 间烟碱) 或者另一种药学上可接受的盐形式。 也公开了包括与烯属连接基团、例如戊烯 - 2 - 胺连接基团连接的五元杂芳基环的 E - 间烟碱型化合物, 该连接基团与末端胺基团连接。 通过对有需要的患者给予这些化合物、这些化合物的药物盐或者包括这些化合物或它们的盐的药物组合物, 可以治疗易患或者患有病症和疾患的患者, 例如中枢神经系统疾患。

1. 作为 E-间烟碱化合物与羟基苯甲酸的反应产物所生成的盐，其中该 E-间烟碱化合物具有下式：



其中：

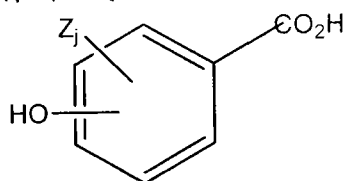
Cy 是除 5-异丙氧基吡啶以外的 5-或 6-元杂芳基环，

E 和 E' 各自代表氢、烷基或者卤代基-取代的烷基，

Z' 和 Z'' 各自代表氢或烷基，和

m 是 1、2、3、4、5 或 6；

以及该羟基苯甲酸具有下式：



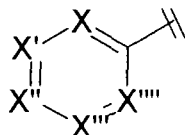
其中羟基可以位于羧酸基团的邻、间或对位，Z 代表非氢取代基，选自烷基、取代的烷基、烯基、取代的烯基、杂环基、取代的杂环基、环烷基、取代的环烷基、芳基、取代的芳基、烷基芳基、取代的烷基芳基、芳基烷基、取代的芳基烷基、F、Cl、Br、I、NR'R''、CF₃、CN、NO₂、C₂R'、SH、SCH₃、N₃、SO₂CH₃、OR'、(CR'R'')_qOR'、O-(CR'R'')_qC₂R'、SR'、C(=O)NR'R''、NR'C(=O)R''、C(=O)R'、C(=O)OR'、OC(=O)R'、(CR'R'')_qOCH₂C₂R'、(CR'R'')_qC(=O)R'、(CR'R'')_qC(CH₃)OR'、O(CR'R'')_qC(=O)OR'、(CR'R'')_qC(=O)NR'R''、(CR'R'')_qNR'R''、CH=CHR'、OC(=O)NR'R'' 和 NR'C(=O)OR''，

其中 q 是 1 至 6 的整数，R' 和 R'' 各自是氢、C₁₋₁₀ 烷基、环烷基、非芳族杂环的环，其中杂环部分的杂原子与任意其他氮、氧或硫原子被至少两个碳原子分开或者含芳族基团的基团，选自吡啶基、喹啉基、嘧啶基、咪唑基、苯基和苄基，其中任意上述可以适当地被至少一个取代

基取代, 例如烷基、羟基、烷氧基、卤代基或氨基取代基,

j 是零至三的数字, 代表可以存在于该环上的 Z 取代基数, 其中 E-间烟碱化合物与羟基苯甲酸的摩尔比为 1:2 至 2:1。

2. 权利要求 1 的盐, 其中 E' 基团是烷基, E 都是氢。
3. 权利要求 2 的盐, 其中该烷基是甲基。
4. 权利要求 1 的盐, 其中 Cy 是如下所示的六元环杂芳基:



其中每个 X、X'、X''、X''' 和 X'''' 独立地是氮、与氧键合的氮 (例如 N-氧化物或 N-O 官能度) 或者与 H 或非氢取代基基团键合的碳,

X' 或 X''' 都不是 C-O-异丙基, 和

X、X'、X''、X''' 和 X'''' 中不多于三个是氮或与氧键合的氮。

5. 权利要求 4 的盐, 其中 X、X'、X''、X''' 和 X'''' 中只有一个或两个是氮或与氧键合的氮。

6. 权利要求 5 的盐, 其中 X、X'、X''、X''' 和 X'''' 中不多于一个是与氧键合的氮。

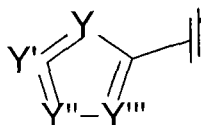
7. 权利要求 5 的盐, 其中 X''' 是氮。

8. 权利要求 5 的盐, 其中 X' 和 X''' 是氮。

9. 权利要求 4 的盐, 其中 X、X'' 和 X'''' 是与氢或非氢取代基基团 Z 键合的碳。

10. 权利要求 9 的盐, 其中 X、X'' 和 X'''' 是与氢键合的碳。

11. 权利要求 1 的盐, 其中 Cy 是下式的 5-元环杂芳基:



其中 Y 和 Y'' 各自是氮、与取代基基团键合的氮、氧、硫或与取代基基团键合的碳, Y' 和 Y''' 是氮或与取代基基团键合的碳,

虚线表明这些键(Y 与 Y' 之间和 Y' 与 Y'' 之间)可以是单键或双键,

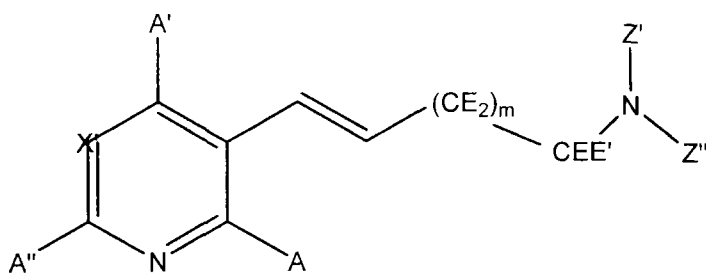
当 Y 与 Y' 之间的键是单键时, Y' 与 Y'' 之间的键必须是双键, 反之亦然,

当 Y 或 Y' 是氧或硫时, Y 和 Y' 中只有一个是氧或硫,
Y、Y'、Y'' 和 Y''' 中至少一个是氧、硫、氮或与取代基基团键合的
氮。

12. 权利要求 11 的盐, 其中 Y、Y'、Y'' 或 Y''' 中不多于三个是
氧、硫、氮或与取代基基团键合的氮。

13. 权利要求 11 的盐, 其中 Y、Y'、Y'' 或 Y''' 中至少一个、但
是不多于三个是氮。

14. 权利要求 1 的盐, 其中该 E-间烟碱具有下式:



其中 X'、E、E'、Z'、Z'' 和 m 是如权利要求 1 或 4 所定义的, A、
A' 和 A'' 是氢或取代基基团 Z, 其中 X' 不是 C-O-异丙基。

15. 权利要求 14 的盐, 其中所有 E 都是氢, E' 是烷基。

16. 权利要求 14 的盐, 其中该烷基是甲基。

17. 权利要求 14 的盐, 其中 Z' 是氢, Z'' 是氢或甲基。

18. 权利要求 14 的盐, 其中 m 是 1 或 2。

19. 权利要求 1 的盐, 其中该 E-间烟碱选自 E-间烟碱、(3E)-N-
甲基-4-(5-乙氧基-3-吡啶基)-3-丁烯-1-胺、(2S)-(4E)-N-甲基-5-(3-
吡啶基)-4-戊烯-2-胺、(2R)-(4E)-N-甲基-5-(3-吡啶基)-4-戊烯-2-
胺、(2S)-(4E)-N-甲基-5-(5-甲氧基-3-吡啶基)-4-戊烯-2-胺、
(2R)-(4E)-N-甲基-5-(5-甲氧基-3-吡啶基)-4-戊烯-2-胺、(3E)-N-甲
基-4-(5-硝基-6-氨基-3-吡啶基)-3-丁烯-1-胺、(3E)-N-甲基
-4-(5-(N-苄基酰氨基)-3-吡啶基)-3-丁烯-1-胺、(2S)-(4E)-N-甲基
-5-(5-嘧啶基)-4-戊烯-2-胺、(2R)-(4E)-N-甲基-5-(5-嘧啶基)-4-戊
烯-2-胺、(4E)-N-甲基-5-(2-氨基-5-嘧啶基)-4-戊烯-2-胺、(4E)-N-
甲基-5-(5-氨基-3-吡啶基)-4-戊烯-2-胺、(3E)-N-甲基-4-(5-异丁氧
基-3-吡啶基)-3-丁烯-1-胺、(3E)-N-甲基-4-(1-氧代-3-吡啶基)-3-

丁烯-1-胺、(4E)-N-甲基-5-(1-氧代-3-吡啶基)-4-戊烯-2-胺、(3E)-N-甲基-4-(5-乙硫基-3-吡啶基)-3-丁烯-1-胺、(4E)-N-甲基-5-(5-三氟甲基-3-吡啶基)-4-戊烯-2-胺、(4E)-N-甲基-5-(5-((羧甲基)氧基)-3-吡啶基)-4-戊烯-2-胺和(4E)-N-甲基-5-(5-羟基-3-吡啶基)-4-戊烯-2-胺。

20. 权利要求 1 的盐, 其中该 E-间烟碱选自(2S)-(4E)-N-甲基-5-(5-环己氧基-3-吡啶基)-4-戊烯-2-胺、(2R)-(4E)-N-甲基-5-(5-环己氧基-3-吡啶基)-4-戊烯-2-胺、(2S)-(4E)-N-甲基-5-(5-苯氧基-3-吡啶基)-4-戊烯-2-胺、(2R)-(4E)-N-甲基-5-(5-苯氧基-3-吡啶基)-4-戊烯-2-胺、(2S)-(4E)-N-甲基-5-(5-(4-氟苯氧基)-3-吡啶基)-4-戊烯-2-胺、(2R)-(4E)-N-甲基-5-(5-(4-氟苯氧基)-3-吡啶基)-4-戊烯-2-胺、(2S)-(4E)-N-甲基-5-(5-(4-氟苯氧基)-3-吡啶基)-4-戊烯-2-胺、(2R)-(4E)-N-甲基-5-(5-(4-氟苯氧基)-3-吡啶基)-4-戊烯-2-胺、(2S)-(4E)-N-甲基-5-(5-(3-氟基苯氧基)-3-吡啶基)-4-戊烯-2-胺、(2R)-(4E)-N-甲基-5-(5-(3-氟基苯氧基)-3-吡啶基)-4-戊烯-2-胺、(2S)-(4E)-N-甲基-5-(5-(5-吡啶氧基)-3-吡啶基)-4-戊烯-2-胺和(2R)-(4E)-N-甲基-5-(5-(5-吡啶氧基)-3-吡啶基)-4-戊烯-2-胺。

21. 权利要求 1 的盐, 其中该羟基苯甲酸是邻-、间-或对-羟基苯甲酸。

22. 权利要求 1 的盐, 其中该羟基苯甲酸是龙胆酸。

23. 名为(2S)-(4E)-N-甲基-5-(3-吡啶基)-4-戊烯-2-胺对-羟基苯甲酸盐的化合物。

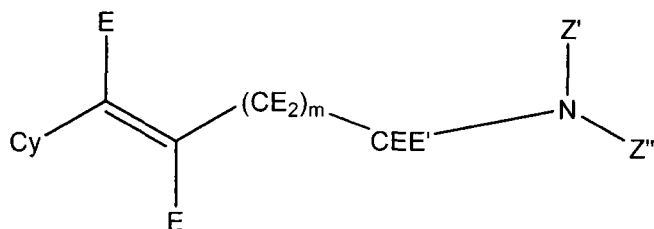
24. 名为(2S)-(4E)-N-甲基-5-(5-甲氧基-3-吡啶基)-4-戊烯-2-胺龙胆酸盐(2,5-二羟基苯甲酸盐)的化合物。

25. 名为(4E)-N-甲基-5-(5-噻啶基)-4-戊烯-2-胺龙胆酸盐(2,5-二羟基苯甲酸盐)的化合物。

26. 药物组合物, 包含任意权利要求 1-25 的盐以及药学上可接受的载体。

27. 治疗由正常神经递质释放改变所致疾患的方法，包含对有需要的受治疗者给予有效量的包含任意权利要求 1-25 的盐的组合物，其中该盐可以可选地与药学上可接受的载体一起给药。

28. 制备下式 E-间烟碱化合物或相应羟基苯甲酸盐的方法：



其中：

Cy 是除 5-异丙氧基吡啶以外的 5-或 6-元杂芳基环，

E 和 E' 各自代表氢、烷基或者卤代基-取代的烷基，

Z' 和 Z'' 各自代表氢或烷基，和

m 是 1、2、3、4、5 或 6；

包含下列步骤：

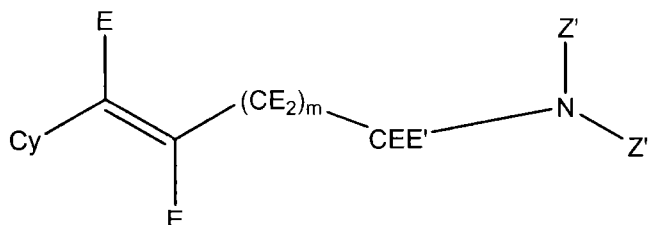
a) 在卤代 5-或 6-元杂芳基环与式 $\text{CHE}=\text{CE}-(\text{CE}_2)_m-\text{CEE}'-\text{N}(\text{Z}' \text{ 或 } \text{Z}'')$ (pg) 化合物之间进行 Heck 偶联反应，其中 pg 是胺的保护基团，和

b) 去保护被保护的胺基团，或者

c) 在卤代 5-或 6-元杂芳基环与式 $\text{CHE}=\text{CE}-(\text{CE}_2)_m-\text{CEE}'-\text{OH}$ 化合物之间进行 Heck 偶联反应，和

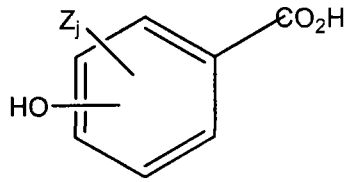
d) 转化 OH 基团为 $\text{NZ}'\text{Z}''$ 基团，

生成化合物的混合物，包括下式的 E-间烟碱：



和相关的 Z-间烟碱化合物和其他异构体，

e) 使该混合物与下式羟基苯甲酸反应生成间烟碱化合物混合物（含有 E-间烟碱化合物）的羟基苯甲酸盐：



其中羟基可以位于羧酸基团的邻、间或对位，Z代表非氢取代基，选自烷基、取代的烷基、烯基、取代的烯基、杂环基、取代的杂环基、环烷基、取代的环烷基、芳基、取代的芳基、烷基芳基、取代的烷基芳基、芳基烷基、取代的芳基烷基、F、Cl、Br、I、NR'R''、CF₃、CN、NO₂、C₂R'、SH、SCH₃、N₃、SO₂CH₃、OR'、(CR'R'')_qOR'、O-(CR'R'')_qC₂R'、SR'、C(=O)NR'R''、NR'C(=O)R''、C(=O)R'、C(=O)OR'、OC(=O)R'、(CR'R'')_qOCH₂C₂R'、(CR'R'')_qC(=O)R'、(CR'R'')_qC(CH₃)OR'、O(CR'R'')_qC(=O)OR'、(CR'R'')_qC(=O)NR'R''、(CR'R'')_qNR'R''、CH=CHR'、OC(=O)NR'R''和NR'C(=O)OR''，

其中 q 是 1 至 6 的整数，R' 和 R'' 各自是氢、C₁₋₁₀ 烷基、环烷基、非芳族杂环的环，其中杂环部分的杂原子与任意其他氮、氧或硫原子被至少两个碳原子分开或者含芳族基团的基团，选自吡啶基、喹啉基、嘧啶基、咪唑基、苯基和苄基，其中任意上述可以适当地被至少一个取代基取代，例如烷基、羟基、烷氧基、卤代基或氨基取代基，

j 是零至三的数字，代表可以存在于该环上的 Z 取代基数，

其中 E-间烟碱与羟基苯甲酸的摩尔比为 1:2 至 2:1，

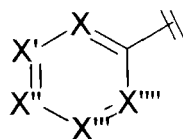
f) 分离 E-间烟碱羟基苯甲酸盐，和

g) 可选地转化 E-间烟碱羟基苯甲酸盐为 E-间烟碱化合物。

29. 权利要求 28 的方法，其中 E' 基团是烷基，E 是氢。

30. 权利要求 28 的方法，其中该烷基是甲基。

31. 权利要求 28 的方法，其中 Cy 是如下所示的六元环杂芳基：



其中每个 X、X'、X''、X''' 和 X'''' 独立地是氮、与氧键合的氮（例如 N-氧化物或 N-O 官能度）或者与 H 或非氢取代基基团 Z 键合的碳，X' 或 X''' 都不是异丙基，以及

X、X'、X''、X'''或X''''中不多于三个是氮或与氧键合的氮。

32. 权利要求 31 的方法，其中 X、X'、X''、X'''或X''''中只有一个或两个是氮或与氧键合的氮。

33. 权利要求 32 的方法，其中 X、X'、X''、X'''或X''''中不多于一个是与氧键合的氮。

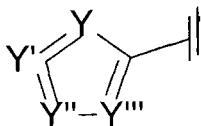
34. 权利要求 31 的方法，其中 X'''是氮。

35. 权利要求 31 的方法，其中 X'和 X'''是氮。

36. 权利要求 31 的方法，其中 X、X''和 X''''是与氢或非氢取代基基团 Z 键合的碳。

37. 权利要求 36 的方法，其中 X、X''和 X''''上的取代基基团 Z 是氢。

38. 权利要求 28 的方法，其中 Cy 是下式的 5-元环杂芳基：



其中 Y 和 Y''各自是氮、与取代基基团键合的氮、氧、硫或与取代基基团键合的碳，Y'和 Y'''是氮或与取代基基团键合的碳，

虚线表明这些键(Y与Y'之间和Y'与Y''之间)可以是单键或双键，当Y与Y'之间的键是单键时，Y'与Y''之间的键必须是双键，反之亦然，

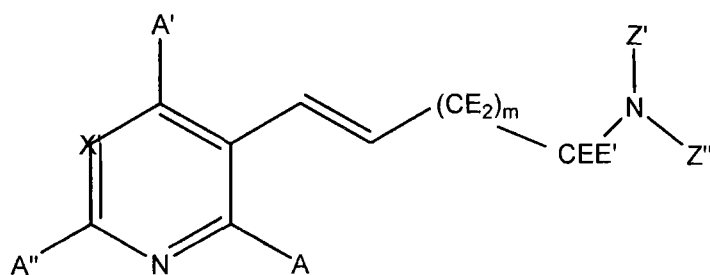
当Y或Y''是氧或硫时，Y和Y''中只有一个是氧或硫，以及

Y、Y'、Y''和Y'''中至少一个是氧、硫、氮或与取代基基团键合的氮。

39. 权利要求 38 的方法，其中 Y、Y'、Y''或Y'''中不多于三个是氧、硫、氮或与取代基基团键合的氮。

40. 权利要求 38 的方法，其中 Y、Y'、Y''和Y'''中至少一个、但是不多于三个是氮。

41. 权利要求 38 的方法，其中该 E-间烟碱具有下式：



其中 X' 、 E 、 E' 、 Z' 、 Z'' 和 m 是如权利要求 1 和 4 所定义的，但 X' 不是 C-O-异丙基， A 、 A' 和 A'' 是氢或取代基基团 Z 。

