

[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 200880016466.3

[51] Int. Cl.

*C07D 295/155 (2006.01)*

*C07D 295/24 (2006.01)*

*A61K 31/495 (2006.01)*

*A61P 25/00 (2006.01)*

[43] 公开日 2010年3月24日

[11] 公开号 CN 101679330A

[22] 申请日 2008.5.15

[21] 申请号 200880016466.3

[30] 优先权

[32] 2007.5.18 [33] HU [31] P0700353

[86] 国际申请 PCT/HU2008/000046 2008.5.15

[87] 国际公布 WO2008/142461 英 2008.11.27

[85] 进入国家阶段日期 2009.11.17

[71] 申请人 吉瑞工厂

地址 匈牙利布达佩斯

[72] 发明人 E·阿高内琼戈尔

N·A·基尔施内 E·施米特

I·杰尔詹 B·基什

[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 陈昕

权利要求书7页 说明书18页

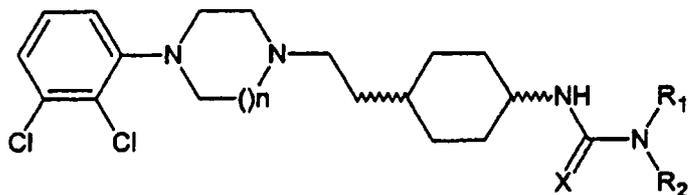
[54] 发明名称

(硫代)氨基甲酰基-环己烷衍生物的代谢  
产物

[57] 摘要

本发明涉及(硫代)-氨基甲酰基环己烷衍生物的代谢产物,特别涉及反式-4-{2-[4-(2,3-二氯苯基)-哌嗪-1-基]-乙基}-N,N-二甲基氨基甲酰基-环己胺及其药学可接受的盐、包含它们的药物组合物和它们在治疗和/或预防需要调节多巴胺受体的疾病中的应用。

1. 分离的式(I)的化合物的代谢产物:



(I)

其中

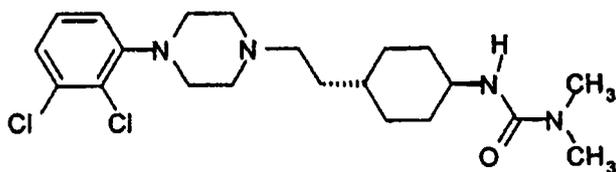
$R_1$  和  $R_2$  各自独立地是氢、烷基、烯基、芳基、环烷基、芳酰基，  
或者  $R_1$  和  $R_2$  与相邻的氮原子一起形成杂环；

$X$  是 O 或 S；

$n$  是 1 或 2；

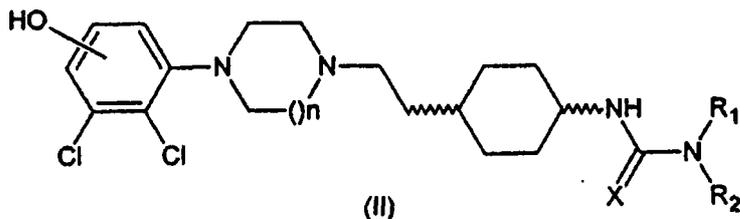
和/或其几何异构体和/或立体异构体和/或非对映体和/或盐和/  
或水合物和/或溶剂合物和/或多晶型物。

2. 分离和/或合成的权利要求 1 的式(I)的化合物的代谢产物，  
其中，式(I)的化合物是



和/或其盐和/或水合物和/或溶剂合物和/或多晶型物。

3. 分离和/或合成的式(II)的化合物:



(II)

其中

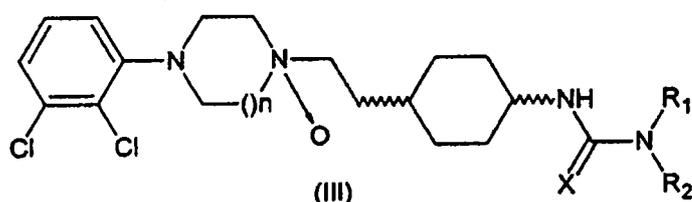
$R_1$  和  $R_2$  各自独立地是氢、烷基、烯基、芳基、环烷基、芳酰基，或者  $R_1$  和  $R_2$  与相邻的氮原子一起形成杂环；

X 是 O 或 S；

n 是 1 或 2；

和/或其几何异构体和/或立体异构体和/或非对映体和/或盐和/或水合物和/或溶剂合物和/或多晶型物。

4. 分离和/或合成的式 (III) 的化合物：



其中

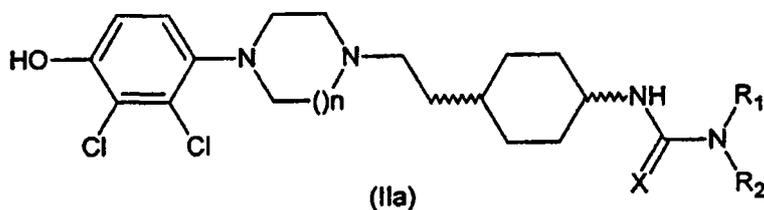
$R_1$  和  $R_2$  各自独立地是氢、烷基、烯基、芳基、环烷基、芳酰基，或者  $R_1$  和  $R_2$  与相邻的氮原子一起形成杂环；

X 是 O 或 S；

n 是 1 或 2；

和/或其几何异构体和/或立体异构体和/或非对映体和/或盐和/或水合物和/或溶剂合物和/或多晶型物。

5. 权利要求 3 的化合物，其中式 (II) 由式 (IIa) 表示，



其中  $R_1$ 、 $R_2$ 、X 和 n 如上述式 (II) 中所定义的。

6. 权利要求 3 的化合物，其中

$R_1$  和  $R_2$  各自独立地是氢，任选被一个或多个  $C_{1-6}$  烷氧羰基、芳基或  $(C_{1-6}$  烷氧羰基)- $C_{1-6}$  烷基取代的直链或支链的  $C_{1-6}$  烷基，具有 1-3