42. 权利要求 41 的方法，其中所有 E 都是氢， E' 是烷基。

43. 权利要求 42 的方法，其中该烷基是甲基。

44. 权利要求 41 的方法，其中 Z' 是氢， Z'' 是氢或甲基。

45. 权利要求 41 的方法，其中 m 是 1 或 2。

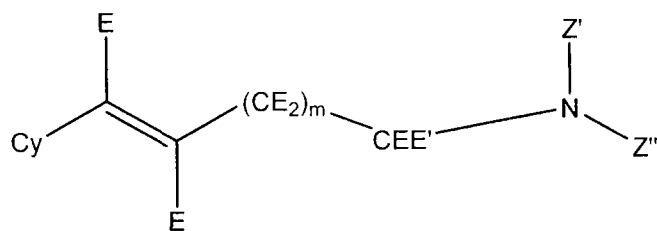
46. 权利要求 38 的方法，其中该 E-间烟碱选自 E-间烟碱、(3E)-N-甲基-4-(5-乙氧基-3-吡啶基)-3-丁烯-1-胺、(2S)-(4E)-N-甲基-5-(3-吡啶基)-4-戊烯-2-胺、(2R)-(4E)-N-甲基-5-(3-吡啶基)-4-戊烯-2-胺、(2S)-(4E)-N-甲基-5-(5-甲氧基-3-吡啶基)-4-戊烯-2-胺、(2R)-(4E)-N-甲基-5-(5-甲氧基-3-吡啶基)-4-戊烯-2-胺、(2S)-(4E)-N-甲基-5-(5-异丙氧基-3-吡啶基)-4-戊烯-2-胺、(2R)-(4E)-N-甲基-5-(5-异丙氧基-3-吡啶基)-4-戊烯-2-胺、(3E)-N-甲基-4-(5-硝基-6-氨基-3-吡啶基)-3-丁烯-1-胺、(3E)-N-甲基-4-(5-(N-苄基酰氨基)-3-吡啶基)-3-丁烯-1-胺、(2S)-(4E)-N-甲基-5-(5-嘧啶基)-4-戊烯-2-胺、(2R)-(4E)-N-甲基-5-(5-嘧啶基)-4-戊烯-2-胺、(4E)-N-甲基-5-(2-氨基-5-嘧啶基)-4-戊烯-2-胺、(4E)-N-甲基-5-(5-氨基-3-吡啶基)-4-戊烯-2-胺、(2S)-(4E)-N-甲基-5-(5-异丙氧基-1-氧代-3-吡啶基)-4-戊烯-2-胺、(3E)-N-甲基-4-(5-异丁氧基-3-吡啶基)-3-丁烯-1-胺、(3E)-N-甲基-4-(1-氧代-3-吡啶基)-3-丁烯-1-胺、(4E)-N-甲基-5-(1-氧代-3-吡啶基)-4-戊烯-2-胺、(3E)-N-甲基-4-(5-乙硫基-3-吡啶基)-3-丁烯-1-胺、(4E)-N-甲基-5-(5-三氟甲基-3-吡啶基)-4-戊烯-2-胺、(4E)-N-甲基-5-(5-((羧甲基)氧基)-3-吡啶基)-4-戊烯-2-胺、(4E)-5-(5-异丙氧基-3-吡啶基)-4-戊烯-2-胺和 (4E)-N-甲基-5-(5-羟基-3-吡啶基)-4-戊烯-2-胺。

47. 权利要求 28 的方法, 其中该 E-间烟碱选自 (2S)-(4E)-N-甲基-5-(5-环己氧基-3-吡啶基)-4-戊烯-2-胺、(2R)-(4E)-N-甲基-5-(5-环己氧基-3-吡啶基)-4-戊烯-2-胺、(2S)-(4E)-N-甲基-5-(5-苯氧基-3-吡啶基)-4-戊烯-2-胺、(2R)-(4E)-N-甲基-5-(5-苯氧基-3-吡啶基)-4-戊烯-2-胺、(2S)-(4E)-N-甲基-5-(5-(4-氟苯氧基)-3-吡啶基)-4-戊烯-2-胺、(2R)-(4E)-N-甲基-5-(5-(4-氟苯氧基)-3-吡啶基)-4-戊烯-2-胺、(2S)-(4E)-N-甲基-5-(5-(4-氯苯氧基)-3-吡啶基)-4-戊烯-2-胺、(2R)-(4E)-N-甲基-5-(5-(4-氯苯氧基)-3-吡啶基)-4-戊烯-2-胺、(2S)-(4E)-N-甲基-5-(5-(3-氟苯氧基)-3-吡啶基)-4-戊烯-2-胺、(2R)-(4E)-N-甲基-5-(5-(3-氟苯氧基)-3-吡啶基)-4-戊烯-2-胺、(2S)-(4E)-N-甲基-5-(5-(5-吡啶氧基)-3-吡啶基)-4-戊烯-2-胺和 (2R)-(4E)-N-甲基-5-(5-(5-吡啶氧基)-3-吡啶基)-4-戊烯-2-胺。

48. 权利要求 28 的方法, 其中该羧基苯甲酸是邻-、间-或对-羧基苯甲酸。

49. 任意权利要求 25-47 的方法, 其中将所述羧基苯甲酸盐转化为另一种药学上可接受的盐形式。

50. 具有下式的化合物:



其中:

Cy 是 5-元杂芳基环, 可选地被一个或两个取代基 Z 取代,

E 和 E' 各自代表氢、烷基或者卤代基-取代的烷基, Z' 和 Z'' 各自代表氢或烷基, 以及

m 是 1、2、3、4、5 或 6,

Z 是非氢取代基, 选自烷基、取代的烷基、烯基、取代的烯基、杂环基、取代的杂环基、环烷基、取代的环烷基、芳基、取代的芳基、烷基芳基、取代的烷基芳基、芳基烷基、取代的芳基烷基、F、Cl、Br、I、

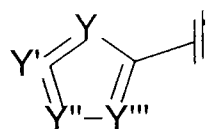
NR'R''、CF₃、CN、NO₂、C₂R'、SH、SCH₃、N₃、SO₂CH₃、OR'、(CR'R'')_qOR'、O-(CR'R'')_qC₂R'、SR'、C(=O)NR'R''、NR'C(=O)R''、C(=O)R'、C(=O)OR'、OC(=O)R'、(CR'R'')_qOCH₂C₂R'、(CR'R'')_qC(=O)R'、(CR'R'')_qC(CHCH₃)OR'、O(CR'R'')_qC(=O)OR'、(CR'R'')_qC(=O)NR'R''、(CR'R'')_qNR'R''、CH=CHR'、OC(=O)NR'R''和NR'C(=O)OR''，

其中 q 是 1 至 6 的整数，R' 和 R'' 各自是氢、C₁₋₁₀ 烷基、环烷基、非芳族杂环的环，其中杂环部分的杂原子与任意其他氮、氧或硫原子被至少两个碳原子分开，或者含芳族基团的基团，选自吡啶基、喹啉基、嘧啶基、咪唑基、苯基和苄基，其中任意上述可以适当地被至少一个取代基取代，例如烷基、羟基、烷氧基、卤代基或氨基取代基，或者其药理学上可接受的盐。

51. 权利要求 50 的化合物，其中 E' 基团是烷基，E 都是氢。

52. 权利要求 51 的化合物，其中该烷基是甲基。

53. 权利要求 50 的化合物，其中 Cy 是下式的 5-元环杂芳基：



其中 Y 和 Y'' 各自是氮、与取代基基团键合的氮、氧、硫或与取代基基团键合的碳，Y' 和 Y''' 是氮或与取代基基团键合的碳，

虚线表明这些键(Y 与 Y' 之间和 Y' 与 Y''' 之间)可以是单键或双键，当 Y 与 Y' 之间的键是单键时，Y' 与 Y''' 之间的键是双键，反之亦然，当 Y 或 Y'' 是氧或硫时，Y 和 Y'' 中只有一个是氧或硫，以及

Y、Y'、Y'' 和 Y''' 中至少一个是氧、硫、氮或与取代基基团键合的氮。

54. 权利要求 53 的化合物，其中 Y、Y'、Y'' 或 Y''' 中不多于三个是氧、硫、氮或与取代基基团键合的氮。

55. 权利要求 53 的化合物，其中 Y、Y'、Y'' 或 Y''' 中至少一个、但是不多于三个是氮。

56. 选自 (3E)-N-甲基-4-(3-甲基-5-异噁唑基)-3-丁烯-1-胺和 (3E)-N,N-二甲基-4-(3-甲基-5-异噁唑基)-3-丁烯-1-胺的化合物。

57. 药物组合物，包含任意权利要求 50-56 的化合物以及药学上可接受的载体。

58. 治疗 CNS 疾患的方法，包含对有需要的受治疗者给予有效量的包含任意权利要求 50-56 的化合物的组合物，其中该化合物可以可选地与药学上可接受的载体一起给药。

59. 包含任意权利要求 1-25 的盐的组合物的用途，用于制备治疗 CNS 疾患的药品。

60. 包含任意权利要求 50-56 的化合物的组合物的用途，用于制备治疗 CNS 疾患的药品。

间烟碱化合物的羟基苯甲酸盐

发明领域

本发明涉及制备烟碱类化合物及其药学上可接受的盐的方法以及治疗多种与中枢和自主神经系统功能障碍有关的病症和疾患的药物组合物和方法。

发明背景

烟碱已被提出具有大量药理作用。例如参见 Pullan 等, *N. Engl. J. Med.* 330: 811-815 (1994)。某些作用可能涉及对神经递质释放的作用。已经报道过烟碱给药后乙酰胆碱、多巴胺、去甲肾上腺素、血清素和谷氨酸的释放 (Rowell 等, *J. Neurochem.* 43: 1593 (1984); Rapier 等, *J. Neurochem.* 50: 1123 (1988); Sandor 等, *Brain Res.* 567: 313 (1991); Vizi, *Br. J. Pharmacol.* 47: 765 (1973); Hall 等, *Biochem. Pharmacol.* 21: 1829 (1972); Hery 等, *Arch. Int. Pharmacodyn. Ther.* 296: 91 (1977); and Toth 等, *Neurochem Res.* 17: 265 (1992))。证实性报道和其他最近的研究已经包括谷氨酸盐、一氧化氮、GABA、速激肽、细胞因子和肽在中枢神经系统 (CNS) 中的调控作用 (Brioni 等, *Adv. Pharmacol.* 37: 153 (1997))。另外, 烟碱据报道加强某些用于治疗某些障碍的药物组合物的药理学行为。例如参见 Sanberg 等, *Pharmacol. Biochem. & Behavior* 46: 303 (1993); Harsing 等, *J. Neurochem.* 59: 48 (1993); 和 Hughes, *Proceedings from Intl. Symp. Nic.* S40 (1994)。此外, 烟碱的神经保护作用已被提出, 例如参见 Sjak-shie 等, *Brain Res.* 624: 295 (1993)。各种其他有益药理作用也已被提出。例如参见 Decina 等, *Biol. Psychiatry* 28: 502 (1990); Wagner 等, *Pharmacopsychiatry* 21: 301 (1988); Pomerleau 等, *Addictive Behaviors* 9: 265 (1984); Onaivi 等, *Life Sci.* 54(3): 193 (1994); Tripathi 等, *J. Pharmacol. Exp.*

Ther. 221:91 (1982); 和 Hamon, *Trends in Pharmacol. Res.* 15:36 (1994)。

各种靶向 nAChR 的化合物已被报道可用于治疗多种病症和疾患。例如参见 Williams 等, *DN&P* 7(4):205 (1994); Arneric 等, *CNS Drug Rev.* 1(1):1 (1995); Arneric 等, *Exp. Opin. Invest. Drugs* 5(1):79 (1996); Bencherif 等, *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 279:1413 (1996); Lippiello 等, *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 279:1422 (1996); Damaj 等, *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 291:390 (1999); Chiari 等, *Anesthesiology* 91:1447 (1999); Lavand'homme and Eisenbach, *Anesthesiology* 91:1455 (1999); Holladay 等, *J. Med. Chem.* 40(28):4169 (1997); Bannon 等, *Science* 279:77 (1998); PCT WO 94/08992; PCT WO 96/31475; PCT WO 96/40682; 和美国专利 Nos. 5,583,140 to Bencherif 等; 5,597,919 to Dull 等; 5,604,231 to Smith 等; and 5,852,041 to Cosford 等。烟碱样化合物据报道特别可用于治疗多种 CNS 疾患。事实上,多种化合物已被报道具有治疗性质。例如参见 Bencherif and Schmitt, *Current Drug Targets: CNS and Neurological Disorders* 1(4):349-357 (2002), Levin and Rezvani, *Current Drug Targets: CNS and Neurological Disorders* 1(4):423-431 (2002), O'Neill, 等, *Current Drug Targets: CNS and Neurological Disorders* 1(4):399-411 (2002), 美国专利 Nos. 5,1871,166 (Kikuchi 等), 5,672,601 (Cignarella), PCT WO 99/21834 和 PCT WO 97/40049, UK 专利申请 GB 2295387 和欧洲专利申请 297,858。

CNS 障碍是神经病学障碍的一种类型。CNS 障碍可以是药物诱发的;可以归因于遗传素因、感染或创伤;或者可以是病因未知的。CNS 障碍包含神经精神病学障碍、神经病学疾病和精神疾病,包括神经变性疾病、行为障碍、认知障碍和认知情感障碍。有若干 CNS 障碍的临床表现已归因于 CNS 功能障碍(也就是由不适当的神经递质释放水平、不适当的神经递质受体性质和/或不适当的神经递质与神经递质受体

之间的相互作用)。若干 CNS 障碍可以归因于胆碱、多巴胺、去甲肾上腺素和/或血清素的缺乏。

较为普遍的 CNS 障碍包括早老性痴呆(早期发作的阿尔茨海默氏病)、老年性痴呆(阿尔茨海默型痴呆)、微梗塞性痴呆、AIDS-相关性痴呆、克-雅氏病、皮克氏病、包括帕金森氏病在内的震颤麻痹、利维小体性痴呆、进行性核上性麻痹、亨廷顿氏舞蹈病、迟发性运动障碍、运动过度、躁狂、注意涣散症、焦虑、诵读困难、精神分裂症、抑郁、强迫观念与行为性精神障碍和图雷特氏综合征。

nAChRs 亚型存在于中枢和外周神经系统中,但是亚型的分布是不均匀的。例如,在脊椎动物脑中的主要亚型是 $\alpha 4\beta 2$ 、 $\alpha 7$ 和 $\alpha 3\beta 2$,而在自主神经节占主要的亚型是 $\alpha 3\beta 4$,神经肌肉接合处的主要亚型是 $\alpha 1\beta 1\delta\gamma$ 和 $\alpha 1\beta 1\delta\epsilon$ (例如参见 Dwoskin 等, *Exp. Opin. Ther. Patents* 10: 1561 (2000); 和 Schmitt and Bencherif, *Annual Reports in Med. Chem.* 35: 41 (2000))。

一些烟碱类化合物的限制是它们引发各种不需要的药理作用,原因是它们与外周组织中 nAChRs 的相互作用(例如刺激肌肉和神经节 nAChR 亚型)。因此需要预防和/或治疗各种病症或疾患(例如 CNS 疾患)的化合物、组合物和方法,包括缓解这些疾患的症状,其中这些化合物表现烟碱样药理学,对 CNS nAChRs 具有有益的影响(例如在 CNS 发挥功能后),但是对外周 nAChRs 没有显著有关的影响(CNS nAChRs 特异性化合物)。也非常需要影响 CNS 功能而不显著影响可能诱发不需要副作用的那些受体亚型的化合物、组合物和方法(例如可感知的心血管和骨骼肌部位活性)。

本领域已经描述过治疗和/或预防上述病症和疾患的方法,这些方法给予 E-间烟碱化合物,特别是最大化 CNS 功能效应而不显著影响可能诱发不需要副作用的那些受体亚型的那些化合物。用于治疗和/或预防上述疾患的代表性 E-间烟碱化合物例如公开在美国专利 No. 5,212,188 (Caldwell 等)、美国专利 No. 5,604,231 (Smith 等)、美国专利 No. 5,616,707 (Crooks 等)、美国专利 No. 5,616,716

(Dull 等)、美国专利 No. 5,663,356 (Ruecroft 等)、美国专利 No. 5,726,316 (Crooks 等)、美国专利 No. 5,811,442 (Bencherif 等)、美国专利 No. 5,861,423 (Caldwell 等)、PCT WO 97/40011、PCT WO 99/65876、PCT WO 00/007600 和 1999 年 9 月 8 日提交的美国专利申请 No. 09/391,747 中, 每份文献的内容引用在此作为参考。