个双键的  $C_{2-7}$  烯基，任选被一个或多个  $C_{1-6}$  烷氧基、三氟  $C_{1-6}$  烷氧基、 $C_{1-6}$  烷氧羰基、 $C_{1-6}$  烷酰基、芳基、 $C_{1-6}$  烷硫基、卤素或氰基取代的单、二或三环芳基，任选取代的单、二或三环环烷基，芳酰基，或者  $R_1$  和/或  $R_2$  与相邻的氮原子一起形成杂环，其可以是饱和的或不饱和的任选取代的单环或二环，其可以包含选自 O、N 或 S 的另外的杂原子；

X 是氧；

n 是 1。

7. 权利要求 3 的化合物，其中

$R_1$  和  $R_2$  各自独立地是氢，任选被一个或多个  $C_{1-6}$  烷氧羰基、苯基或 ( $C_{1-6}$  烷氧羰基)- $C_{1-6}$  烷基取代的直链或支链的  $C_{1-6}$  烷基，具有 1 个双键的  $C_{2-7}$  烯基，任选被一个或多个  $C_{1-6}$  烷氧基、三氟- $C_{1-6}$  烷氧基、 $C_{1-6}$  烷氧羰基、 $C_{1-6}$  烷酰基、芳基、 $C_{1-6}$  烷硫基、卤素或氰基取代的苯基或萘基，环己基，金刚烷基，苯甲酰基，或者  $R_1$  和/或  $R_2$  与相邻的氮原子一起形成杂环，其可以是饱和的，任选被  $C_{1-6}$  烷基或羟基取代的单环，其可以包含选自 O 或 N 的另外的杂原子；

X 是氧；

n 是 1。

8. 权利要求 3 的化合物，其中

$R_1$  和  $R_2$  各自独立地是氢，任选被  $C_{1-6}$  烷氧羰基或苯基取代的直链或支链的  $C_{1-6}$  烷基，烯丙基，任选被一个或多个  $C_{1-6}$  烷氧基、氰基或  $C_{1-6}$  烷酰基取代的苯基，环己基，或者  $R_1$  和/或  $R_2$  与相邻的氮原子一起形成任选被  $C_{1-6}$  烷基或羟基取代的吡咯烷、哌嗪、哌啶或吗啉环；

X 是氧；

n 是 1。

9. 权利要求 3 的化合物，其中

$R_1$  和  $R_2$  各自独立地是氢或烷基；X 是氧；n 是 1。

## 10. 权利要求 4 的化合物, 其中

$R_1$  和  $R_2$  各自独立地是氢, 任选被一个或多个  $C_{1-6}$  烷氧羰基、芳基或 ( $C_{1-6}$  烷氧羰基)- $C_{1-6}$  烷基取代的直链或支链的  $C_{1-6}$  烷基, 具有 1-3 个双键的  $C_{2-7}$  烯基, 任选被一个或多个  $C_{1-6}$  烷氧基、三氟  $C_{1-6}$  烷氧基、 $C_{1-6}$  烷氧羰基、 $C_{1-6}$  烷酰基、芳基、 $C_{1-6}$  烷硫基、卤素或氰基取代的单、二或三环芳基, 任选取代的单、二或三环环烷基, 芳酰基, 或者  $R_1$  和/或  $R_2$  与相邻的氮原子一起形成杂环, 其可以是饱和的或不饱和的任选取代的单环或二环, 其可以包含选自 O、N 或 S 的另外的杂原子;

X 是氧;

n 是 1。

## 11. 权利要求 4 的化合物, 其中

$R_1$  和  $R_2$  各自独立地是氢, 任选被一个或多个  $C_{1-6}$  烷氧羰基、苯基或 ( $C_{1-6}$  烷氧羰基)- $C_{1-6}$  烷基取代的直链或支链的  $C_{1-6}$  烷基, 具有 1 个双键的  $C_{2-7}$  烯基, 任选被一个或多个  $C_{1-6}$  烷氧基、三氟- $C_{1-6}$  烷氧基、 $C_{1-6}$  烷氧羰基、 $C_{1-6}$  烷酰基、芳基、 $C_{1-6}$  烷硫基、卤素或氰基取代的苯基或萘基, 环己基, 金刚烷基、苯甲酰基, 或者  $R_1$  和  $R_2$  与相邻的氮原子一起形成杂环, 其可以是饱和的, 任选被  $C_{1-6}$  烷基或羟基取代的单环, 其可以包含选自 O 或 N 的另外的杂原子;

X 是氧;

n 是 1。

## 12. 权利要求 4 的化合物, 其中

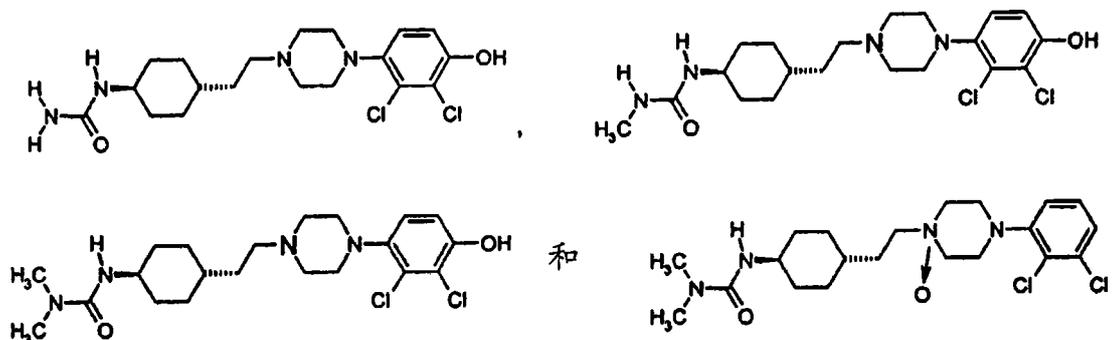
$R_1$  和  $R_2$  各自独立地是氢, 任选被  $C_{1-6}$  烷氧羰基或苯基取代的直链或支链的  $C_{1-6}$  烷基, 烯丙基, 任选被一个或多个  $C_{1-6}$  烷氧基、氰基或  $C_{1-6}$  烷酰基取代的苯基, 环己基, 或者  $R_1$  和/或  $R_2$  与相邻的氮原子一起形成任选被  $C_{1-6}$  烷基或羟基取代的吡咯烷、哌嗪、哌啶或吗啉环;

X 是氧;

n 是 1。

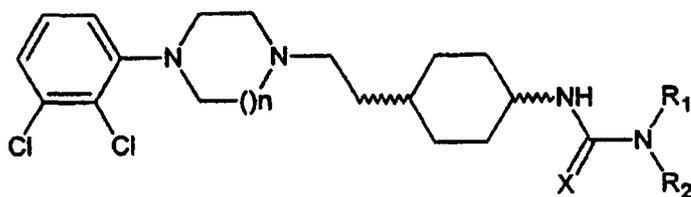
13. 权利要求 4 的化合物, 其中  
 $R_1$  和  $R_2$  各自独立地是氢或烷基; X 是氧; 且 n 是 1。

14. 权利要求 3-4 任一项的化合物, 选自



和/或其几何异构体和/或立体异构体和/或非对映体和/或盐和/或水合物和/或溶剂合物和/或多晶型物。

15. 一种药物组合物, 包含:  
 分离的式 (I) 的化合物的代谢产物



(I)

其中

$R_1$  和  $R_2$  各自独立地是氢、烷基、烯基、芳基、环烷基、芳酰基,  
 或者  $R_1$  和  $R_2$  与相邻的氮原子一起形成杂环;

X 是 O 或 S;

n 是 1 或 2;

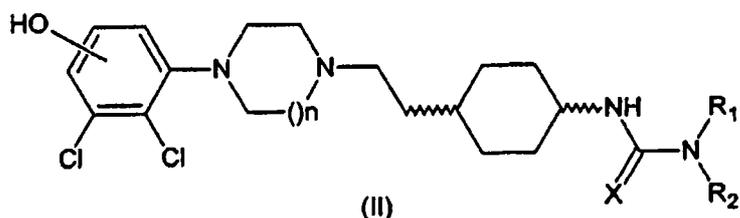
和/或其几何异构体和/或立体异构体和/或非对映体和/或盐和/或水合物和/或溶剂合物和/或多晶型物,

以及

一种或多种药学可接受的载体。

16. 一种药物组合物, 包含:

式 (II) 的化合物



其中

$R_1$  和  $R_2$  各自独立地是氢、烷基、烯基、芳基、环烷基、或芳酰基, 或者  $R_1$  和  $R_2$  与相邻的氮原子一起形成杂环;

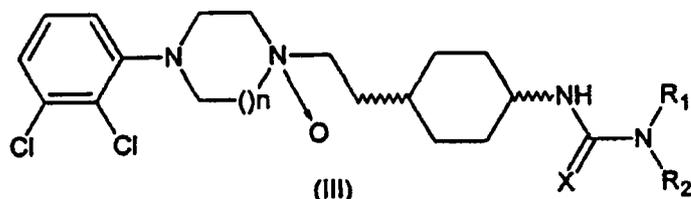
$X$  是 O 或 S;

$n$  是 1 或 2;

和/或其几何异构体和/或立体异构体和/或非对映体和/或盐和/或水合物和/或溶剂合物和/或多晶型物, 以及一种或多种药学可接受的载体。

17. 一种药物组合物, 包含:

式 (III) 的化合物



其中

$R_1$  和  $R_2$  各自独立地是氢、烷基、烯基、芳基、环烷基、或芳酰基, 或者  $R_1$  和  $R_2$  与相邻的氮原子一起形成杂环;

$X$  是 O 或 S;

$n$  是 1 或 2;

和/或其几何异构体和/或立体异构体和/或非对映体和/或盐和/或水合物和/或溶剂合物和/或多晶型物, 以及一种或多种药学可接受的载体。

18. 一种药物组合物，包含权利要求 14 的化合物和一种或多种药学可接受的载体。

19. 治疗和/或预防需要调节多巴胺受体的疾病的方法，包括给有此需要的患者施用治疗有效量的权利要求 1-2 任一项的化合物。

20. 治疗和/或预防需要调节多巴胺受体的疾病的方法，包括给有此需要的患者施用治疗有效量的权利要求 3-14 任一项的代谢产物。

21. 权利要求 19-20 任一项的治疗和/或预防方法，其中多巴胺受体是多巴胺 D<sub>3</sub>受体和/或多巴胺 D<sub>2</sub>受体。

22. 治疗和/或预防需要调节多巴胺受体的疾病的方法，包括给有此需要的患者施用治疗有效量的权利要求 15-18 任一项的组合物。

23. 权利要求 22 的治疗和/或预防方法，其中多巴胺受体是多巴胺 D<sub>3</sub>受体和/或多巴胺 D<sub>2</sub>受体。

24. 权利要求 1-2 任一项的代谢产物在制备治疗和/或预防需要调节多巴胺受体的疾病的药物中的应用。

25. 权利要求 3-14 任一项的化合物在制备治疗和/或预防需要调节多巴胺受体的疾病的药物中的应用。

26. 权利要求 24-25 任一项的应用，其中多巴胺受体是多巴胺 D<sub>3</sub>受体和/或多巴胺 D<sub>2</sub>受体。

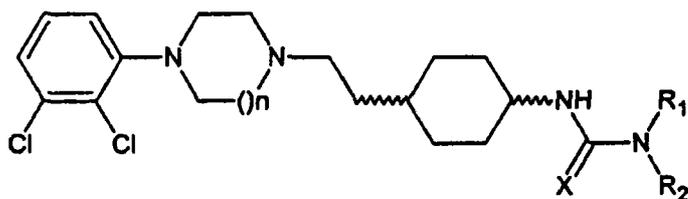
## (硫代)氨基甲酰基-环己烷衍生物的代谢产物

技术领域

本发明涉及(硫代)-氨基甲酰基环己烷衍生物的代谢产物, 特别涉及反式-4-{2-[4-(2, 3-二氯苯基)-哌嗪-1-基]-乙基}-N, N-二甲基氨基甲酰基-环己胺及其药学可接受的盐、包含其的药物组合物和它们在治疗和/或预防需要调节多巴胺受体的疾病中的应用。