本领域所描述的生成 E-间烟碱的合成通常牵涉进行卤代杂芳基环、例如卤代吡啶或卤代嘧啶与含双键化合物之间的 Heck 反应。含双键化合物通常包括羟基, 它转化为胺基团生成 E-间烟碱, 或者包括被保护的胺基团, 它在 Heck 反应之后去保护生成 E-间烟碱。Heck 偶联化学的限制是尽管主要反应产物是所需的 E-间烟碱, 不过存在次要反应产物, 包括 Z-间烟碱, 这种间烟碱化合物中的双键从相邻于杂芳基 (例如吡啶或嘧啶) 环的位置迁移 (也就是非共轭双键), 和这样一种化合物, 其中杂芳基连接在仲 (不同于伯) 烯烃碳上 (也就是亚甲基化合物或“外”双键)。难以除去这些次要反应产物, 特别是在规模化生产中。

提供新的制备纯化 E-间烟碱化合物的方法将是有利的, 这些化合物基本上不含上述次要反应产物。提供这些药物的新的盐形式也将是有利的, 以提高它们的生物利用度和/或有助于以商业上合理的方式制备大量这些化合物。本发明提供这类新的合成方法和新的盐形式。

提供新的 E-间烟碱化合物也将是有利的。本发明提供这类新的化合物。

发明概述

本文描述新的合成 E-间烟碱化合物的方法, 以及 E-间烟碱化合物的新的药学上可接受的盐形式。也公开了包括新的盐形式的药物组合物和使用这些新的盐形式的治疗和/或预防方法。

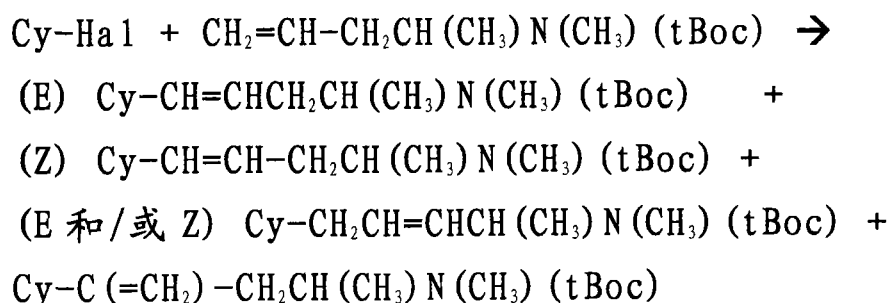
合成 E-间烟碱化合物的方法通常包括进行卤代杂芳基环、例如卤代吡啶或卤代嘧啶与含双键化合物之间的 Heck 反应。含双键化合物通常包括羟基, 它转化为胺基团生成 E-间烟碱化合物, 或者包括被保

护的胺基团，它在 Heck 反应之后去保护生成 E-间烟碱化合物。

Heck 反应和与游离胺基团生成 E-间烟碱之后（无论羟基的转化还是被保护胺基团的去保护），下一步牵涉生成 E-间烟碱化合物的羟基苯甲酸盐。在某些条件下，可以沉淀出 E-间烟碱化合物的羟基苯甲酸盐，而次要杂质（Z-间烟碱和/或 E-间烟碱化合物的异构体，其中双键迁移至不直接相邻于杂芳基环的位置，或者其中芳基与烯烃链的连接位于仲双键碳上）留在溶液中。这种改进使除去这些次要反应产物相对容易，特别是在规模化生产中。

在一种实施方式中，E-间烟碱的合成牵涉生成胺-保护的 4-戊烯-2-胺中间体，再经由 Heck 反应偶联这种中间体与卤代杂芳基环。杂芳基环的选择对于 Heck 偶联反应的成功而言并不是关键，不过吡啶和嘧啶可以是优选的。(2S)-(4E)-N-甲基-5-[3-(5-异丙氧基吡啶基)]-4-戊烯-2-胺是代表性 E-间烟碱，对-羟基苯甲酸盐是代表性羟基苯甲酸盐，(2S)-(4E)-N-甲基-5-[3-(5-异丙氧基吡啶基)]-4-戊烯-2-胺对-羟基苯甲酸盐是代表性 E-间烟碱羟基苯甲酸盐。

示范性反应如下所示：



其中 Cy 是五或六元杂芳基环。

在另一种实施方式中，使用羟基烯烃、例如 4-戊烯-2-醇进行 Heck 偶联反应，在进行 Heck 偶联反应之后羟基转化为胺基团。转化作用可以如下实现，例如转化羟基为甲苯磺酸酯，再用适合的胺置换甲苯磺酸酯，例如甲胺。在这种实施方式中，Heck 偶联反应仍然生成相同的主要和次要产物，但是它们包括羟基而非被保护的胺基团。在含胺化合物（即(E)-间烟碱）的生成之后，如果杂质（也就是 Heck 偶联反应的次要产物）尚未被除去，牵涉生成羟基苯甲酸盐的化学是

基本上相同的。

在去保护胺基团（在第一种实施方式中）或者生成胺基团（在第二种实施方式中）之后，可以与羟基苯甲酸反应生成 E-间烟碱的羟基苯甲酸盐，如本文所述。将生成主要产物（(E)-间烟碱）和次要产物的羟基苯甲酸盐。不过，在某些条件下，主要反应产物的羟基苯甲酸盐、即 (E)-间烟碱羟基苯甲酸盐将以相对纯净的形式从溶液中沉淀出来，留下富含次要产物的母液。这种结果构成 (E)-间烟碱合成和纯化的显著进步。

在一种实施方式中，分离羟基苯甲酸盐，然后用作中间体，与不同的药学上可接受的酸或其盐生成不同的盐形式。不过，在另一种实施方式中，E-间烟碱羟基苯甲酸盐用作活性药物成分 (API)。羟基苯甲酸盐可以直接使用，或者与药学上可接受的赋形剂合并于药物组合物中。羟基苯甲酸盐和/或药物组合物可以用于治疗和/或预防多种病症或疾患。这些疾患特别是以烟碱样胆碱能神经传递功能障碍为特征的那些疾患，包括牵涉神经递质释放的神经调控的疾患，例如多巴胺释放。这些化合物可以用在治疗和/或预防疾患的方法中，例如中枢神经系统 (CNS) 疾患，它们是以正常神经递质释放的改变为特征的。这些化合物也可以用于治疗某些病症（例如缓解疼痛的方法）。这些方法牵涉对受治疗者给予有效量的 E-间烟碱羟基苯甲酸盐或者包括 E-间烟碱羟基苯甲酸盐的药物组合物，如本文所述。

药物组合物当采用有效量时能够作用于患者相关烟碱样受体部位，充当多种病症和疾患的治疗和/或预防剂，特别是以正常神经递质释放改变为特征的 CNS 疾患。药物组合物能够为患有这类疾患并且表现这类疾患的临床表现的个体提供治疗益处，在于这些组合物中的化合物当采用有效量时能够 (i) 表现烟碱样药理学和影响相关烟碱样受体部位（例如激活烟碱样受体），和 (ii) 调控神经递质分泌，由此预防和抑制与这些障碍有关的症状。另外，这些化合物能够 (i) 增加患者脑中烟碱样胆碱能受体的数量，(ii) 表现神经保护效应，和 (iii) 当采用有效量时，能够表现相对低水平的不良副作用（例如血压和心率的

显著增加、对胃肠道的显著消极影响和对骨骼肌的显著影响)。

本发明的另一方面涉及上述 E-间烟碱化合物，为游离碱或者除羟基苯甲酸盐以外的药学上可接受的盐的形式，其中 Cy 环是五元杂芳基环。也公开了包括这些化合物的药物组合物和使用这些化合物的治疗和/或预防方法。

这些化合物可以通过进行卤代 5-元杂芳基环、例如卤代吡咯或卤代咪唑与含双键化合物之间的 Heck 反应加以制备。含双键化合物通常包括羟基，它转化为胺基团生成 E-间烟碱化合物，或者包括被保护的胺基团，它在 Heck 反应之后去保护生成 E-间烟碱化合物。

在一种实施方式中，E-间烟碱的合成牵涉生成胺-保护的 4-戊烯-2-胺中间体，再经由 Heck 反应偶联这种中间体与五元卤代杂芳基环。五元杂芳基环的选择对于 Heck 偶联反应的成功而言并不关键，不过吡咯和咪唑环可以是优选的。

在另一种实施方式中，使用烯醇、例如 4-戊烯-2-醇进行 Heck 偶联反应，在进行 Heck 偶联反应之后羟基转化为胺基团。转化作用可以如下实现，例如转化羟基为甲苯磺酸酯，再用适合的胺置换甲苯磺酸酯，例如甲胺。在这种实施方式中，Heck 偶联反应仍然生成相同的主要和次要产物，但是它们包括羟基而非被保护的胺基团。

这些化合物可以直接使用，或者与药学上可接受的赋形剂合并并在药物组合物中。化合物和/或药物组合物可以用于治疗和/或预防多种病症或疾患。这些疾患特别是以烟碱样胆碱能神经传递功能障碍为特征的那些疾患，包括牵涉神经递质释放的神经调控的疾患，例如多巴胺释放。这些化合物可以用在治疗和/或预防疾患的方法中，例如中枢神经系统(CNS)疾患，它们是以正常神经递质释放的改变为特征的。这些化合物也可以用于治疗某些病症(例如缓解疼痛的方法)。这些方法牵涉对受治疗者给予有效量的 E-间烟碱羟基苯甲酸盐或者包括 E-间烟碱羟基苯甲酸盐的药物组合物，如本文所述。

药物组合物当采用有效量时能够作用于患者相关烟碱样受体部位，充当多种病症和疾患的治疗和/或预防剂，特别是以正常神经递质

释放改变为特征的 CNS 疾患。药物组合物能够为患有这类疾患并且表现这类疾患的临床表现的个体提供治疗益处，在于这些组合物中的化合物当采用有效量时能够 (i) 表现烟碱样药理学和影响相关烟碱样受体部位（例如激活烟碱样受体），和 (ii) 调控神经递质分泌，由此预防和抑制与这些障碍有关的症状。另外，这些化合物能够 (i) 增加患者脑中烟碱样胆碱能受体的数量，(ii) 表现神经保护效应，和 (iii) 当采用有效量时，能够表现相对低水平的不良副作用（例如血压和心率的显著增加、对胃肠道的显著消极影响和对骨骼肌的显著影响）。

在下列详细说明和实施例中详细解释本发明的上述和其他方面。

发明的详细说明

本文所述从 E-间烟碱和羟基苯甲酸衍生的羟基苯甲酸盐具有一些优于其他从 E-间烟碱和其他酸衍生的盐的优点。一般而言，E-间烟碱的羟基苯甲酸盐是水溶性原料，本质上趋于比其他盐更高结晶性和更低吸湿性。例如，(2S)-(4E)-N-甲基-5-[3-(5-异丙氧基吡啶基)]-4-戊烯-2-胺的对-羟基苯甲酸盐是物理与化学稳定性的、自由流动的、结晶性粉末。这类性质肯定有利于药物制剂开发和药物制造。如果必要的话，这种盐可以被研磨成可接受的粒径范围，供制药加工。该盐与多种可能选择供固体口服剂型制造的赋形剂是相容的。就如下赋形剂而言尤其如此，例如多糖衍生物，它们是药学上定义的水合物，和仅松散结合有表面水的那些。举例而言，从某些 E-间烟碱、例如 E-间烟碱和富马酸衍生的盐有生成盐内杂质的倾向。例如，E-间烟碱中仲胺向富马酸中烯烃的 Michael 加成反应生成杂质。这些杂质降低盐的化学纯度，不利地影响盐在长期贮存后的化学完整性。

参照下列优选的实施方式将更好地理解本文所述合成方法。下列定义将可用于限定本发明的范围：

本文所用的“芳族”表示 3 至 10 元、优选 5-和 6-元环的芳族和杂芳族环。

本文所用的“含芳族基团的基团”表示本身是或者包括芳族基

团的部分。因此，在这种定义中包括苯基和苄基部分，因为二者是或者包括芳族基团。

本文所用的“芳基”表示具有六至十个碳原子的芳族基团，例如苯基、萘基等；“取代的芳基”表示进一步携带一个或多个如本文所定义的取代基的芳基基团。

本文所用的“烷基芳基”表示烷基-取代的芳基基团；“取代的烷基芳基”表示进一步携带一个或多个如本文所定义的取代基的烷基芳基基团；“芳基烷基”表示芳基-取代的烷基基团；“取代的芳基烷基”表示进一步携带一个或多个如本文所定义的取代基的芳基烷基基团。

本文所用的 C_{1-6} 烷基基团（低级烷基基团）在直链或支链中含有 1 至 6 个碳原子，也包括 C_{3-6} 环烷基部分和含有 C_{3-6} 环烷基部分的烷基基团。

本文所用的“烯基”表示直链或支链烃基团，包括 C_{1-8} ，优选 C_{1-5} ，并且具有至少一条碳-碳双键；“取代的烯基”表示进一步携带一个或多个如本文所定义的取代基的烯基基团。

本文所用的 C_{1-6} 烷氧基基团在直链或支链中含有 1 至 6 个碳原子，也包括 C_{3-6} 环烷基和含有 C_{3-6} 环烷基部分的烷氧基基团。

本文所用的芳基基团选自苯基、萘基和茛基。

本文所用的“环烷基”基团是饱和或不饱和的含有环状环的基团，含有三至八个碳原子，优选三至六个碳原子；“取代的环烷基”表示进一步携带一个或多个如本文所定义的取代基的环烷基基团。

本文所用的卤素是氯、碘、氟或溴。

本文所用的杂芳基基团含有 3 至 10 个成员，优选 5 或 6 个成员，包括一个或多个选自氧、硫和氮的杂原子。适合的 5-元环杂芳基部分的实例包括呋喃基、噻吩基、吡咯基、咪唑基、噁唑基、噻唑基、噻吩基、四唑基和吡唑基。适合的 6-元环杂芳基部分的实例包括吡啶基、嘧啶基和吡嗪基，其中吡啶基和嘧啶基是优选的。

本文所用的“杂环基”表示饱和或不饱和的环状基团，含有一个

或多个杂原子（例如 O、N、S）作为环结构的一部分，并且在环中具有二至七个碳原子；''取代的杂环基''表示进一步携带一个或多个如本文所定义的取代基的杂环基基团。适合的杂环基部分的实例包括但不限于吡啶基、吗啉基、吡咯烷基、咪唑烷基、吡唑烷基、异噻唑烷基、噻唑烷基、异噁唑烷基、噁唑烷基、哌嗪基、四氢吡喃基和四氢呋喃基。

本文所用的多环烷基基团是稠合的环状环结构。代表性多环烷基基团包括但不限于金刚烷基、冰片烷基、降冰片烷基、冰片烯基和降冰片烯基。多环烷基基团也可以包括一个或多个杂原子，例如 N、O 或 S。

本文所用的环烷基基团含有 3 至 8 个碳原子。适合的环烷基基团的实例包括但不限于环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基和环辛基。

本文用于任意上述术语的术语''取代''表示一个、两个或三个取代基的存在，例如烷基、取代的烷基、烯基、取代的烯基、杂环基、取代的杂环基、环烷基、取代的环烷基、芳基、取代的芳基、烷基芳基、取代的烷基芳基、芳基烷基、取代的芳基烷基、F、Cl、Br、I、NR'R''、CF₃、CN、NO₂、C₂R'、SH、SCH₃、N₃、SO₂CH₃、OR'、(CR'R'')_qOR'、O-(CR'R'')_qC₂R'、SR'、C(=O)NR'R''、NR'C(=O)R''、C(=O)R'、C(=O)OR'、OC(=O)R'、(CR'R'')_qOCH₂C₂R'、(CR'R'')_qC(=O)R'、(CR'R'')_qC(CH₃)OR'、O(CR'R'')_qC(=O)OR'、(CR'R'')_qC(=O)NR'R''、(CR'R'')_qNR'R''、CH=CHR'、OC(=O)NR'R''和 NR'C(=O)OR''，其中 q 是 1 至 6 的整数，R' 和 R'' 各自是氢或者烷基（例如 C₁₋₁₀ 烷基，优选 C₁₋₅ 烷基，更优选甲基、乙基、异丙基、叔丁基或异丁基）、环烷基（例如环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基和金刚烷基）、非芳族杂环的环（其中杂环部分的杂原子与任意其他氮、氧或硫原子被至少两个碳原子分开）（例如奎宁环基、吡咯烷基和哌啶基）、含芳族基团的基团（例如吡啶基、喹啉基、嘧啶基、呋喃基、苯基和苄基，其中任意上述可以适当地被至少一个取代

基取代, 例如烷基、羟基、烷氧基、卤代基或氨基取代基)。

本文所用的“激动剂”是刺激其结合配偶体、通常为受体的物质。刺激作用受到特定测定法背景的定义, 或者可以从文献的讨论中显而易见, 在与本领域技术人员所领会的基本上相似的环境下与被公认为特定结合配偶体的“激动剂”或“拮抗剂”的因子或物质进行比较。刺激作用可以被定义为由激动剂或部分激动剂与结合配偶体相互作用所诱发的特定作用或功能的增加, 可以包括变构效应。

本文所用的“拮抗剂”是抑制其结合配偶体、通常为受体的物质。抑制作用受到特定测定法背景的定义, 或者可以从文献的讨论中显而易见, 在与本领域技术人员所领会的基本上相似的环境下与被公认为特定结合配偶体的“激动剂”或“拮抗剂”的因子或物质进行比较。抑制作用可以被定义为由拮抗剂与结合配偶体相互作用所诱发的特定作用或功能的减少, 可以包括变构效应。

本文所用的“部分激动剂”是这样一种物质, 它为其结合配偶体提供居于由任何公认的激动剂活性标准所定义的完整或完全拮抗剂与激动剂之间的刺激水平。将被认识到的是, 刺激作用和抑制作用是根据任何有待定义为激动剂、拮抗剂或部分激动剂的物质或一类物质而加以内在定义的。本文所用的“内在活性”或“功效”涉及结合配偶体复合物的一些生物有效性量度。关于受体药理学, 其中应当定义内在活性或功效的背景将依赖于结合配偶体(例如受体/配体)复合物的背景和与特定生物学结果有关的活性的考虑。例如, 在有些环境中, 内在活性可能因所牵涉的特定第二信使系统而异。参见 Hoyer, D. and Boddeke, H., *Trends Pharmacol Sci.* 14(7):270-5 (1993)。若这类背景特异性评价是相关的, 它们在本发明背景中如何可能相关将是本领域普通技术人员所显而易见的。

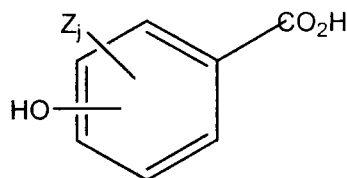
本文所用的其释放受本文所述化合物介导的神经递质包括但不限于乙酰胆碱、多巴胺、去甲肾上腺素、血清素和谷氨酸盐, 本文所述化合物充当一种或多种中枢神经系统(CNS) nAChRs 的激动剂或部分激动剂。

I. 化合物

本文所述化合物是(E)-间烟碱型化合物的羟基苯甲酸盐,或者在一些实施方式中是下述结构的间烟碱化合物,其中Cy是5-元环杂芳基部分。

A. 羟基苯甲酸

可以用于制备(E)-间烟碱型化合物的羟基苯甲酸盐的羟基苯甲酸具有下列通式:



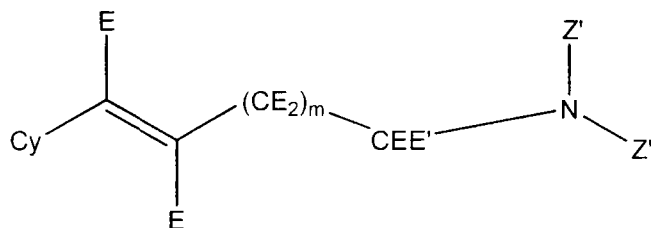
其中羟基可以位于羧酸基团的邻、间或对位,Z代表非氢取代基,j是零至三的整数,代表可以存在于环上的Z取代基数。适合的取代基Z的实例包括烷基、取代的烷基、烯基、取代的烯基、杂环基、取代的杂环基、环烷基、取代的环烷基、芳基、取代的芳基、烷基芳基、取代的烷基芳基、芳基烷基、取代的芳基烷基、F、Cl、Br、I、NR'R''、CF₃、CN、NO₂、C₂R'、SH、SCH₃、N₃、SO₂CH₃、OR'、(CR'R'')_qOR'、O-(CR'R'')_qC₂R'、SR'、C(=O)NR'R''、NR'C(=O)R''、C(=O)R'、C(=O)OR'、OC(=O)R'、(CR'R'')_qOCH₂C₂R'、(CR'R'')_qC(=O)R'、(CR'R'')_qC(CH₃)OR'、O(CR'R'')_qC(=O)OR'、(CR'R'')_qC(=O)NR'R''、(CR'R'')_qNR'R''、CH=CHR'、OC(=O)NR'R''和NR'C(=O)OR''，其中q是1至6的整数,R'和R''各自是氢或者烷基(例如C₁₋₁₀烷基,优选C₁₋₅烷基,更优选甲基、乙基、异丙基、叔丁基或异丁基)、环烷基(例如环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基和金刚烷基)、非芳族杂环的环(其中杂环部分的杂原子与任意其他氮、氧或硫原子被至少两个碳原子分开)(例如奎宁环基、吡咯烷基和哌啶基)、含芳族基团的基团(例如吡啶基、喹啉基、嘧啶基、咪唑基、苯基和苄基,其中任意上述可以适当地被至少一个取代基取代,例如烷基、羟基、烷

氧基、卤代基或氨基取代基)。其他代表性芳族环系如 Gibson 等, *J. Med. Chem.* 39: 4065 (1996) 所述。R' 和 R'' 可以是直链或支链烷基, 或者 R' 和 R'' 以及中间原子可以联合构成环结构 (例如环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基、金刚烷基或奎宁环基)。羟基苯甲酸可以可选地被手性官能团取代, 这可以有助于通过生成非对映体来纯化含有手性碳的 E-间烟碱。

可以使用的代表性苯甲酸包括水杨酸、间-羟基苯甲酸、对-羟基苯甲酸、香草酸、异香草酸、龙胆酸、没食子酸、5-氨基水杨酸、丁香酸、4-甲基水杨酸、3-氯-4-羟基苯甲酸和 5-羟基间苯二甲酸。

B. E-间烟碱

E-间烟碱化合物包括下式化合物:



其中:

Cy 是 5-或 6-元杂芳基环,

E 和 E' 各自代表氢、烷基、取代的烷基、卤代烷基、环烷基、取代的环烷基、杂环基、取代的杂环基、芳基、取代的芳基、烷基芳基、取代的烷基芳基、芳基烷基或取代的芳基烷基;

Z' 和 Z'' 各自代表氢或烷基 (包括环烷基), 优选地 Z' 和 Z'' 中至少一个是氢, 最优选地 Z' 是氢, Z'' 是甲基; 作为替代选择, Z'、Z'' 和相连氮原子可以构成环结构, 例如氮杂环丙烷基、氮杂环丁烷基、吡咯烷基、哌啶基、哌嗪基、吗啉基,

双键上的两个 E 基团都优选地是氢, 和

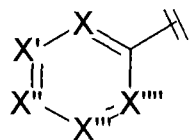
m 是 1、2、3、4、5 或 6。

在一种实施方式中, 所有 E 和 E' 都是氢, 在另一种实施方式中, 至少一个 E 或 E' 是烷基, 其余 E 和 E' 是氢。在优选的实施方式中, E'

是烷基，优选甲基。

这些化合物的异构体、混合物（包括外消旋混合物）、对映体、非对映体和互变体以及其药学上可接受的盐也落入本发明的范围。

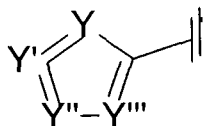
在一种实施方式中，Cy 是如下所描绘的六元环杂芳基：



其中每个 X、X'、X''、X''' 和 X'''' 独立地是氮、与氧键合的氮（例如 N-氧化物或 N-O 官能度）或者与 H 或非氢取代基基团键合的碳。X、X'、X''、X''' 和 X'''' 中不多于三个是氮或与氧键合的氮，并且优选的是 X、X'、X''、X''' 和 X'''' 中只有一个或两个是氮或与氧键合的氮。另外，非常优选的是 X、X'、X''、X''' 和 X'''' 中不多于一个是与氧键合的氮；并且优选的是如果这些成员之一是与氧键合的氮，该成员是 X''''。最优选地，X'''' 是氮。在某些优选的环境中，X' 和 X''' 都是氮。通常，X、X'' 和 X'''' 是与取代基基团键合的碳，并且通常位于 X、X'' 和 X'''' 的取代基基团是氢。就某些其他优选的化合物而言，其中 X'''' 是与取代基基团、例如氢键合的碳，X 和 X' 都是氮。在某些其他优选的化合物中，其中 X' 是与取代基基团、例如氢键合的碳，X 和 X'' 都是氮。

适合的非氢取代基基团是如上关于 Z 所定义的。

在另一种实施方式中，Cy 是下式的 5-元环杂芳基：



其中 Y 和 Y'' 各自是氮、与取代基基团键合的氮、氧、硫或与取代基基团键合的碳，Y' 和 Y''' 是氮或与取代基基团键合的碳。虚线表明这些键（Y 与 Y' 之间和 Y' 与 Y'' 之间）可以是单键或双键。不过，当 Y 与 Y' 之间的键是单键时，Y' 与 Y'' 之间的键必须是双键，反之亦然。在其中 Y 或 Y'' 是氧或硫的情况下，Y 和 Y'' 中只有一个氧或硫。Y、Y'、Y'' 和 Y''' 中至少一个必须是氧、硫、氮或与取代基基团键合的氮。优选的是 Y、Y'、Y'' 和 Y''' 中不多于三个是氧、硫、氮或与取

代基基团键合的氮。进一步优选的是 Y、Y'、Y'' 和 Y''' 中至少一个、但是不多于三个是氮。

在这种实施方式中，除了化合物的羟基苯甲酸盐以外，化合物的游离碱也旨在构成本发明的一方面。代表性五元环杂芳基包括咪喃、噻吩、2H-吡咯、吡咯、噁唑、噻唑、咪唑、吡唑、异噁唑、异噻唑、1,2,3-噁二唑、1,2,3-三唑和 1,3,4-噻二唑。

Y'、Y'' 和 Y''' 上的取代基基团当相邻时可以联合构成一个或多个饱和或不饱和的、取代或未取代的碳环或杂环的环，含有但不限于醚、缩醛、缩酮、胺、酮、内酯、内酰胺、氨基甲酸酯或脲官能度。

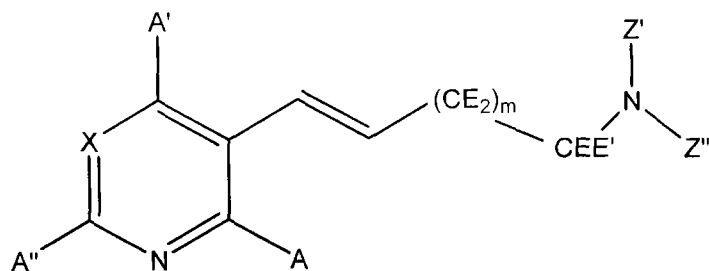
本发明的代表性化合物包括 (3E)-N-甲基-4-(3-甲基-5-异噁唑基)-3-丁烯-1-胺和 (3E)-N,N-二甲基-4-(3-甲基-5-异噁唑基)-3-丁烯-1-胺。

依赖于每种个别 E 和 E' 的特性和位置，某些化合物可能是旋光活性的（例如，化合物可以具有一个或多个手性中心，具有 R 或 S 构型）。本发明涉及这类化合物的外消旋混合物以及单一的对映体化合物。

X、X'、X''、X'''、X''''、Y'、Y'' 和 Y''' 上的取代基基团当相邻时可以联合构成一个或多个饱和或不饱和、取代或未取代的碳环或杂环的环，含有但不限于醚、缩醛、缩酮、胺、酮、内酯、内酰胺、氨基甲酸酯或脲官能度。

依赖于每种个别 E 和 E' 的特性和位置，某些化合物可能是旋光活性的（例如，化合物可以具有一个或多个手性中心，具有 R 或 S 构型）。本发明涉及这类化合物的外消旋混合物以及单一的对映体化合物。

特别关注下式的芳基取代的胺化合物：



其中 X'、E、E'、Z'、Z'' 和 m 是如上所定义的，A、A' 和 A'' 是氢或者如上关于羟基苯甲酸所定义的取代基基团 Z。优选地，所有 E

都是氢，E' 是烷基，优选甲基。优选地，Z' 是氢，Z'' 是氢或甲基。优选地，m 是 1 或 2。

示范类型的芳基取代的胺化合物是下列文献所述那些类型：美国专利 No. 5,212,188 (Caldwell 等)、美国专利 No. 5,604,231 (Smith 等)、美国专利 No. 5,616,707 (Crooks 等)、美国专利 No. 5,616,716 (Dull 等)、美国专利 No. 5,663,356 (Ruecroft 等)、美国专利 No. 5,726,316 (Crooks 等)、美国专利 No. 5,811,442 (Bencherif 等)、美国专利 No. 5,861,423 (Caldwell 等)、美国专利 No. 6,337,351 (Dull 等)、WO 97/40011、WO 99/65876 和 WO 00/007600。上述参考文献完整引用在此作为参考，目的是公开可用于实施本发明的代表性化合物。

可用于本发明的示范性化合物包括间烟碱型化合物。代表性优选的化合物包括 (E)-间烟碱、(3E)-N-甲基-4-(5-乙氧基-3-吡啶基)-3-丁烯-1-胺、(2S)-(4E)-N-甲基-5-(3-吡啶基)-4-戊烯-2-胺、(2R)-(4E)-N-甲基-5-(3-吡啶基)-4-戊烯-2-胺、(2S)-(4E)-N-甲基-5-(5-甲氧基-3-吡啶基)-4-戊烯-2-胺、(2R)-(4E)-N-甲基-5-(5-甲氧基-3-吡啶基)-4-戊烯-2-胺、(2S)-(4E)-N-甲基-5-(5-异丙氧基-3-吡啶基)-4-戊烯-2-胺、(2R)-(4E)-N-甲基-5-(5-异丙氧基-3-吡啶基)-4-戊烯-2-胺、(3E)-N-甲基-4-(5-硝基-6-氨基-3-吡啶基)-3-丁烯-1-胺、(3E)-N-甲基-4-(5-(N-苄基酰氨基)-3-吡啶基)-3-丁烯-1-胺、(2S)-(4E)-N-甲基-5-(5-噻啶基)-4-戊烯-2-胺、(2R)-(4E)-N-甲基-5-(5-噻啶基)-4-戊烯-2-胺、(4E)-N-甲基-5-(2-氨基-5-噻啶基)-4-戊烯-2-胺、(4E)-N-甲基-5-(5-氨基-3-吡啶基)-4-戊烯-2-胺、(2S)-(4E)-N-甲基-5-(5-异丙氧基-1-氧代-3-吡啶基)-4-戊烯-2-胺、(3E)-N-甲基-4-(5-异丁氧基-3-吡啶基)-3-丁烯-1-胺、(3E)-N-甲基-4-(1-氧代-3-吡啶基)-3-丁烯-1-胺、(4E)-N-甲基-5-(1-氧代-3-吡啶基)-4-戊烯-2-胺、(3E)-N-甲基-4-(5-乙硫基-3-吡啶基)-3-丁烯-1-胺、(4E)-N-甲基-5-(5-三氟甲基-3-吡啶基)-4-戊烯-2-胺、(4E)-N-甲基-5-(5-((羧甲基)氧基)-3-吡啶

基)-4-戊烯-2-胺、(4E)-5-(5-异丙氧基-3-吡啶基)-4-戊烯-2-胺和(4E)-N-甲基-5-(5-羟基-3-吡啶基)-4-戊烯-2-胺。其他代表性实例包括(2S)-(4E)-N-甲基-5-(5-环己氧基-3-吡啶基)-4-戊烯-2-胺、(2R)-(4E)-N-甲基-5-(5-环己氧基-3-吡啶基)-4-戊烯-2-胺、(2S)-(4E)-N-甲基-5-(5-苯氧基-3-吡啶基)-4-戊烯-2-胺、(2R)-(4E)-N-甲基-5-(5-苯氧基-3-吡啶基)-4-戊烯-2-胺、(2S)-(4E)-N-甲基-5-(5-(4-氟苯氧基)-3-吡啶基)-4-戊烯-2-胺、(2R)-(4E)-N-甲基-5-(5-(4-氟苯氧基)-3-吡啶基)-4-戊烯-2-胺、(2S)-(4E)-N-甲基-5-(5-(4-氯苯氧基)-3-吡啶基)-4-戊烯-2-胺、(2R)-(4E)-N-甲基-5-(5-(4-氯苯氧基)-3-吡啶基)-4-戊烯-2-胺、(2S)-(4E)-N-甲基-5-(5-(3-氟基苯氧基)-3-吡啶基)-4-戊烯-2-胺、(2R)-(4E)-N-甲基-5-(5-(3-氟基苯氧基)-3-吡啶基)-4-戊烯-2-胺、(2S)-(4E)-N-甲基-5-(5-(5-吡啶氧基)-3-吡啶基)-4-戊烯-2-胺和(2R)-(4E)-N-甲基-5-(5-(5-吡啶氧基)-3-吡啶基)-4-戊烯-2-胺。

II. 化合物制备

合成性生产本文所述(E)-间烟碱型化合物的方式可以各不相同。例如,化合物可以如下制备,芳族卤化物和含有被保护的胺取代基的末端烯烃进行钨催化的偶联反应,除去保护基团得到伯或仲胺,再可选地烷基化得到仲或叔胺。确切而言,某些间烟碱型化合物可以如下制备,使用具备被保护的胺官能度的烯烃,使3-卤代基-取代的、可选5-取代的吡啶化合物或者5-卤代基-取代的嘧啶化合物进行钨催化的偶联反应(例如,这样一种烯烃由邻苯二酰亚胺盐与3-卤代-1-丙烯、4-卤代-1-丁烯、5-卤代-1-戊烯或6-卤代-1-己烯的反应所提供)。参见 Frank 等, *J. Org. Chem.*, 43(15): 2947-2949 (1978); 和 Malek 等, *J. Org. Chem.*, 47: 5395-5397 (1982)。

在另一种实施方式中,化合物是如下合成的,缩合烯属醇、例如4-戊烯-2-醇与芳族卤化物、例如3-溴吡啶或3-碘吡啶。通常利用 Frank 等, *J. Org. Chem.*, 43: 2947-2949 (1978) 和 Malek 等, *J. Org.*