背景技术

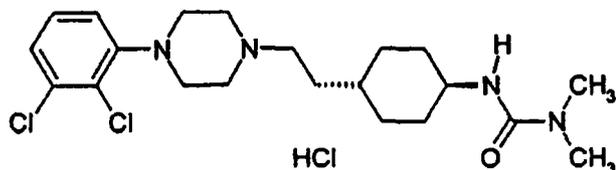
美国专利公开 US2006/0229297 披露了(硫代)-氨基甲酰基-环己烷衍生物, 它们是 D<sub>3</sub> 和 D<sub>2</sub> 多巴胺受体亚型的优选配基, 具有式 (I):



(I)

其中 R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, X 和 n 如本文定义。

在匈牙利专利申请 P0700339 中披露的一个具体的化合物是反式-4-{2-[4-(2, 3-二氯苯基)-哌嗪-1-基]-乙基}-N, N-二甲基氨基甲酰基-环己胺盐酸化物, 也称作反式-1-{4-[2-[4-(2, 3-二氯苯基)-哌嗪-1-基]-乙基]-环己基}-3, 3-二甲基-脲盐酸化物, 其结构式如下所示:



反式-4-{2-[4-(2, 3-二氯苯基)-哌嗪-1-基]-乙基}-N, N-二甲基氨基甲酰基-环己胺盐酸化物是口服有效的, 并且是非常有效的多

巴胺 D<sub>3</sub>/D<sub>2</sub> 受体拮抗剂，与 D<sub>2</sub> 受体相比，其特别高效力地与 D<sub>3</sub> 受体结合。D<sub>3</sub> 受体拮抗要比 D<sub>2</sub> 受体拮抗高约一个数量级，据信 D<sub>3</sub> 受体拮抗会抵消 D<sub>2</sub> 受体拮抗所产生的一些锥体外系副作用。反式-4-{2-[4-(2,3-二氯苯基)-哌嗪-1-基]-乙基}-N,N-二甲基氨基甲酰基-环己胺盐酸化物的另一个独特的特征是在体内它作为“多巴胺系统稳定剂”发挥作用。在这个方面，其对于边缘区具有优先的多巴胺能作用，根据特定多巴胺能系统的功能状态，其对于生物合成(和释放)调节突触前 D<sub>2</sub> 受体显示(双重的)激动和拮抗活性。

这些化合物对于多巴胺 D<sub>3</sub> 受体具有高或非常高的亲和力，对于多巴胺 D<sub>2</sub> 受体具有中度到高的亲和力，这种组合使得对 D<sub>3</sub> 的亲和力比对 D<sub>2</sub> 的亲和力高 5-200 倍。此外，这些化合物具有比对其他受体例如  $\alpha$ -1 受体高得多的选择性。以上述特定比例组合的双重(即 D<sub>3</sub> 和 D<sub>2</sub>)受体功能拮抗作用是特别重要的，因为它使得可以同时显示调节 D<sub>3</sub> 和 D<sub>2</sub> 受体的有益效果，却不会出现各受体单独作用时的已知缺点。

除了对多巴胺 D<sub>3</sub> 与 D<sub>2</sub> 的相对亲和力增高以外，反式-4-{2-[4-(2,3-二氯苯基)-哌嗪-1-基]-乙基}-N,N-二甲基氨基甲酰基-环己胺盐酸化物对于其他受体位点例如 5-HT<sub>2c</sub>、组胺 H<sub>1</sub> 和肾上腺素能受体位点的效力较低，提示出现副作用例如锥体外症状(EPS)和体重增加的可能性很小。

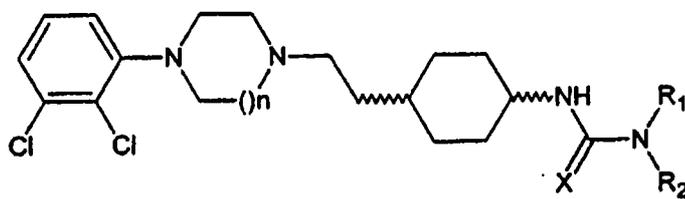
这些化合物可以用于治疗和/或预防需要调节多巴胺受体的病理学疾病。

### 发明内容

本发明涉及(硫代)-氨基甲酰基环己烷衍生物的代谢产物、特别涉及反式-4-{2-[4-(2,3-二氯苯基)-哌嗪-1-基]-乙基}-N,N-二甲基氨基甲酰基-环己胺及其药学可接受的盐，包含其的药物组合物和它们在治疗和/或预防需要调节多巴胺受体的疾病中的应用。

## 具体实施方式

本发明涉及分离的和/或精制的和/或合成的式(I)化合物的代谢产物:



(I)

其中

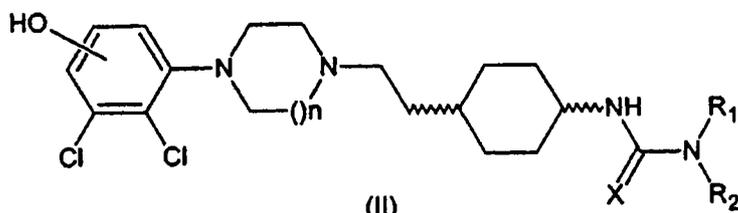
$R_1$  和  $R_2$  各自独立地是氢、烷基、烯基、芳基、环烷基、芳酰基, 或者  $R_1$  和  $R_2$  与相邻的氮原子一起形成杂环;

X 是 O 或 S;