Chem., 47: 5395-5397 (1982)所述工艺类型, 牵涉钯催化的烯烃与芳族卤化物偶联。然后去甲硅烷基化, 生成烯属醇。然后利用 deCosta 等, *J. Org. Chem.*, 35: 4334-4343 (1992)所述工艺类型将醇缩合产物转化为胺。通常, 醇缩合产物如下转化为芳基取代的烯属胺, 使用甲磺酰氯或对-甲苯磺酰氯活化醇, 继之以使用氨或者伯或仲胺置换甲磺酸酯或甲苯磺酸酯。因而, 当该胺是氨时, 提供芳基取代的烯属伯胺化合物; 当该胺是伯胺时, 例如甲胺或环丁胺, 提供芳基取代的烯属仲胺化合物; 当该胺是仲胺时, 例如二甲胺或吡咯烷, 提供芳基取代的烯属叔胺化合物。其他代表性烯属醇包括 4-戊烯-1-醇、5-己烯-2-醇、5-己烯-3-醇、3-甲基-3-丁烯-1-醇、2-甲基-3-丁烯-1-醇、4-甲基-4-戊烯-1-醇、4-甲基-4-戊烯-2-醇、1-辛烯-4-醇、5-甲基-1-庚烯-4-醇、4-甲基-5-己烯-2-醇、5-甲基-5-己烯-2-醇、5-己烯-2-醇和 5-甲基-5-己烯-3-醇。三氟甲基-取代的烯属醇、例如 1,1,1-三氟-4-戊烯-2-醇可以如下制备, 利用 Kubota 等, *Tetrahedron Letters*, 33(10):1351-1354 (1992)的工艺从 1-乙氧基-2,2,2-三氟乙醇和烯丙基三甲基硅烷制备, 或者利用 Ishihara 等, *Tetrahedron Letters*, 34(56): 5777-5780 (1993)的工艺从三氟乙酸乙基酯和烯丙基三丁基锡烷制备。某些烯属醇是旋光活性的, 可以用作对映体混合物或者纯的对映体, 目的是提供芳基取代的烯属胺化合物的相应旋光活性形式。当烯属烯丙型醇、例如甲基烯丙基醇与芳族卤化物反应时, 生成芳基取代的烯属醛; 所得醛可以借助还原性胺化作用转化为芳基取代的烯属胺化合物(例如用烷基胺和氰基硼氢化钠处理)。优选的芳族卤化物是 3-溴吡啶型化合物和 3-碘吡啶型化合物。通常, 这类 3-卤代吡啶型化合物的取代基是这样的, 这些基团能够幸存于与这些化学品接触(例如甲苯磺酰氯和甲胺)和在芳基取代的烯属胺化合物的制备期间所经历的反应条件。作为替代选择, 诸如-OH、-NH₂和-SH等取代基可以被保护为相应的酰基化合物, 或者诸如-NH₂等取代基可以被保护为邻苯二酰胺官能度。在二卤代芳族化合物的情况下, 与两条不同的烯属侧链先后进行钯催化的(Heck型)偶联是可能的。

在一种实施方式中，(E)-间烟碱型化合物具有分支的侧链，例如(4E)-N-甲基-5-(5-异丙氧基-3-吡啶基)-4-戊烯-2-胺。通过利用一种合成手段，可以以汇集方式合成后者化合物，其中该侧链 N-甲基-N-(叔丁氧羰基)-4-戊烯-2-胺与 3-取代的 5-卤代基-取代的吡啶、即 5-溴-3-异丙氧基吡啶在 Heck 反应条件下偶联，继之以除去叔丁氧羰基保护基团。通常利用 W. C. Frank 等, *J. Org. Chem.* 43:2947 (1978) 和 N. J. Malek 等, *J. Org. Chem.* 47:5395 (1982) 所述工艺类型，牵涉钯催化的烯烃与芳族卤化物偶联。所需的 N-甲基-N-(叔丁氧羰基)-4-戊烯-2-胺可以如下合成：(i) 可以将商业上可获得的 4-戊烯-2-醇 (Aldrich Chemical Company, Lancaster Synthesis Inc.) 用对-甲苯磺酰氯在吡啶中处理，得到 4-戊烯-2-醇对-甲苯磺酸酯，如 T. Michel, 等, *Liebigs Ann.* 11: 1811 (1996) 所述；(ii) 可以将所得甲苯磺酸酯与过量甲胺加热，得到 N-甲基-4-戊烯-2-胺；(iii) 所得胺、例如 A. Viola 等, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* 21: 1429 (1984) 所述，可以与 1.2 摩尔当量的二碳酸二叔丁酯在无水四氢呋喃中反应，得到侧链 N-甲基-N-(叔丁氧羰基)-4-戊烯-2-胺。卤代基-取代的吡啶（例如 5-溴-3-异丙氧基吡啶）可以借助至少两种不同的途径合成。在一种制备法中，在密封玻璃试管中，在铜粉的存在下（3, 5-二溴吡啶的 5% w/w），将 3, 5-二溴吡啶与 2 摩尔当量异丙醇钾在无水异丙醇中在 140℃ 下加热 14 小时，得到 5-溴-3-异丙氧基吡啶。5-溴-3-异丙氧基吡啶的第二种制备法始于 5-溴烟酸，可以如下进行：(i) 5-溴烟酸如下转化为 5-溴烟酰胺，先用亚硫酸氯处理，继之以中间体酰氯与氨水反应；(ii) 所得 5-溴烟酰胺、如 C. V. Greco 等, *J. Heterocyclic Chem.* 7(4):761 (1970) 所述受到 Hofmann 降解，用氢氧化钠和 70% 次氯酸钙处理；(iii) 所得 3-氨基-5-溴吡啶、C. V. Greco 等, *J. Heterocyclic Chem.* 7(4): 761 (1970) 所述，可以如下转化为 5-溴-3-异丙氧基吡啶，在酸性条件下用亚硝酸异戊酯重氮化，继之以用异丙醇处理中间体重氮盐，得到 5-溴-3-异丙氧基吡啶。钯催化的 5-溴-3-异丙氧基吡啶与 N-甲基-N-(叔丁氧羰基)-4-戊烯-2-

胺偶联是在乙腈-三乙胺(2:1, v/v)中进行的, 使用由1摩尔%乙酸钯(II)和4摩尔%三邻-甲苯膦组成的催化剂。反应可以如下进行, 将各组分在80℃下加热20小时, 得到(4E)-N-甲基-N-(叔丁氧羰基)-5-(5-异丙氧基-3-吡啶基)-4-戊烯-2-胺。叔丁氧羰基保护基团的除去可以如下完成, 在0℃下用30摩尔当量的三氟乙酸在茴香醚中处理, 得到(4E)-N-甲基-5-(5-异丙氧基-3-吡啶基)-4-戊烯-2-胺。利用这种类型的工艺(也就是用钠或钾的醇化物或芳基氧化物处理, 随后 Heck 偶联和去保护), 可以从3,5-二溴吡啶获得多种 N-甲基-5-(5-烷氧基或5-芳氧基-3-吡啶基)-4-戊烯-2-胺。

在另一种实施方式中, 诸如(4E)-N-甲基-5-(5-甲氧基-3-吡啶基)-4-戊烯-2-胺等化合物可以如下合成, 在 Heck 反应条件下偶联卤代基-取代的吡啶、即5-溴-3-甲氧基吡啶与含有仲醇官能度的烯烃、即4-戊烯-2-醇; 所得吡啶基醇中间体可以转化为其对-甲苯磺酸酯, 继之以用甲胺处理。通常利用 W. C. Frank 等, *J. Org. Chem.* 43: 2947 (1978)和 N. J. Malek 等, *J. Org. Chem.* 47: 5395 (1982)所述工艺类型, 牵涉钯催化的烯烃与芳族卤化物偶联。利用与 H. J. den Hertog 等, *Recl. Trav. Chim. Pays-Bas* 67: 377 (1948)所述相似的方法合成卤代基-取代的吡啶、即5-溴-3-甲氧基吡啶, 也就是在密封玻璃试管中, 在铜粉的存在下(3,5-二溴吡啶的5% w/w), 将3,5-二溴吡啶与2.5摩尔当量甲醇钠在无水甲醇中在150℃下加热14小时, 生成5-溴-3-甲氧基吡啶。所得5-溴-3-甲氧基吡啶、如 D. L. Comins, 等, *J. Org. Chem.* 55: 69 (1990)所述, 可以与4-戊烯-2-醇在乙腈-三乙胺(1:1:1, v/v)中偶联, 使用由1摩尔%乙酸钯(II)和4摩尔%三邻-甲苯膦组成的催化剂。反应是如下进行的, 在密封的试管中将各组分在140℃下加热14小时, 得到(4E)-N-甲基-5-(5-甲氧基-3-吡啶基)-4-戊烯-2-醇。在0℃下将所得醇用2摩尔当量对-甲苯磺酰氯在无水吡啶中处理, 生成(4E)-N-甲基-5-(5-甲氧基-3-吡啶基)-4-戊烯-2-醇对-甲苯磺酸酯。将甲苯磺酸酯中间体用120摩尔当量甲胺的40%水溶液处理, 其中含有少量乙醇作为助溶剂, 生成

(4E)-N-甲基-5-(5-甲氧基-3-吡啶基)-4-戊烯-2-胺。当 3,5-二溴吡啶在上述条件下与 N-甲基-N-(叔丁氧羰基)-4-戊烯-2-胺进行 Heck 偶联时,生成 N-甲基-N-(叔丁氧羰基)-5-(5-溴-3-吡啶基)-4-戊烯-2-胺。它可以在随后的 Heck 反应中与苯乙烯偶联和去保护(除去叔丁氧羰基),如前文所述,得到(4E)-N-甲基-5-[3-(5-反式- β -苯乙炔基吡啶基)]-4-戊烯-2-胺。相似的与乙炔基苯二次偶联和随后的去保护将得到(4E)-N-甲基-5-[3-(5-苯乙炔基吡啶基)]-4-戊烯-2-胺。

可以提供某些芳基取代的烯属胺化合物的旋光活性形式,例如(2S)-(4E)-N-甲基-5-(3-吡啶基)-4-戊烯-2-胺。在一种合成途径中,后者类型的化合物是如下合成的,在 Heck 反应条件下偶联卤代基-取代的吡啶,即 3-溴吡啶与具备手性仲醇官能度的烯烃,即(2R)-4-戊烯-2-醇。所得手性吡啶基醇中间体(2R)-(4E)-5-(3-吡啶基)-4-戊烯-2-醇转化为其相应的对-甲苯磺酸酯,随后用甲胺处理,导致甲苯磺酸酯的置换和构型的反转。通常利用 W. C. Frank 等, *J. Org. Chem.* 43: 2947 (1978) 和 N. J. Malek 等, *J. Org. Chem.* 47: 5395 (1982) 所述工艺类型,牵涉钯催化的芳族卤化物与烯烃偶联。手性侧链(2R)-4-戊烯-2-醇可以如下制备,利用 A. Kalivretenos, J. K. Stille, and L. S. Hegedus, *J. Org. Chem.* 56: 2883 (1991) 的一般合成方法,在低温下(-25 至 -10 $^{\circ}$ C)将手性环氧化物(R)-(+)-氧化丙烯(商业上可从 Fluka Chemical Company 获得)用溴化乙烯基镁和碘化铜(I)在四氢呋喃中处理,得到(2R)-4-戊烯-2-醇。所得手性醇与 3-溴吡啶在乙腈-三乙胺(1:1, v/v)中进行 Heck 反应,使用由 1 摩尔% 乙酸钯(II)和 4 摩尔% 三邻-甲苯膦组成的催化剂。反应是这样进行的,在密封的玻璃试管中将各组分在 140 $^{\circ}$ C 下加热 14 小时,生成 Heck 反应产物(2R)-(4E)-5-(3-吡啶基)-4-戊烯-2-醇。在 0 $^{\circ}$ C 下将所得手性吡啶基醇用 3 摩尔当量的对-甲苯磺酰氯在无水吡啶中处理,得到甲苯磺酸酯中间体。将对-甲苯磺酸酯与 82 摩尔当量甲胺的 40% 水溶液加热,其中含有少量乙醇作为助溶剂,生成(2S)-(4E)-N-甲基-5-(3-吡啶基)-4-戊烯-2-胺。

以相似的方式，借助 3-溴吡啶与 (2S)-4-戊烯-2-醇的 Heck 偶联可以合成相应的芳基取代的烯属胺对映体、例如 (2R)-(4E)-N-甲基-5-(3-吡啶基)-4-戊烯-2-胺。所得中间体 (2S)-(4E)-5-(3-吡啶基)-4-戊烯-2-醇转化为其对-甲苯磺酸酯，它再受到甲胺置换。手性醇 (2S)-4-戊烯-2-醇是如下制备的，始于 (S)-(-)-氧化丙烯（商业上可从 Aldrich Chemical Company 获得），利用类似于从 (R)-(+)-氧化丙烯制备 (2R)-4-戊烯-2-醇所述的工艺，正如 A. Kalivretenos, J. K. Stille, and L. S. Hegedus, *J. Org. Chem.* 56: 2883 (1991) 所报道的。

在另一种途径中，诸如 (3E)-N-甲基-4-(3-(6-氨基吡啶基))-3-丁烯-1-胺等化合物可以如下制备，使 3-卤代基-取代的吡啶、例如 2-氨基-5-溴吡啶 (Aldrich Chemical Company) 与具备被保护的胺官能度的烯烃、例如 N-甲基-N-(3-丁烯-1-基) 苯甲酰胺进行钯催化的偶联反应。通过与含水酸加热可以除去所得 Heck 反应产物中的苯甲酰基保护基团，得到 (3E)-N-甲基-4-(3-(6-氨基吡啶基))-3-丁烯-1-胺。烯属原料 N-甲基-N-(3-丁烯-1-基) 苯甲酰胺可以如下制备，在碳酸钾的存在下使 4-溴-1-丁烯与过量缩合甲胺在 N,N-二甲基甲酰胺中反应，得到 N-甲基-3-丁烯-1-胺。将后者化合物用苯甲酰氯在含有三乙胺的二氯甲烷中处理，得到烯属侧链 N-甲基-N-(3-丁烯-1-基) 苯甲酰胺。

本文所述化合物可以含有吡嗪或哒嗪环。利用 M. Hasegawa 等所报道的工艺（欧洲专利 No. 0 516 409 B1），2-甲基吡嗪或 3-甲基哒嗪（二者可从 Aldrich Chemical Company 获得）可以与 N-甲基-N-(叔丁氧羰基)-3-氨基丁醛缩合，分别得到 (4E)-N-甲基-N-(叔丁氧羰基)-5-(2-吡嗪基)-4-戊烯-2-胺和 (4E)-N-甲基-N-(叔丁氧羰基)-5-(3-哒嗪基)-4-戊烯-2-胺。用三氟乙酸除去叔丁氧羰基，将分别生成 (4E)-N-甲基-5-(2-吡嗪基)-4-戊烯-2-胺和 (4E)-N-甲基-5-(3-哒嗪基)-4-戊烯-2-胺。必需的 N-甲基-N-(叔丁氧羰基)-3-氨基丁醛可以利用 M. Adamczyk 和 Y. Y. Chen 在 PCT 国际申请 WO 9212122 中所描述的技术从相应的醇生产。该醇、即 N-甲基-N-(叔丁氧羰基)

基)-3-氨基-1-醇可以如下从商业上可获得的 4-羟基-2-丁酮 (Lancaster Synthesis, Inc.) 制备, 先后进行还原性胺化 (使用甲胺和氰基硼氢化钠, 利用 R. F. Borch in *Org. Syn.*, 52:124 (1974) 所报道的化学) 和用二碳酸二叔丁酯保护。

上述 Heck 偶联反应也可用于制备具备某些稠合环杂环的化合物。这类化合物可以如下合成, 溴代杂环化合物、例如 6-溴-2-甲基-1H-咪唑并 [4, 5-b] 吡啶与前文提到的烯属胺侧链 N-甲基-N-(叔丁氧羰基)-4-戊烯-2-胺进行钯催化的偶联。通常利用 W. C. Frank 等, *J. Org. Chem.* 43: 2947 (1978) 和 N. J. Malek 等, *J. Org. Chem.* 47: 5395 (1982) 所述工艺类型进行偶联反应, 牵涉钯催化的烯烃与芳族卤化物偶联。所得叔丁氧羰基-保护的 (Boc-保护的) 中间体可以用强酸处理, 例如三氟乙酸, 生成 (4E)-N-甲基-5-(6-(2-甲基-1H-咪唑并 [4, 5-b] 吡啶基))-4-戊烯-2-胺。必需的溴代-咪唑并吡啶、即 6-溴-2-甲基-1H-咪唑并 [4, 5-b] 吡啶可以如下制备, 按照 P. K. Dubey 等, *Indian J. Chem.* 16B(6): 531-533 (1978) 所述方法, 将 2, 3-二氨基-5-溴吡啶与乙酸在多磷酸中加热, 收率 82%。2, 3-二氨基-5-溴吡啶可以如下制备, 按照 S. X. Cai 等, *J. Med. Chem.* 40(22): 3679-3686 (1997) 所述技术, 将 2-氨基-5-溴-3-硝基吡啶 (商业上可从 Aldrich Chemical Company 和 Lancaster Synthesis, Inc 获得) 与氯化锡(II) 二水合物在沸腾的乙醇中加热, 收率 97%。

在另一种实例中, 利用 Heck 反应, 溴代稠合环杂环、例如 6-溴-1, 3-二氧杂环戊烯并 [4, 5-b] 吡啶可以与前文提到的烯属胺侧链 N-甲基-N-(叔丁氧羰基)-4-戊烯-2-胺偶联。所得 Boc-保护的中间体可以用强酸去保护, 例如三氟乙酸, 生成 (4E)-N-甲基-5-(6-(1, 3-二氧杂环戊烯并 [4, 5-b] 吡啶基))-4-戊烯-2-胺。必需的溴代化合物 6-溴-1, 3-二氧杂环戊烯并 [4, 5-b] 吡啶可以如下合成, 按照 F. Dallacker 等, *Z. Naturforsch.* 34 b: 1729-1736 (1979) 的方法, 在碳酸钾和 N,N-二甲基甲酰胺的存在下, 使用溴氯甲烷经由 5-溴-2, 3-二羟基吡啶、也称为 5-溴-3-羟基-2(1H)-吡啶酮的亚甲基化作用。5-溴-2, 3-