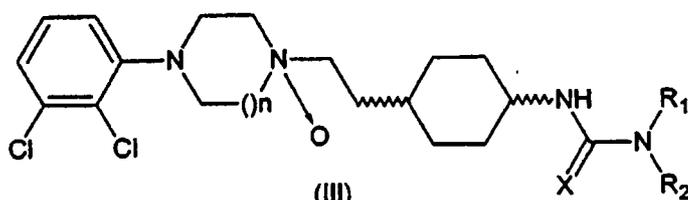
n 是 1 或 2;

和/或其几何异构体和/或立体异构体和/或非对映体和/或盐和/或水合物和/或溶剂合物和/或多晶型物。

在一些实施方案中, 本发明涉及式(II)和/或(III)的化合物:



(II)



(III)

其中

$R_1$  和  $R_2$  各自独立地是氢、烷基、烯基、芳基、环烷基、或芳酰基, 或者  $R_1$  和  $R_2$  独立地与相邻的氮原子一起形成杂环;

X 是 O 或 S;

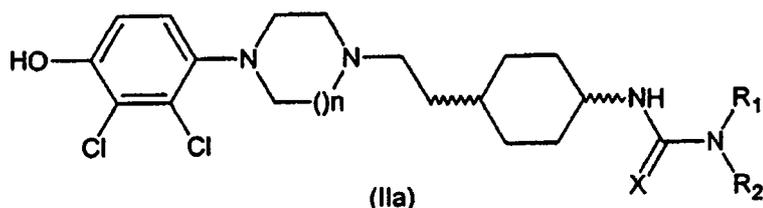
n 是 1 或 2;

和/或其几何异构体和/或立体异构体和/或非对映体和/或盐和

/或水合物和/或溶剂合物和/或多晶型物。

在一个实施方案中，式(II)和/或(III)的化合物是纯化的形式。在另一个实施方案中，式(II)和/或(III)的化合物是以基本上纯的形式存在。在另一个实施方案中，式(II)和/或(III)的化合物是被分离的和/或合成的。

在一个实施方案中，式(II)的化合物由式(IIa)表示：



其中  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $X$  和  $n$  如上式(II)定义。

在一些实施方案中，当  $R_1$  和/或  $R_2$  代表烷基时，该烷基部分是取代的或未取代的饱和烃基，其可以是直链或支链并包含约 1-约 6 个碳原子(特别优选 1-4 个碳原子)，并任选被一个或多个  $C_{1-6}$  烷氧羰基、芳基(例如，苯基)或  $(C_{1-6}$  烷氧羰基)- $C_{1-6}$  烷基或其组合取代。

在另外的实施方案中， $R_1$  和  $R_2$  与相邻的氮原子一起形成杂环，其可以是饱和或不饱和的、任选被取代的、单环或二环的，其可以包含选自 O、N 或 S 的另外的杂原子。例如，该杂环可以是吡咯烷、哌嗪、吡啶或吗啉。

在另外的实施方案中，当  $R_1$  和/或  $R_2$  代表烯基时，该烯基部分可以具有 2-7 个碳原子和 1-3 个双键。

在另外的实施方案中，当  $R_1$  和/或  $R_2$  代表芳基时，该芳基部分可以选自任选取代的单、二或三环芳基，例如但不限于，苯基、萘基、氟代壬基或蒽醌基(例如，苯基或萘基)。该芳基部分可以被一个或多个  $C_{1-6}$  烷氧基、三氟- $C_{1-6}$  烷氧基、 $C_{1-6}$  烷氧羰基、 $C_{1-6}$  烷酰基、芳基、 $C_{1-6}$  烷硫基、卤素、氰基或其组合取代。

在另外的实施方案中，当  $R_1$  和/或  $R_2$  代表环烷基时，该环烷基部分可以选自任选取代的单、二或三环环烷基，例如环己基或金刚烷基。

在另外的实施方案中，当  $R_1$  和/或  $R_2$  代表芳酰基时，其芳基部分

如上定义，例如是，苯基。

在一些实施方案中，本发明涉及式(II)和/或(III)的化合物，其中

$R_1$  和  $R_2$  各自独立地是氢，任选被一个或多个  $C_{1-6}$  烷氧羰基、芳基或  $(C_{1-6}$  烷氧羰基)- $C_{1-6}$  烷基取代的直链或支链的  $C_{1-6}$  烷基，具有 1-3 个双键的  $C_{2-7}$  烯基，任选被一个或多个  $C_{1-6}$  烷氧基、三氟- $C_{1-6}$  烷氧基、 $C_{1-6}$  烷氧羰基、 $C_{1-6}$  烷酰基、芳基、 $C_{1-6}$  烷硫基、卤素或氰基取代的单、二或三环芳基，任选取代的单、二或三环环烷基，芳酰基，或者  $R_1$  和/或  $R_2$  与相邻的氮原子一起形成杂环，其可以是饱和的或不饱和的任选取代的单环或二环，其可以包含选自 O、N 或 S 的另外的杂原子；

X 是 O 或 S；

n 是 1 或 2。

在其他实施方案中，本发明涉及式(II)和/或(III)的化合物，其中

$R_1$  和  $R_2$  各自独立地是氢，任选被一个或多个  $C_{1-6}$  烷氧羰基、苯基或  $(C_{1-6}$  烷氧羰基)- $C_{1-6}$  烷基取代的直链或支链的  $C_{1-6}$  烷基，具有 1 个双键的  $C_{2-7}$  烯基，任选被一个或多个  $C_{1-6}$  烷氧基、三氟- $C_{1-6}$  烷氧基、 $C_{1-6}$  烷氧羰基、 $C_{1-6}$  烷酰基、芳基、 $C_{1-6}$  烷硫基、卤素或氰基取代的苯基或萘基，环己基，金刚烷基，苯甲酰基，或者  $R_1$  和/或  $R_2$  与相邻的氮原子一起形成杂环，其可以是饱和的、任选被  $C_{1-6}$  烷基或羟基取代的单环，其可以包含选自 O 或 N 的另外的杂原子；

X 是 O 或 S； 和

n 是 1 或 2。

在另外的实施方案中，本发明涉及式(II)和/或(III)的化合物，其中

$R_1$  和  $R_2$  各自独立地是氢，任选被  $C_{1-6}$  烷氧羰基或苯基取代的直链或支链的  $C_{1-6}$  烷基，烯丙基，任选被一个或多个  $C_{1-6}$  烷氧基、氰基或  $C_{1-6}$  烷酰基取代的苯基，环己基，或者  $R_1$  和/或  $R_2$  与相邻的氮原子一起形成任选被  $C_{1-6}$  烷基或羟基取代的吡咯烷、哌嗪、哌啶或吗啉环；

X 是 O 或 S; 和  
n 是 1。

在另外的实施方案中,  $R_1$  和  $R_2$  各自独立地选自氢或烷基(例如, 甲基)。

在其他实施方案中, 本发明涉及式(II)和/或(III)的化合物, 其中  $R_1$  和  $R_2$  各自独立地是氢或甲基(例如,  $R_1$  和  $R_2$  都是氢,  $R_1$  和  $R_2$  中的一个为氢并且另一个为甲基,  $R_1$  和  $R_2$  都是甲基)。

在另一个实施方案中, 本发明涉及反式-4-{2-[4-(2,3-二氯苯基)-哌嗪-1-基]-乙基}-N,N-二甲基氨基甲酰基-环己胺的代谢产物, 和/或其几何异构体和/或立体异构体和/或非对映体和/或盐和/或水合物和/或溶剂合物和/或多晶型物。

在一些实施方案中, 该代谢产物可以是葡糖苷酸、氧化化合物、单羟基化的化合物或硫酸共轭物。

在一个实施方案中, 反式-4-{2-[4-(2,3-二氯苯基)-哌嗪-1-基]-乙基}-N,N-二甲基氨基甲酰基-环己胺的代谢产物是以基本上纯的形式存在。

在另一个实施方案中, 反式-4-{2-[4-(2,3-二氯苯基)-哌嗪-1-基]-乙基}-N,N-二甲基氨基甲酰基-环己胺的代谢产物是分离的。

在另一个实施方案中, 反式-4-{2-[4-(2,3-二氯苯基)-哌嗪-1-基]-乙基}-N,N-二甲基氨基甲酰基-环己胺的代谢产物是纯化的形式。

在另一个实施方案中, 反式-4-{2-[4-(2,3-二氯苯基)-哌嗪-1-基]-乙基}-N,N-二甲基氨基甲酰基-环己胺的代谢产物是合成的。

在另一个实施方案中, 本发明的代谢产物选自:



在一个实施方案中，药学可接受的盐是盐酸盐。

本领域普通技术人员也会认识到，用于本发明的一些化合物可以以不同的晶体形式存在。如本领域已知，多晶型是化合物结晶成一种以上的不同晶体或“多晶型”种类的能力。多晶型物是固态下化合物分子具有至少两种不同的排列或多晶型形式的化合物的固体结晶相。可以通过相同的化学式或组成来定义任何给定化合物的多晶型形式，由于两种不同化合物的晶体结构不同，它们的化学结构是不同的。使用这些多晶型物在本发明的范围内。

本领域普通技术人员还会认识到，用于本发明的一些化合物可以以不同的溶剂合物的形式存在。当在结晶过程中溶剂分子掺入到化合物分子的晶体晶格结构时，也会形成本发明化合物的溶剂合物。例如，适当的溶剂合物包括水合物，例如一水合物、二水合物、倍半水合物和半水合物。使用这些溶剂合物在本发明的范围内。

本领域普通技术人员还会认识到，就环己烷环的构型而言，式(II)和/或(III)的化合物可以以顺式和反式异构体的形式存在。这些异构体和它们的混合物也在本发明的范围内。本发明的化合物优选是反式构型。

当式(II)和/或(III)的某些化合物包含 $C_{2-7}$ 烯基时，这些化合物可以以顺式和/或反式异构体的形式存在。这些化合物也在本发明的范围内，本发明包括所有这些异构体及其混合物。

式(II)和/或(III)的某些化合物也可以以立体异构体和非对映体的形式存在。这样的化合物和它们的混合物也在本发明的范围内。

由于本发明也涉及与酸形成的式(II)和/或(III)化合物的盐、特别是与药学可接受的酸形成的盐，在没有单独说明时，式(II)和/或(III)的化合物的含义独立地是指游离碱或盐。

本领域普通技术人员会认识到，式(II)和/或(III)的化合物可以以不同的互变异构体和几何异构体的形式存在。所有这些化合物，包括顺式异构体、反式异构体、非对映体混合物、外消旋混合物、对映体的非外消旋混合物、基本上纯的和纯的对映体都在本发明的

范围内。基本上纯的对映体包含不超过 5% w/w 的相应的相反的对映体，优选不超过 2%，最优选不超过 1%。

根据常规方法拆分外消旋混合物可以获得光学异构体，例如，通过使用旋光活性的酸或碱形成非对映异构的盐，或者形成共价非对映体。适当的酸的例子是酒石酸、二乙酰酒石酸、二苯甲酰酒石酸、二甲苯酰酒石酸和樟脑磺酸。可以根据它们的物理和/或化学差异，通过本领域技术人员已知的方法，例如通过色谱法或分步结晶将非对映体的混合物分离成它们的非对映单体。然后从分离的非对映异构的盐中释放出旋光活性的碱或酸。分离旋光异构体的一种不同的方法包括使用手性色谱(例如，手性 HPLC 柱)，具有或没有常规诱导，进行最佳的选择以使对映体的分离最大化。适当的手性 HPLC 柱是由 Diacel 制造的，例如，其中的 Chiracel OD 和 Chiracel OJ，所有都可以常规地选择。也可以使用具有或没有常规诱导的酶分离。可以通过在手性合成方法中，在不会导致外消旋的反应条件下使用旋光活性的原料得到旋光活性的式 (II) 和/或 (III) 的化合物。