二羟基吡啶可以利用 F. Dallacker 等, *Z. Naturforsch.* 34 b:1729-1736 (1979) 所述方法从糠醛 (2-呋喃甲醛, 商业上可从 Aldrich Chemical Company 和 Lancaster Synthesis, Inc. 获得) 制备。作为替代选择, 5-溴-2,3-二羟基吡啶可以按照 EP 0081745 (D. Rose and N. Maak) 所述技术制备。

在具备稠合环杂环的化合物的另一种实例中, 利用 Heck 反应, 溴代化合物 7-溴-2,3-二氢-1,4-二噁烯并[2,3-b]吡啶(也称为 7-溴-5-氮杂-4-氧杂色满) 可以与前文提到的烯属胺侧链 N-甲基-N-(叔丁氧羰基)-4-戊烯-2-胺缩合。所得 Boc-保护的化合物可以用强酸去保护, 例如三氟乙酸, 生成 (4E)-N-甲基-5-(7-(2,3-二氢-1,4-二噁烯并[2,3-b]吡啶基)-4-戊烯-2-胺。溴代化合物 7-溴-2,3-二氢-1,4-二噁烯并[2,3-b]吡啶可以如下制备, 按照 F. Dallacker 等, *Z. Naturforsch.* 34 b: 1729-1736 (1979) 的方法, 将 5-溴-2,3-二羟基吡啶用 1,2-二溴乙烷和碳酸钾在 N,N-二甲基甲酰胺中处理。5-溴-2,3-二羟基吡啶可以如上所述从糠醛制备。

借助 Heck 反应可以制备其他多环芳族化合物。因而, 某些化合物可以如下合成, 溴代稠合环杂环、例如 6-溴-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-硫醇与前文提到的烯属胺侧链 N-甲基-N-(叔丁氧羰基)-4-戊烯-2-胺进行钯催化的偶联。Heck 反应所得 Boc-保护的中间体可以用强酸处理, 例如三氟乙酸, 生成 (4E)-N-甲基-5-(6-(2-硫代-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶基)-4-戊烯-2-胺。必需的溴代化合物 6-溴-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-硫醇可以如下制备, 按照 Y. M. Yutilov, *Khim. Geterotsikl Doedin.* 6: 799-804 (1988) 所述方法, 将 6-溴-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶用硫在 230-260°C 下处理。6-溴-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶可以从 Sigma-Aldrich Chemical Company 获得。作为替代选择, 6-溴-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶可以如下制备, 利用与 P. K. Dubey 等, *Indian J. Chem.* 16B(6): 531-533 (1978) 所述相似的方法, 将 2,3-二氨基-5-溴吡啶用甲酸在多磷酸中处理。2,3-二氨基-5-溴吡啶可以如下制备, 按照 S. X. Cai 等, *J. Med. Chem.* 40(22): 3679-3686

(1997)所述技术, 将 2-氨基-5-溴-3-硝基吡啶 (商业上可从 Aldrich Chemical Company 和 Lancaster Synthesis, Inc 获得) 与氯化锡(II) 二水合物在沸腾的乙醇中加热, 收率 97%。作为替代选择, 6-溴-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-硫醇可以如下制备, 利用与 T. C. Kuhler 等, *J. Med Chem.* 38(25): 4906-4916 (1995)所述相似的方法, 将 2,3-二氨基-5-溴吡啶与 $K^+ SCSOEt$ 在含水乙醇中加热。2,3-二氨基-5-溴吡啶可以如上所述从 2-氨基-5-溴-3-硝基吡啶制备。

在相关的实例中, 6-溴-2-苯基甲硫基-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶可以经由 Heck 反应与前文提到的烯属胺侧链 N-甲基-N-(叔丁氧羰基)-4-戊烯-2-胺偶联。所得 Boc-保护的中间体可以用强酸处理, 例如三氟乙酸, 生成 (4E)-N-甲基-5-(6-(2-苯基甲硫基-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶基)-4-戊烯-2-胺。溴代化合物 6-溴-2-苯基甲硫基-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶可以如下制备, 在碳酸钾和 N,N-二甲基甲酰胺的存在下, 将前述 6-溴-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-硫醇用苄基溴烷基化。

在另一种实例中, 6-溴咪唑并[4,5-b]吡啶当先后受到钯催化的与 N-甲基-N-(叔丁氧羰基)-4-戊烯-2-胺偶联和用三氟乙酸去保护时, 得到 (4E)-N-甲基-5-(6-咪唑并[4,5-b]吡啶基)-4-戊烯-2-胺。必需的 6-溴咪唑并[4,5-b]吡啶可以如下生成, 利用与 M-C. Viaud 等, *Heterocycles* 41: 2799-2809 (1995)相似的方法, 使 2-氨基-5-溴-3-吡啶醇与甲酸或三烷基原甲酸酯缩合。使用其他羧酸生成 2-取代的-6-溴咪唑并[4,5-b]吡啶, 它们也是 Heck 反应的底物。2-氨基-5-溴-3-吡啶醇的合成始于咪喃甲胺 (Aldrich Chemical Company)。因而, 利用 V. Koch 等, *Synthesis*, 499 (1990)所述方法可以氯化 5-溴-3-吡啶醇 (按照美国专利 No. 4,192,946 从咪喃甲胺生产), 得到 2-氯-5-溴-3-吡啶醇, 继而可以用氨处理转化为 2-氨基-5-溴-3-吡啶醇。

前述 6-溴咪唑并[4,5-b]吡啶环稠合取向异构的 5-溴咪唑并[5,4-b]吡啶也可以用于与 N-甲基-N-(叔丁氧羰基)-4-戊烯-2-胺进行 Heck 偶联。随后除去叔丁氧羰基保护基团, 得到 (4E)-N-甲基-5-(5-

噁唑并[5,4-b]吡啶基)-4-戊烯-2-胺。5-溴噁唑并[5,4-b]吡啶可以从3-氨基-5-溴-2-吡啶醇(3-氨基-5-溴-2-吡啶酮)合成,如上所述与甲酸(或其衍生物)缩合。3-氨基-5-溴-2-吡啶醇可以如下制备,借助商业上可获得的3-硝基-2-吡啶醇(Aldrich Chemical Company)的溴化作用(利用 T. Batkowski, *Rocz. Chem.* 41: 729-741 (1967)所述技术),随后借助氯化锡(II)还原作用(按照 S. X. Cai 等, *J. Med. Chem.* 40(22): 3679-3686 (1997)所述方法)。

借助 Heck 反应可以制备本发明的其他多环芳族化合物。因而,5-溴咪喃并[2,3-b]吡啶和 5-溴-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶都可以经历钯催化的与前述烯属胺侧链 N-甲基-N-(叔丁氧羰基)-4-戊烯-2-胺偶联,分别得到(4E)-N-甲基-N-(叔丁氧羰基)-5-(5-咪喃并[2,3-b]吡啶基)-4-戊烯-2-胺和(4E)-N-甲基-N-(叔丁氧羰基)-5-(5-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶基)-4-戊烯-2-胺。随后用三氟乙酸除去叔丁氧羰基,将得到(4E)-N-甲基-5-(5-咪喃并[2,3-b]吡啶基)-4-戊烯-2-胺和(4E)-N-甲基-5-(5-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶基)-4-戊烯-2-胺。必需的5-溴咪喃并[2,3-b]吡啶和 5-溴-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶可以如下分别从2,3-二氢咪喃并[2,3-b]吡啶和2,3-二氢吡咯并[2,3-b]吡啶制备,利用 E. C. Taylor 等, *Tetrahedron* 43: 5145-5158 (1987)所述化学,借助溴化作用(溴和碳酸氢钠,甲醇)和脱氢作用(2,3-二氯-5,6-二氰基-1,4-苯醌)。2,3-二氢咪喃并[2,3-b]吡啶和2,3-二氢吡咯并[2,3-b]吡啶继而是如下从2-氯嘧啶(Aldrich Chemical Company)制备的,如 A. E. Frissen 等, *Tetrahedron* 45: 803-812 (1989)所述,借助氯化物的亲核置换作用(3-丁炔-1-醇的钠盐或者4-氨基-1-丁炔)和随后的分子内 Diels-Alder 反应。利用相似的化学,2,3-二氢咪喃并[2,3-b]吡啶和2,3-二氢吡咯并[2,3-b]吡啶也是从3-甲硫基-1,2,4-三氮烯生成的(E. C. Taylor 等, *Tetrahedron* 43: 5145-5158 (1987)),它继而是从草醛和 S-甲硫基氨基脒制备的(W. Paudler 等, *J. Heterocyclic Chem.* 7: 767-771 (1970))。

溴代二氢咪喃并吡啶、二氢吡咯并吡啶和二氢吡喃并吡啶也是钯

催化偶联的底物。例如，5-溴-2,3-二氢咪喃并[2,3-b]吡啶和5-溴-2,3-二氢吡咯并[2,3-b]吡啶（来自2,3-二氢咪喃并[2,3-b]吡啶和2,3-二氢吡咯并[2,3-b]吡啶的溴化作用，如上所述）都可以与前文提到的烯属侧链在 Heck 过程中偶联。随后去保护得到相应的(4E)-N-甲基-5-(5-(2,3-二氢咪喃并[2,3-b]吡啶基))-4-戊烯-2-胺和(4E)-N-甲基-5-(5-(2,3-二氢吡咯并[2,3-b]吡啶基))-4-戊烯-2-胺。相似地处理6-溴-2,3-二氢咪喃并[3,2-b]吡啶（与[2,3-b]系统环稠合的异构体）将得到(4E)-N-甲基-5-(6-(2,3-二氢咪喃并[3,2-b]吡啶基))-4-戊烯-2-胺。必需的6-溴-2,3-二氢咪喃并[3,2-b]吡啶可以如下从5-溴-2-甲基-3-吡啶醇制备，先后用两当量的二异丙氨基锂（生成2-甲基烯基，3-氧基二阴离子）和一当量的二溴甲烷处理。作为替代选择，利用与 M. U. Koller 等, *Synth. Commun.* 25: 2963-74 (1995) 所述相似的化学，可以将甲硅烷基-保护的吡啶醇（5-溴-2-甲基-3-三甲基甲硅烷氧基吡啶）先后用一当量的二异丙氨基锂和烷基或芳基醛处理，生成2-(2-(1-烷基-或1-芳基-1-羟基)乙基)-5-溴-3-(三甲基甲硅烷氧基)吡啶。这类原料可以借助本领域技术人员已知的方法（例如酸催化的环化或者 Williamson 合成）转化为相应的环状醚（2-烷基-或2-芳基-6-溴-2,3-二氢咪喃并[3,2-b]吡啶）。其中在与吡啶基甲基阴碳离子的反应中使用环氧化物（代替醛）的相似化学得到2-烷基-与2-芳基-7-溴-2,3-二氢咪喃并[3,2-b]吡啶。这些2-取代的溴代二氢咪喃并-与二氢咪喃并-吡啶也是 Heck 反应的底物。例如，6-溴-2,3-二氢-2-苯基咪喃并[3,2-b]吡啶可以在钌催化的过程中与 N-甲基-N-(叔丁氧羰基)-4-戊烯-2-胺偶联，用三氟乙酸处理偶联产物（除去叔丁氧羰基），得到(4E)-N-甲基-5-(6-(2,3-二氢-2-苯基咪喃并[3,2-b]吡啶基))-4-戊烯-2-胺。

用于合成溴代二氢咪喃并-与二氢吡喃并-吡啶的5-溴-2-甲基-3-吡啶醇是借助商业上可获得的原料的标准转化作用生产的。因而，可以将2-甲基烟酸(Aldrich Chemical Company)先后用亚硫酸氯、溴和氨处理(C. V. Greco 等, *J. Heterocyclic Chem.* 7: 761-766 (1970))

所述方法), 转化为 5-溴-2-甲基烟酰胺。5-溴-2-甲基烟酰胺与次氯酸盐的 Hofmann 重排将得到 3-氨基-5-溴-2-甲基吡啶, 它可以借助与亚硝酸钠在含水硫酸中的重氮化作用转化为 5-溴-2-甲基-3-吡啶醇。作为替代选择, 将丙氨酸乙酯 (Aldrich Chemical Company) 转化 (使用甲酸乙酯) 为其 N-甲酰基衍生物, 然后使用五氧化磷转化为 5-乙氧基-4-甲基噁唑 (N. Takeo 等, Japan Patent No. 45, 012, 732)。5-乙氧基-4-甲基噁唑与丙烯腈的 Diels-Alder 反应得到 5-羟基-6-甲基烟腈 (T. Yoshikawa 等, *Chem. Pharm. Bull.* 13: 873 (1965)), 它借助水合作用和 Hofmann 重排转化为 5-氨基-2-甲基-3-吡啶醇 (Y. Morisawa 等, *Agr. Biol. Chem.* 39: 1275-1281 (1975))。然后在溴化亚铜的存在下, 5-氨基-2-甲基-3-吡啶醇可以借助重氮化作用转化为所需的 5-溴-2-甲基-3-吡啶醇。

这些方法各自提供 (E)-间烟碱型化合物作为主要产物, 但是也生成少量相应的 (Z)-间烟碱型化合物和其他异构体, 如上所述。如果需要的话, 利用常规技术可以除去这些次要反应产物。作为替代选择, 正如下文更详细描述, 可以分离 (E)-间烟碱型化合物的羟基苯甲酸盐, 它可以以基本上纯的形式从包括 (Z)-间烟碱型化合物的羟基苯甲酸盐和其他次要反应产物的反应混合物中沉淀出来。

除 Heck 偶联反应以外的其他方法也可以用于提供这些化合物。例如, (E)-间烟碱型化合物可以利用 Loffler 等, *Chem. Ber.*, 42: 3431-3438 (1909) 和 Laforge, *J. A. C. S.*, 50: 2477 (1928) 所述技术从取代的烟碱型化合物制备。利用 Acheson 等, *J. Chem. Soc., Perkin Trans.* 1 (2): 579-585 (1980) 的一般方法, 某些 6-取代的间烟碱型化合物可以从相应的 6-取代的烟碱型化合物制备。这类化合物所必需的前体 6-取代的烟碱型化合物可以利用 Rondahl, *Acta Pharm. Suec.*, 14: 113-118 (1977) 所述一般方法从 6-取代的烟酸酯合成。某些 5-取代的间烟碱型化合物可以利用 Acheson 等, *J. Chem. Soc., Perkin Trans.* 1 (2): 579-585 (1980) 所教导的一般方法从相应的 5-取代的烟碱型化合物制备。5-卤代基-取代的烟碱型化合物 (例如氟-

和溴-取代的烟碱型化合物)和 5-氨基烟碱型化合物可以利用 Rondahl, *Act. Pharm. Suec.*, 14:113-118 (1977)所述一般工艺制备。5-三氟甲基烟碱型化合物可以利用 Ashimori 等, *Chem. Pharm. Bull.*, 38(9):2446-2458 (1990)和 Rondahl, *Acta Pharm. Suec.*, 14:113-118 (1977)所述技术和原料制备。

关于五元杂芳基环化合物,这些化合物也可以如下制备,进行钌催化的芳族卤化物与含有被保护的胺取代基的末端烯烃的偶联反应,除去保护基团,得到伯或仲胺,再可选地烷基化,得到仲或叔胺。确切而言,某些间烟碱型化合物可以如下制备,使用具备被保护的胺官能度的烯烃,使卤代基-取代的、可选被取代的 5-元环杂芳基化合物进行钌催化的偶联反应(例如,这样一种烯烃由邻苯二酰亚胺盐与 3-卤代-1-丙烯、4-卤代-1-丁烯、5-卤代-1-戊烯或 6-卤代-1-己烯的反应所提供)。参见 Frank 等, *J. Org. Chem.*, 43(15):2947-2949 (1978); 和 Malek 等, *J. Org. Chem.*, 47:5395-5397 (1982)。

在另一种实施方式中,化合物是如下合成的,缩合烯属醇、例如 4-戊烯-2-醇与芳族卤化物、例如卤代基-取代的、可选被取代的 5-元环杂芳基化合物。通常利用 Frank 等, *J. Org. Chem.*, 43:2947-2949 (1978)和 Malek 等, *J. Org. Chem.*, 47:5395-5397 (1982)所述工艺类型,牵涉钌催化的烯烃与芳族卤化物偶联。烯属醇可选地可以在偶联之前被保护为叔丁基二甲基甲硅烷基醚。然后去甲硅烷基化,生成烯属醇。然后利用 deCosta 等, *J. Org. Chem.*, 35:4334-4343 (1992)所述工艺类型将醇缩合产物转化为胺。通常,醇缩合产物如下转化为芳基取代的烯属胺,使用甲磺酰氯或对-甲苯磺酰氯活化醇,继之以使用氨或者伯或仲胺置换甲磺酸酯或甲苯磺酸酯。因而,当该胺是氨时,提供芳基取代的烯属伯胺化合物;当该胺是伯胺时,例如甲胺或环丁胺,提供芳基取代的烯属仲胺化合物;当该胺是仲胺时,例如二甲胺或吡咯烷,提供芳基取代的烯属叔胺化合物。其他代表性烯属醇包括 4-戊烯-1-醇、5-己烯-2-醇、5-己烯-3-醇、3-甲基-3-丁烯-1-醇、2-甲基-3-丁烯-1-醇、4-甲基-4-戊烯-1-醇、4-甲基-4-戊烯