此外，本领域技术人员将会意识到，本发明化合物可以以不同的富含同位素的形式使用，例如富含  $^2\text{H}$ 、 $^3\text{H}$ 、 $^{11}\text{C}$ 、 $^{13}\text{C}$  和/或  $^{14}\text{C}$ 。在一个具体的实施方案中，本发明化合物是氘化的。可以通过在 U.S. 专利 5,846,514 和 6,334,997 中所述的方法来制备其氘化形式。如 U.S. 专利 5,846,514 和 6,334,997 所述，氘化可以改进药物的效力并延长活性持续时间。

可以使用各种方法来合成氘取代的化合物，例如如下面文章中所述：Dean, Dennis C.; Editor. Recent Advances in the Synthesis and Applications of Radiolabeled Compounds for Drug Discovery and Development. [In: Curr., Pharm. Des., 2000; 6(10)] (2000), 110 pp. CAN 133: 68895 AN 2000: 473538 CAPLUS; Kabalka, George W.; Varma, Rajender S. The synthesis of radiolabeled compounds via organometallic intermediates. Tetrahedron (1989), 45(21), 6601-21, CODEN: TETRAB ISSN: 0040-4020. CAN 112: 20527 AN 1990:

20527 CAPLUS; 和 Evans, E. Anthony. Synthesis of radiolabeled compounds, J. Radioanal. Chem. (1981), 64(1-2), 9-32. CODEN: JRACBN ISSN: 0022-4081, CAN 95: 76229 AN 1981: 476229 CAPLUS.

如果适用, 本发明也涉及本文所述的化合物的有用形式, 例如本发明的所有化合物的游离碱的形式、以及可以制备成功的药学可接受的盐或前药形式。

### 组合物

本发明也包括本发明的代谢产物的药物组合物, 包含例如, 一种或多种药学可接受的载体。

可以使用各种标准的参考, 其中描述了适于给予本发明化合物的各种制剂的制备方法。例如, 在 Handbook of Pharmaceutical Excipients, American Pharmaceutical Association(最新版); Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets(Lieberman, Lachman 和 Schwartz 编辑)最新版, 由 Marcel Dekker, Inc. 出版, 以及 Remington's Pharmaceutical Sciences(Arthur Osol 编辑), 1553-1593(最新版)中包含了可能的制剂和制品的例子。

可以根据患者的需要来完成本发明的式(II)和/或(III)的化合物的给药, 例如, 口服、经鼻、胃肠外(皮下、静脉、肌内、胸骨内以及通过输注)、通过吸入、直肠、阴道、局部以及通过眼部施用。

可以使用各种固体口服剂型来施用本发明的式(II)和/或(III)的化合物, 所包括的固体剂型是片剂、软胶囊、胶囊、小胶囊、颗粒、锭剂和整装散剂。本发明的多晶型物和溶剂合物可以单独施用, 或与各种药学可接受的载体、稀释剂(例如蔗糖、甘露醇、乳糖、淀粉)和本领域已知的赋形剂(包括但不限于混悬剂、增溶剂、缓冲剂、粘合剂、崩解剂、防腐剂、着色剂、调味剂、润滑剂等等)联合施用。延时释放的胶囊、片剂和凝胶剂对于施用本发明的化合物也是有利的。

也可以使用各种液体口服剂型来施用式(II)和/或(III)的化合

物，包括水性和非水溶液、乳剂、混悬液、糖浆和酏剂。这些剂型也可以包含本领域已知的适当的惰性稀释剂（例如水）和本领域已知的适当的赋形剂（例如防腐剂、润湿剂、甜味剂、调味剂、以及乳化和/或混悬本发明化合物的试剂）。可以以等渗无菌溶液的形式例如静脉内注射本发明的多晶型物和溶剂合物。其他制剂也是可能的。

用于直肠施用本发明的式(II)和/或(III)化合物的栓剂可通过该化合物与适当的赋形剂例如可可脂、水杨酸酯和聚乙二醇一起来制备。阴道施用的制剂可以是阴道环、栓、乳膏、凝胶、糊剂、泡沫或喷雾剂，除活性成分外，其中还可包含本领域已知的适当的载体。

对于局部施用，该药物组合物可以是，适合施用于皮肤、眼、耳或鼻的乳膏、软膏、搽剂、洗剂、乳剂、混悬剂、凝胶剂、溶液、糊剂、粉末、喷雾剂和滴剂的形式。局部施用也可以包括通过例如经皮贴剂的方式经皮施用。

也可以制备成适合于吸入施用的气雾剂。例如，用于治疗呼吸道的疾病时，本发明的化合物可以以粉末的形式（例如，微粒化的）或者雾化的溶液或混悬液的形式通过吸入施用。气雾剂可以置于加压的可接受的抛射剂中。

本发明也提供本发明的化合物在制备治疗需要调节多巴胺受体、特别是多巴胺 D<sub>3</sub> 和/或 D<sub>2</sub> 受体的疾病的药物中的应用。

本发明还提供治疗需要调节多巴胺受体、特别是多巴胺 D<sub>3</sub> 和/或 D<sub>2</sub> 受体的疾病的方法。在其他实施方案中，本发明提供使用本发明的一种或多种化合物治疗需要调节多巴胺 D<sub>3</sub> 和/或 D<sub>2</sub> 受体的疾病的方法。

多巴胺能神经递质系统的功能障碍与多种神经精神病和神经变性疾病例如分别是精神分裂症、药物滥用和帕金森病的病理有关。多巴胺的作用是通过属于 D<sub>1</sub>- (D<sub>1</sub>, D<sub>5</sub>) 或 D<sub>2</sub>- (D<sub>2</sub>, D<sub>3</sub>, D<sub>4</sub>) 受体家族的至少 5 种不同的多巴胺受体介导的。D<sub>3</sub> 受体已经显示出在脑多巴胺能系