-2-醇、1-辛烯-4-醇、5-甲基-1-庚烯-4-醇、4-甲基-5-己烯-2-醇、5-甲基-5-己烯-2-醇、5-己烯-2-醇和5-甲基-5-己烯-3-醇。三氟甲基取代的烯属醇、例如1,1,1-三氟-4-戊烯-2-醇可以如下制备,利用 Kubota 等, *Tetrahedron Letters*, 33(10):1351-1354 (1992) 的工艺从1-乙氧基-2,2,2-三氟-乙醇和烯丙基三甲基硅烷制备,或者利用 Ishihara 等, *Tetrahedron Letters*, 34(56): 5777-5780 (1993) 的工艺从三氟乙酸乙基酯和烯丙基三丁基锡烷制备。某些烯属醇是旋光活性的,可以用作对映体混合物或者纯的对映体,目的是提供芳基取代的烯属胺化合物的相应旋光活性形式。当烯属烯丙型醇、例如甲基烯丙基醇与芳族卤化物反应时,生成芳基取代的烯属醛;所得醛可以借助还原性胺化作用转化为芳基取代的烯属胺化合物(例如用烷基胺和氰基硼氢化钠处理)。

卤代五元环杂芳基的合成是熟知的,其中有若干种是商业上可获得的。例如, Aldrich Chemicals 销售3-溴-咪唑、5-溴-2-糠酸、2-溴-噻唑、4-溴咪唑、2-溴-与3-溴噻吩、2-溴-3-噻吩羧酸、3-溴-2-噻吩羧酸、5-溴噻吩-2-甲腈、4-溴苯硫酚、3-溴苯硫酚和4-溴-噻吩甲醛。代表性卤代五元环杂芳基包括2-卤代-与3-卤代咪唑、2-卤代-与3-卤代噻吩、2-卤代-、3-卤代-或4-卤代-2H-吡咯、2-卤代-或3-卤代吡咯、2-卤代-、4-卤代-或5-卤代噁唑、2-卤代-、4-卤代-或5-卤代噻唑、2-卤代-、4-卤代-或5-卤代咪唑、3-卤代-、4-卤代-或5-卤代吡唑、3-卤代-、4-卤代-或5-卤代异噁唑、3-卤代-、4-卤代-或5-卤代异噻唑、3-卤代-或5-卤代-1,2,4-噁二唑、4-卤代-或5-卤代-1,2,3-三唑和2-卤代-或5-卤代-1,3,4-噻二唑。取代可以位于任意不包括卤素或者环氮、氧或硫原子的位置。优选的芳族卤化物是溴代和碘代化合物。通常,这些化合物的取代基是这样的,这些基团能够幸存于与这些化学品接触(例如甲苯磺酰氯和甲胺)和在芳基取代的烯属胺化合物的制备期间所经历的反应条件。作为替代选择,诸如-OH、-NH₂和-SH等取代基可以被保护为相应的酰基化合物,或者诸如-NH₂等取代基可以被保护为邻苯二酰胺官能度。在二卤代芳族化合物的情

况下，与两条不同的烯属侧链先后进行钯催化的（Heck型）偶联是可能的。

(E)-间烟碱型化合物理想地具备分支的侧链，优选地在末端胺的 α 位具有烷基。适合的侧链的实例是戊烯-2-胺侧链。通过利用一种合成手段，可以以汇集方式合成这些化合物，其中该侧链 N-甲基-N-(叔丁氧羰基)-4-戊烯-2-胺与适当的卤代基-取代的五元环杂芳基化合物在 Heck 反应条件下偶联，继之以除去叔丁氧羰基保护基团。通常利用 W. C. Frank 等, *J. Org. Chem.* 43: 2947 (1978) 和 N. J. Malek 等, *J. Org. Chem.* 47: 5395 (1982) 所述工艺类型，牵涉钯催化的烯烃与芳族卤化物偶联。所需的 N-甲基-N-(叔丁氧羰基)-4-戊烯-2-胺可以如下合成：(i) 可以将商业上可获得的 4-戊烯-2-醇 (Aldrich Chemical Company, Lancaster Synthesis Inc.) 用对-甲苯磺酰氯在吡啶中处理，得到 4-戊烯-2-醇对-甲苯磺酸酯，如 T. Michel, 等, *Liebigs Ann.* 11: 1811 (1996) 所述；(ii) 可以将所得甲苯磺酸酯与过量甲胺加热，得到 N-甲基-4-戊烯-2-胺；(iii) 所得胺、例如 A. Viola 等, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* 21: 1429 (1984) 所述，可以与 1.2 摩尔当量的二碳酸二叔丁酯在无水四氢呋喃中反应，得到侧链 N-甲基-N-(叔丁氧羰基)-4-戊烯-2-胺。卤代基-取代的五元环杂芳基可以借助任意适当的方法合成。

在另一种实施方式中，如下引入侧链，在 Heck 反应条件下偶联卤代基-取代的五元环杂芳基与含有仲醇官能度的烯烃、即 4-戊烯-2-醇；所得吡啶基醇中间体可以转化为其对-甲苯磺酸酯，继之以用甲胺处理。通常利用 W. C. Frank 等, *J. Org. Chem.* 43: 2947 (1978) 和 N. J. Malek 等, *J. Org. Chem.* 47: 5395 (1982) 所述工艺类型，牵涉钯催化的烯烃与芳族卤化物偶联。可以将含羟基中间体用 2 摩尔当量的对甲苯磺酰氯在 0℃ 无水吡啶中处理，生成相应的对-甲苯磺酸酯。可以将甲苯磺酸酯中间体用大为过量的甲胺（通常为 40% 水溶液）处理，其中含有少量乙醇作为助溶剂，生成相应的 4-戊烯-2-胺。

也可以提供某些芳基取代的烯属胺化合物的旋光活性形式。在一

种合成手段中,后者类型的化合物是如下合成的,在 Heck 反应条件下偶联卤代基-取代的 5-元环杂芳基与具备手性仲醇官能度的烯烃、即 (2R)-4-戊烯-2-醇。所得手性吡啶基醇中间体可以转化为其相应的对-甲苯磺酸酯,随后可以用甲胺处理,导致甲苯磺酸酯的置换和构型的反转。通常利用 W. C. Frank 等, *J. Org. Chem.* 43: 2947 (1978) 和 N. J. Malek 等, *J. Org. Chem.* 47: 5395 (1982) 所述工艺类型,牵涉钯催化的芳族卤化物与烯烃偶联。手性侧链 (2R)-4-戊烯-2-醇可以如下制备,利用 A. Kalivretenos, J. K. Stille, and L. S. Hegedus, *J. Org. Chem.* 56: 2883 (1991) 的一般合成方法,在低温下 (-25 至 -10 °C) 将手性环氧化物 (R)-(+)-氧化丙烯(商业上可从 Fluka Chemical Company 获得)用溴化乙烯基镁和碘化铜(I)在四氢呋喃中处理。所得手性醇与卤代 5-元环杂芳基在乙腈-三乙胺(1:1, v/v)中进行 Heck 反应,使用由 1 摩尔%乙酸钯(II)和 4 摩尔%三邻-甲苯膦组成的催化剂。反应是这样进行的,在密封的玻璃试管中将各组分在 140 °C 下加热 14 小时,生成 Heck 反应产物。可以将所得手性吡啶基醇用 3 摩尔当量的对-甲苯磺酰氯在 0 °C 无水吡啶中处理,得到甲苯磺酸酯中间体。可以将对-甲苯磺酸酯与大为过量的甲胺(通常为 40%水溶液,其中含有少量乙醇作为助溶剂)加热,生成 (2S)-(4E)-N-甲基-5-(5-元环杂芳基)-4-戊烯-2-胺,其中与杂芳基环的连接发生在卤素最初存在的位置。

以相似的方式,借助适合的卤代 5-元环杂芳基与 (2S)-4-戊烯-2-醇的 Heck 偶联可以合成相应的芳基取代的烯属胺对映体、例如 (2R)-(4E)-N-甲基-5-(5-元环杂芳基)-4-戊烯-2-胺。所得中间体 (2S)-(4E)-5-(5-元杂芳基)-4-戊烯-2-醇可以转化为其对-甲苯磺酸酯,它再受到甲胺置换。手性醇 (2S)-4-戊烯-2-醇是如下制备的,始于 (S)-(-)-氧化丙烯(商业上可从 Aldrich Chemical Company 获得),利用类似于从 (R)-(+)-氧化丙烯制备 (2R)-4-戊烯-2-醇所述的工艺,正如 A. Kalivretenos, J. K. Stille, and L. S. Hegedus, *J. Org. Chem.* 56: 2883 (1991) 所报道的。

作为替代选择, 可以使用被保护的手性烯属胺进行钌催化的偶联反应。因而, (2S)-N-甲基-N-(叔丁氧羰基)-4-戊烯-2-胺与适合的卤代 5-元环杂芳基化合物的 Heck 反应和随后的叔丁氧羰基除去生成 (2S)-(4E)-N-甲基-5-(5-元环杂芳基)-4-戊烯-2-胺。必需的 (2S)-N-甲基-N-(叔丁氧羰基)-4-戊烯-2-胺是如下制备的, 转化上述 (2R)-4-戊烯-2-醇为相应的甲苯磺酸酯, 用甲胺置换甲苯磺酰基, 再用二碳酸二叔丁酯保护胺。

这些化合物也可以如下制备, 使从五元杂芳基甲基磷盐和磷酸酯衍生的叶立德与适当的醛和酮反应 (Wittig 和 Horner-Emmons 反应)。这类磷盐和磷酸酯已有文献报道(例如参见 DeShong 等, *J. Org. Chem.* 53: 1356 (1988))。因而, 5-异噁唑基甲基磷酸二乙酯与 N-甲基-N-(叔丁氧羰基)-3-氨基丁醛反应将生成 (3E)-N-甲基-N-(叔丁氧羰基)-4-(5-异噁唑基)-3-丁烯-1-胺。用三氟乙酸除去叔丁氧羰基将生成 (3E)-N-甲基-4-(5-异噁唑基)-3-丁烯-1-胺。必需的 N-甲基-N-(叔丁氧羰基)-3-氨基丁醛可以利用 M. Adamczyk 和 Y. Y. Chen 在 PCT 国际申请 WO 9212122 中所述技术从相应的醇生产。该醇、即 N-甲基-N-(叔丁氧羰基)-3-氨基-1-醇可以如下从商业上可获得的 4-羟基-2-丁酮 (Lancaster Synthesis, Inc.) 制备, 先后进行还原性胺化(用甲胺和氰基硼氢化钠, 利用 R. F. Borch 在 *Org. Syn.*, 52: 124 (1974) 中所报道的化学) 和二碳酸二叔丁酯保护。使用其他醛和其他叶立德进行相似的反应, 将得到其他本发明化合物。

E-间烟碱羟基苯甲酸盐的生成

使上述 (E)-间烟碱型化合物与羟基苯甲酸反应, 生成 (E)-间烟碱羟基苯甲酸盐。用于制备这些盐的组分个体 ((E)-间烟碱和羟基苯甲酸) 的化学计量可以各不相同。典型的是, 羟基苯甲酸与碱 ((E)-间烟碱) 的摩尔比通常为 2:1 至 1:2, 更通常为 2:1 或 1:1, 但是其他比例 (例如 3:2) 也是可能的。优选的是, 酸与碱的摩尔比为 1:1。依赖于生成本发明盐的方式, 这些盐可能具有晶体结构, 包含有存在于成

盐期间的溶剂。因而，本发明的盐可以存在水合物和其他溶剂化物，溶剂相对于芳基取代的胺的化学计量各不相同。

提供本发明化合物的方法可以各不相同。例如，(2S)-(4E)-N-甲基-5-(5-异丙氧基-3-吡啶基)-4-戊烯-2-胺的对-羟基苯甲酸盐形式的制备可以牵涉(i)将适当纯的化合物的乙醇溶液加入到对-羟基苯甲酸(1-1当量)的乙醇溶液中，在回流下加热，生成沉淀，(ii)施加热和/或水和乙醇(水不超过10%)，以溶解沉淀，(iii)如果必要的话冷却所得溶液，导致盐的沉淀，和(iv)过滤和收集该盐。所采用的化学计量、溶剂混合物、溶质浓度和温度可以各不相同，但是盐的生成在本领域技术人员的技能水平之内。

化合物的药学上可接受的盐形式

化合物可以采用游离碱形式或者盐形式(例如药学上可接受的盐)。药学上可接受的盐可以借助化合物与药学上可接受的酸的直接反应加以制备。这类工艺是本领域技术人员已知的。

适合的药学上可接受的盐的实例包括无机酸加成盐，例如盐酸盐、氢溴酸盐、硫酸盐、磷酸盐和硝酸盐；有机酸加成盐，例如乙酸盐、半乳糖二酸盐、丙酸盐、琥珀酸盐、乳酸盐、乙醇酸盐、苹果酸盐、酒石酸盐、柠檬酸盐、马来酸盐、富马酸盐、甲磺酸盐、对-甲苯磺酸盐和抗坏血酸盐；酸性氨基酸的盐，例如天冬氨酸盐和谷氨酸盐；碱金属盐，例如钠盐和钾盐；碱土金属盐，例如镁盐和钙盐；铵盐；有机碱盐，例如三甲胺盐、三乙胺、吡啶盐、甲基吡啶盐、二环己胺盐和N,N'-二苄基乙二胺盐；和碱性氨基酸的盐，例如赖氨酸盐和精氨酸盐。

这些盐可以在有些情况下是水合物或乙醇溶剂化物。代表性盐如美国专利 Nos. 5,597,919 (Dull 等)、5,616,716 (Dull 等)和5,663,356 (Ruecroft 等)所述。

其他盐形式的生成

如果需要的话，一旦分离羟基苯甲酸盐，可以生成其他盐形式，例如直接与另一种药学上可接受的酸反应，或者首先分离游离碱（与强碱反应，再萃取到适当的溶剂中），然后与另一种药学上可接受的酸反应。这类工艺是本领域技术人员已知的。

III. 药物组合物

本发明的药物组合物包括本文所述的羟基苯甲酸盐，为纯净状态或者组合物的形式，其中组合有化合物和任意其他药学上相容的产物，它们可以是惰性的或生理学活性的。这类组合物可以被例如口服、肠胃外、直肠或局部给药。

口服给药用固体组合物的实例包括但不限于片剂、丸剂、粉剂（明胶胶囊、扁囊）和颗粒剂。在这些组合物中，将活性化合物与一种或多种惰性稀释剂混和，例如淀粉、纤维素、蔗糖、乳糖或二氧化硅；理想地，在惰性气体的气流下，例如氩。

组合物也可以包括除稀释剂以外的物质，例如一种或多种润滑剂，例如硬脂酸镁或滑石，着色剂、包衣剂（包衣片）或者漆涂剂。

口服给药用液体组合物的实例包括但不限于溶液、悬液、乳液、糖浆和酏剂，它们是药学上可接受的，通常含有惰性稀释剂，例如水、乙醇、甘油、植物油或液体石蜡。这些组合物可以包含除稀释剂以外的物质，例如湿润剂、甜味剂、增稠剂、矫味剂和稳定剂。

无菌的肠胃外给药用组合物可以包括例如水性或非水性溶液、悬液和乳液。适合的溶剂和载体的实例包括但不限于水溶液，优选经过缓冲的水溶液，丙二醇、聚乙二醇、植物油（尤其橄榄油）、可注射的有机酯（例如油酸乙酯）和其他适当的有机溶剂。这些组合物也可以包括助剂，尤其湿润剂、等渗剂、乳化剂、分散剂和稳定剂。这类无菌组合物可以以一定方式灭菌，例如除菌过滤、向组合物掺入灭菌剂、辐射和加热。它们也可以被制成无菌固体组合物的形式，可以在使用时溶解在无菌的水或者任意其他无菌可注射的介质中。

直肠给药用组合物的实例包括但不限于栓剂和直肠胶囊，它们除

了活性产物以外，还可以包括赋形剂，例如可可脂、半合成甘油酯和聚乙二醇。

局部给药用组合物例如可以是霜剂、洗剂、洗眼剂、collutoria、滴鼻剂或气雾剂。

药物组合物也可以包括各种其他组分作为添加剂或助剂。用在相关环境中的示范性药学上可接受的组分或助剂包括抗氧化剂、自由基清除剂、肽、生长因子、抗生素、抑菌剂、免疫抑制剂、抗凝剂、缓冲剂、抗炎剂、解热剂、定时释放粘合剂、麻醉剂、甾类和皮质甾类。这类组分可以提供附加的治疗益处，影响药物组合物的治疗作用，或者防止可能由药物组合物给药所造成的任意潜在副作用。在某些环境中，本发明化合物可以用作药物组合物的一部分，该组合物还含有其他旨在预防或治疗特定疾患的化合物。

IV. 治疗方法

本文所述羟基苯甲酸盐可用于治疗其他类型烟碱样化合物已被提出作为治疗剂的那些病症和疾患类型。例如参见 Williams 等, *DN&P* 7(4):205-227 (1994); Arneric 等, *CNS Drug Rev.* 1(1):1-26 (1995); Arneric 等, *Exp. Opin. Invest. Drugs* 5(1):79-100 (1996); Bencherif 等, *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 279:1413 (1996); Lippiello 等, *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 279:1422 (1996); Damaj 等, *Neuroscience* (1997); Holladay 等, *J. Med. Chem.* 40(28):4169-4194 (1997); Bannon 等, *Science* 279:77-80 (1998); PCT WO 94/08992; PCT WO 96/31475; 和美国专利 Nos. 5,583,140 (Bencherif 等); 5,597,919 (Dull 等)和 5,604,231 (Smith 等)。

这些盐也可以用作辅助疗法，与现有疗法联合用于控制上述类型的疾病和疾患。在这类情形中，优选地以最小化 nAChR 亚型影响的方式给予活性成分，例如与肌肉和神经节有关的那些亚型。这可以通过靶向药物递送和/或调整剂量来实现，以便获得所需的效果，而不满足导致显著副作用所需的阈剂量。药物组合物可以用于改善任意与那些

病症、疾病和疾患有关的症状。

能够治疗的病症和疾患的实例包括神经疾患、神经变性疾患（特别是 CNS 疾患）和炎症。CNS 疾患可以是药物诱发的；可以归因于遗传素因、感染或创伤；或者可以是病因未知的。CNS 疾患包含神经精神疾患、神经疾病和精神疾病，包括神经变性疾病、行为障碍、认知障碍和认知情感障碍。有若干 CNS 疾患的临床表现已归因于 CNS 功能障碍（也就是由不适当的神经递质释放水平、不适当的神经递质受体性质和/或不适当的神经递质与神经递质受体之间的相互作用所导致的疾患）。若干 CNS 疾患可以归因于胆碱、多巴胺、去甲肾上腺素和/或血清素的缺乏。

能够用本文所述 E-间烟碱化合物和羟基苯甲酸盐和包括这些化合物和盐的药物组合物治疗的 CNS 疾患的实例包括早发性痴呆（早期发作的阿尔茨海默氏病）、老年性痴呆（阿尔茨海默型痴呆）、利维小体性痴呆、微梗塞性痴呆、AIDS-相关性痴呆、HIV-痴呆、多发性脑梗塞、包括帕金森氏病在内的震颤麻痹、皮克氏病、进行性核上性麻痹、亨廷顿氏舞蹈病、迟发性运动障碍、运动过度、癫痫、躁狂、注意涣散症、焦虑、抑郁、诵读困难、精神分裂症、抑郁、强迫观念与行为障碍、图雷特氏综合征、轻微认知减退(MCI)、与年龄有关的记忆减退(AAMI)、年龄相关性或者作为酒精中毒后果的早发性健忘与认知障碍、或者免疫缺陷综合征，或者与血管障碍有关，伴有遗传改变（例如三躯畸胎 21）或者伴有注意力缺陷或学习缺陷，急性或慢性神经变性病症，例如肌萎缩性侧索硬化、多发性硬化、外周神经营养不良和脑或脊髓创伤。另外，这些化合物可以用于治疗烟碱成瘾和/或其他涉及引起依赖的物质（例如酒精、可卡因、海洛因与阿片类、精神刺激剂、苯并二氮杂卓和巴比土酸盐）的行为障碍，和治疗肥胖。这些化合物也可以用于治疗在胃肠道系统内表现炎症性特征的病变，例如克罗恩氏病、肠易激综合征与溃疡性结肠炎和腹泻。

给予羟基苯甲酸盐的方式可以各不相同。这些盐可以被如下给药：吸入（例如气雾剂的形式，鼻用或者利用美国专利 No. 4,922,901

(Brooks 等)所述类型的递送装置);局部(例如洗剂形式);口服(例如液体形式,在溶剂内,例如水性或非水性液体,或者在固体载体内);静脉内(例如在葡萄糖或盐水溶液内);输注或注射(例如在药学上可接受的液体或液体混合物中的悬液或乳液);鞘内;脑室内;或者透皮(例如利用透皮贴剂)。尽管有可能给予盐的原始活性化学品形式,不过优选地呈递每种盐的药物组合物或制剂形式,供高效和有效的给药。给予这类盐的示范性方法对技术人员而言将是显而易见的。例如,这些盐可以以片剂、硬明胶胶囊或定时释放胶囊的形式给药。作为另一种实例,利用可从 Novartis and Alza Corporation 获得的贴剂技术类型可以透皮递送这些盐。本发明药物组合物的给药可以是间歇性的或者按递进的、连续的、恒定的或受控的速率对温血动物(例如哺乳动物,例如小鼠、大鼠、猫、兔、狗、猪、牛或猴)给药,但是有利地,化合物优选地是对人类给药的。另外,药物制剂给药的天数和每天次数可以各不相同。给药优选地是这样的,药物制剂的活性成分作用于受治疗者体内影响 CNS 或胃肠(GI)道功能发挥的受体部位。更具体地,在治疗 CNS 疾患时,给药优选地是这样的,以致优化对于这些具有 CNS 功能发挥影响的相关受体亚型的影响,同时最小化对于肌肉型受体亚型的影响。其他适合于给予这些盐的方法描述在美国专利 No. 5,604,231 (Smith 等)中,其公开内容完整引用在此作为参考。

所述化合物和/或盐的适当剂量是有效预防患者疾患症状发生或者治疗一些疾患症状的量。‘‘有效量’’、‘‘治疗量’’或‘‘有效剂量’’意味着该量足以引发所需的药理或治疗作用,从而有效预防或治疗该疾患。因而,在治疗 CNS 疾患时,羧基苯甲酸盐的有效量是跨越受治疗者血脑屏障递送足量游离碱药物以结合受治疗者脑中相关受体部位和调控相关烟碱样受体亚型所需的量(例如提供神经递质分泌,从而有效预防或治疗该疾患)。疾患的预防表现为至少延迟疾患症状的发生或者减轻症状的严重性。疾患的治疗表现为与疾患有关的症状的减少或者疾患症状复发的改善。

有效剂量可以因多种因素而异，例如患者的条件、疾患症状的严重性和给予药物组合物的方式。就人类患者而言，典型化合物和/或盐的有效剂量一般需要给予化合物和/或盐的量足以调控相关受体以影响神经递质（例如多巴胺）释放，但是该量应当不足以诱导对骨骼肌和神经节的影响至任意显著的程度。化合物和/或羟基苯甲酸盐的有效剂量当然将因患者而异，但是一般包括开始出现 CNS 效应或其他所需治疗效应的量，但是低于观察到肌肉效应的量。

剂量依赖于所需效应、治疗持续时间和所用给药途径；成人口服剂量一般在 0.05mg 与 100mg 活性物质每天之间。一般而言，医生将确定适当的剂量，为年龄、体重和患者特有的所有其他因素的函数。

本发明的化合物和/或盐当按照本发明的方法采用有效量时，经常缺乏引发人神经节 nAChR 活化至任意显著程度的能力。本发明的化合物和/或盐对于负责心血管副作用的那些 nAChR 的这种选择性得到这些化合物和/或盐激活肾上腺嗜铬组织的烟碱样功能的能力缺乏的证明。因此，这类化合物和/或盐具有微弱的导致肾上腺细胞制备物中同位素铷离子流出 nAChR 的能力。一般而言，典型的优选用于实施本发明的化合物和/或盐最大激活同位素铷离子流出小于由 S(-) 烟碱所最大提供的 10%，经常小于 5%。

这些所述化合物和/或盐有效提供一定程度的 CNS 疾患进展的预防、改善 CNS 疾患的症状和改善 CNS 疾患复发至一定程度。不过，这些化合物和/或盐的这类有效量不足以引发任意可感知的不需要的烟碱样效应，这得到降低对于据信反映心血管系统影响的制备物的影响或者对于骨骼肌的影响的证明。因此，本发明化合物和/或盐的给药提供这样一种治疗窗，其中提供某些 CNS 疾患的治疗，并且避免不必要的外周烟碱样效应/副作用。也就是说，本发明化合物的有效剂量足以提供所需的 CNS 效应，但是不足以（也就是不以足够高的水平）提供不需要的副作用。优选地，本发明化合物导致 CNS 疾患治疗的有效给药发生在小于 1/3、经常小于 1/5、经常小于 1/10 的足以导致任意副作用至显著程度的量的给药之后。

下列合成和分析实施例供阐述本发明，不应被解释为限制。在这些实施例中，所有份数和百分比均按重量计，另有注解除外。反应收率以摩尔百分比报告。

实施例 1: (2S)-(4E)-N-甲基-5-(5-异丙氧基-3-吡啶基)-4-戊烯-2-胺对-羟基苯甲酸盐的合成

(2S)-(4E)-N-甲基-5-(5-异丙氧基-3-吡啶基)-4-戊烯-2-胺对-羟基苯甲酸盐

将对-羟基苯甲酸 (2.62g, 19.0mmol) 逐份加入到搅拌着的 (2S)-(4E)-N-甲基-5-(5-异丙氧基-3-吡啶基)-4-戊烯-2-胺 (4.79g, 93%纯, 19.0mmol) 的乙酸异丙酯 (50mL) 溶液中。在加入期间，明显有盐的结晶。完全加入对-羟基苯甲酸后，随着缓慢加入异丙醇，将悬液加热接近其沸点。加入 15mL 异丙醇后，达到完全溶解。冷却溶液至环境温度 (过夜)，导致结晶性物的沉积，抽吸过滤收集，风干 (4.03g)。向浓滤液加入丙酮，分离到第二批 (0.82g)。合并两批晶体，从丙酮 (50mL) 中重结晶。抽吸过滤收集固体，在真空烘箱 (50°C) 中干燥 18h。得到 4.24g (60.0%) 白色晶体 (98+%纯，根据 GCMS 和 LCMS; m. p. 99-101°C)。

实施例 2: (2S)-(4E)-N-甲基-5-(5-异丙氧基-3-吡啶基)-4-戊烯-2-胺的合成 (经由与 (S)-N-甲基-N-(叔丁氧羰基)-4-戊烯-2-胺的 Heck 反应) 和使用对-羟基苯甲酸盐促进 (2S)-(4E)-N-甲基-5-(5-异丙氧基-3-吡啶基)-4-戊烯-2-胺的分离和纯化

3-溴-5-异丙氧基吡啶

向 72L 反应器连续加入叔戊醇钠 (2.2kg, 20mol) 和 1-甲基-2-吡咯烷酮 (17.6L)。将这种混合物搅拌 1h，然后历经 2h 加入 2-丙醇 (12L)。然后向反应器加入 3,5-二溴吡啶 (3.0kg, 13mol)，将混合物在 75°C 氮气气氛下加热 12h。然后将混合物冷却，用甲苯 (15L) 稀释，用水 (30L) 洗涤。水相用甲苯 (15L) 萃取，合并甲苯相，用水 (15L) 洗涤，在减压

下浓缩，得到 2.5kg 深色的油。合并两批同等规模反应的产物，真空蒸馏 (b. p. 65°C, 0.3mm)，得到 3.1kg (57%) 3-溴-5-异丙氧基吡啶，为淡黄色油。

(2R)-4-戊烯-2-醇

按照 A. Kalivretenos, J. K. Stille, and L. S. Hegedus, *J. Org. Chem.* 56: 2883 (1991) 所述工艺，从 (R)-(+)-氧化丙烯制备 (2R)-4-戊烯-2-醇，收率 82.5%。

(S)-N-甲基-N-(叔丁氧羰基)-4-戊烯-2-胺

将 (R)-4-戊烯-2-醇 (7.62g, 88.5mmol)、吡啶 (15mL) 与无水 (从氯化钙蒸馏) 二氯甲烷 (30mL) 的混合物在冰浴中搅拌，同时历经 3min 加入对-甲苯磺酰氯 (18.6g, 97.4mmol)。将混合物在 0°C 下搅拌 20min，在环境温度下搅拌 16h，有重的沉淀生成。加入饱和碳酸氢钠水溶液 (75mL)，将两相混合物剧烈搅拌 3h。合并二氯甲烷相和水相的两次二氯甲烷萃取液 (各 50mL)，干燥 (Na_2SO_4)，旋转蒸发浓缩。高真空处理得到 18.7g 浅黄色油，与二甲基甲酰胺 (DMF) (35mL) 和 40% 甲胺水溶液 (35mL) 合并。将这种溶液在环境温度下搅拌 48h，然后倒入包合氯化钠水溶液 (300mL) 与 2.5M 氢氧化钠 (50mL) 的混合物中。将这种混合物用乙醚萃取 (5 x 250mL)，乙醚萃取液干燥 (Na_2SO_4)，旋转蒸发浓缩 (冰冷却浴) 至体积约 250mL。合并剩余溶液与二碳酸二叔丁酯 (16.9g, 77.4mmol) 和 THF (100mL)，将混合物在环境温度下搅拌 16h。旋转蒸发挥发物，残余物在 5mm 压力下真空蒸馏 (b. p. 79-86°C)，得到 7.74g (43.9% 收率) 澄清无色液体。

(2S)-(4E)-N-甲基-5-(5-异丙氧基-3-吡啶基)-4-戊烯-2-胺对-羟基苯甲酸盐

将 3-溴-5-异丙氧基吡啶 (21.0g, 97.2mmol)、(S)-N-甲基-N-(叔丁氧羰基)-4-戊烯-2-胺 (24.0g, 120mmol)、DMF (53mL)、 K_2CO_3 (22g,

159mmol)、乙酸钨(II) (0.22g, 0.98mmol)与三邻-甲苯膦(0.57g, 1.9mmol)的混合物脱气,置于氮气氛下。然后将搅拌着的混合物在130℃下加热2.5h。为了除去钨盐,加入 Smopex™ (20g)和乙酸乙酯(100mL)。将搅拌着的混合物在50℃下加热5h,在环境温度下16h,然后过滤。在减压下浓缩滤液,将残余物(83g)溶于甲醇(25mL),在冷水浴(<5℃)中冷却,用6M HCl(100mL)逐滴处理。将这种混合物在环境温度下搅拌3h,在真空下浓缩除去甲醇。将剩余水性混合物用二氯甲烷(100mL)洗涤,小心(同时冷却)加入3M NaOH调至碱性,用二氯甲烷萃取(2 x 200mL)。将后面这些萃取液用饱和NaCl水溶液洗涤,在真空下浓缩。将残余物溶于丙酮(150mL),加入对-羟基苯甲酸(14.0g, 101mmol)。对-羟基苯甲酸完全溶解后,使溶液保持在环境温度下,有大量固体生成(若干小时)。在-15℃下冷却若干小时后,抽吸过滤混合物。使所得固体(24.8g)从丙酮(240mL)中重结晶,得到22.3g(61.6%)灰白色晶体(97+%纯,根据GCMS和LCMS)。

实施例 3: (2S)-(4E)-N-甲基-5-(5-甲氧基-3-吡啶基)-4-戊烯-2-胺 2,5-二羟基苯甲酸盐(龙胆酸盐)的合成

(2S)-(4E)-N-甲基-5-(5-甲氧基-3-吡啶基)-4-戊烯-2-胺 2,5-二羟基苯甲酸盐

将热的2,5-二羟基苯甲酸(龙胆酸)(0.582g, 3.78mmol)的绝对乙醇(1mL)溶液加入到温的(2S)-(4E)-N-甲基-5-(5-甲氧基-3-吡啶基)-4-戊烯-2-胺(1.00g, 4.85mmol, 86.7% E异构体,根据GC-FID)的绝对乙醇(1mL)溶液中,在转移中使用另外2mL乙醇。经由旋转蒸发浓缩所得混合物,在溶液中留下1.5mL乙醇。在搅拌和加热接近回流的同时发生结晶。将所得热的混合物用乙酸乙酯(5.5mL)逐滴处理。冷却至室温后,将混合物进一步在5℃下冷却48h。过滤所得固体,用乙酸乙酯洗涤(2 x 5mL),在50℃下干燥,得到1.24g(91%)灰白色粉末(98.0% E异构体,根据游离碱的GC-FID)。为了除去样品的颜色,使产物从乙醇/异丙醇(3.5mL:5.5mL)中重结晶,得到1.03g(83%回收率)

灰白色粉末，随后从乙醇/乙酸乙酯(3mL:12mL)中重结晶，得到 0.90g (87%回收率)白色结晶性粉末，mp 166-167°C。

实施例 4: E-间烟碱 2,5-二羟基苯甲酸盐的合成

E-间烟碱 2,5-二羟基苯甲酸盐

将 2,5-二羟基苯甲酸(龙胆酸)(0.475g, 3.08mmol)加入到 E-间烟碱(0.500g, 3.08mmol)在乙酸乙酯(3mL)与异丙醇(2.5mL)中的溶液中，轻微加热所得混合物直至所有固体溶解。冷却后，有白色粒状沉淀沉积出来，在 5°C 下冷却混合物。过滤固体，用冷的异丙醇洗涤(3 x 2mL)，在 40°C 真空下干燥 4h，得到 0.58g (29.7%)浅黄色片状固体，mp 90-91.5°C。¹H NMR (D₂O): 单盐化学计量. 计算值: C₁₀H₁₄N₂·C₇H₆O₄·0.15 H₂O: C, 64.00%; H, 6.41%; N, 8.78%. 实测值: C, 63.92, 64.00%; H, 6.33, 6.34%; N, 8.79, 8.84%。

实施例 5: E-间烟碱 3,5-二羟基苯甲酸盐的合成

E-间烟碱 3,5-二羟基苯甲酸盐

将 3,5-二羟基苯甲酸(0.475g, 3.08mmol)加入到湿的 E-间烟碱(0.500g, 3.08mmol)在异丙醇(11mL)与甲醇(4.5mL)中的溶液中。加热接近回流以溶解所得树脂状物后，将浅黄色溶液冷却至室温，进一步在 5°C 下冷却。将所沉积的所得深黄色树脂状物溶于乙酸异丙酯(3mL)和甲醇(4mL)，借助加热。冷却至室温和进一步在 5°C 下冷却后，过滤灰白色固体，用乙酸异丙酯洗涤，干燥，得到 0.505g (51.8%)蜡状黄褐色薄片，mp 160-161.5°C。¹H NMR (D₂O): 单盐化学计量. 计算值: C₁₀H₁₄N₂·C₇H₆O₄·0.15 H₂O: C, 64.00%; H, 6.41%; N, 8.78%. 实测值: C, 64.03, 64.02%; H, 6.38, 6.38%; N, 8.80, 8.76%。

分析实施例

实施例 6: 与相关受体部位结合的测定

可以按照美国专利 No. 5,597,919 (Dull 等)所述技术测定羟基

苯甲酸盐与相关受体部位的相互作用。可以利用 Cheng 等, *Biochem, Pharmacol.* 22: 3099 (1973) 的方法从 IC_{50} 值计算抑制常数 (K_i 值), 以 nM 报告。低结合常数表明本文所述化合物和/或盐的组分对某些 CNS 烟碱样受体表现良好的高亲和性。

上面是本发明的例证, 不被解释为限制。本发明受到下列权利要求的限定, 其中包括权利要求的等价方式。