统中具有特征性的分布。即，发现其在某些边缘结构例如伏核和卡耶哈 (Calleja) 岛中为高密度。因此，D<sub>3</sub>受体的优先靶向对于更有选择性地调节多巴胺能功能可能是有前景的途径，并因此在数种异常情况例如精神分裂症、情绪或认知障碍以及成瘾(参见，例如，Sokoloff, P.等人: Nature, 1990, 347, 146; Schwartz, J. C, 等人: Clin. Neuropharmacol. 1993, 16, 295; Levant, B.: Pharmacol. Rev. 1997, 49, 231), 成瘾(参见，例如，Pilla, C.等人: Nature 1999, 400, 371)和帕金森病(参见，例如，Levant, B.等人: CNS Drugs 1999, 12, 391)或疼痛(参见，例如，Levant, B.等人: Neurosci. Lett. 2001, 303, 9)中提供了成功的治疗措施。

多巴胺 D<sub>2</sub>受体广泛分布在大脑中，已知参与众多生理功能和病理状况。D<sub>2</sub>拮抗剂广泛用作例如抗精神病药。但是，也公知 D<sub>2</sub>受体的巨大拮抗作用导致了不希望的副作用例如锥体外运动症状、精神运动镇静作用或认知障碍。这些副作用严重制约了 D<sub>2</sub>拮抗剂化合物的治疗应用。(Wong A. H. C.等人: Neurosci. Biobehav. Rev. 2003, 27, 269)

在另一个方面，本发明提供一种治疗需要优先调节多巴胺 D<sub>3</sub>和/或 D<sub>2</sub>受体的疾病的方法，该疾病例如为精神病(例如精神分裂症、情感性分裂症)、伴随认知损害的精神分裂症、轻度到中度认知缺陷、痴呆、与痴呆相关的精神病状况、精神病性抑郁症、躁狂症、偏执型精神障碍和妄想症、强迫症、运动障碍(例如帕金森病)、精神安定剂诱发的帕金森综合征、迟发性运动障碍、进食障碍(例如神经性贪食症)、注意力缺陷、儿童多动症、抑郁、焦虑、性功能障碍、睡眠障碍、呕吐、攻击行为、自闭症和药物滥用，该方法包括给有需要的患者施用有效量的本发明的化合物和/或组合物。

本发明的具有 D<sub>3</sub>优选性的 D<sub>3</sub>/D<sub>2</sub>拮抗剂的优选用途是治疗精神分裂症、情感性分裂症、伴随认知损害的精神分裂症、轻度到中度认知缺陷、痴呆、与痴呆有关的精神病状况、精神病性抑郁症、躁狂症、偏执型精神障碍和妄想症、强迫症、运动障碍(例如帕金森病)、

精神安定剂诱发的帕金森综合征、抑郁、焦虑、药物滥用(例如可卡因、酒精、尼古丁滥用)。

上述两种受体作用的特定组合允许同时显示 D<sub>3</sub>拮抗作用(例如认知增强效果、对锥体外运动症状的抑制、对药物滥用的抑制作用)和 D<sub>2</sub>拮抗作用(例如抗精神病效果)的有益作用。此外,该相同组合令人惊奇地消除了 D<sub>2</sub>拮抗作用的不利特点(例如锥体外症状、精神运动镇静作用、认知障碍)。

术语“基本上纯”是指化合物的纯度大于例如,约 90 %重量,例如大于约 91 %重量,大于约 92 %重量,大于约 93 %重量,大于约 94 %重量,大于约 95 %重量,大于约 96 %重量,大于约 97 %重量,大于约 97.5 %重量,大于约 98 %重量,大于约 99 %重量,大于约 99.5 %重量或大于约 99.9 %重量。本领域普通技术人员很容易即可鉴别可以测定特定化合物的纯度的方法。

术语“治疗”是指减轻、缓解、延迟、减小、逆转、改善或防止患者的疾病的至少一种症状。术语“治疗”也可以是指阻止、延迟疾病的发生(即,在疾病的临床表现之前)和/或减小疾病发展或恶化的危险。

“有效量”是指当施用于患者(例如,哺乳动物)以治疗疾病时,本发明的化合物的量足以影响疾病的治疗,或者化合物的量足以调节多巴胺受体(特别是多巴胺 D<sub>2</sub>和/或多巴胺 D<sub>3</sub>受体)以实现本发明的目的。根据化合物、疾病及其严重度、以及所要治疗的患者的年龄、体重等等,“有效量”各不相同。

施用治疗性化合物为疾病或障碍的有效治疗方案的个体或患者优选是人,但是也可以的任何动物,包括在临床试验、筛选或活性实验中的实验室动物。因此,本领域普通技术人员很容易即可意识到,本发明的方法、化合物和组合物特别适合施用于任何动物、特别是哺乳动物,包括但不限于,人,家畜例如猫科或犬科动物,农场动物(例如但不限于牛、马、山羊、绵羊和猪),野生动物(不论是在户外还是在动物园中),研究用动物(例如小鼠、大鼠、兔、山

羊、绵羊、猪、狗、猫等），鸟类（例如鸡、火鸡、鸣鸟等），即，适用于兽医学用途。

在一些实施方案中，本发明的化合物作为单一治疗物施用。在其他实施方案中，本发明的化合物作为联合治疗的一部分施用。例如本发明的化合物与用于治疗/预防/抑制或缓解本发明的化合物所用于治疗的疾病或病症的其他药物或治疗联合使用。

可以通过其常用的途径和量，与本发明的化合物同时或连续地来施用这些其他药物。当本发明的化合物与一种或多种其他药物同时使用时，可以使用这样一种药物单位剂型，其除了本发明的化合物以外还包含上述其他药物。因此，本发明的药物组合物包括那些除本发明的化合物以外还包含一种或多种其他活性成分的组合。

本发明的化合物通常是以每日给药方案施用（于成年患者）的，例如本发明的化合物为口服剂量 1 mg-500 mg，例如 10 mg-400 mg、特别是 10 mg-250 mg，或者静脉、皮下或肌肉剂量是 0.1 mg-100 mg，例如 0.1 mg-50 mg、特别是 1-25 mg。本发明的化合物可以以每日 1-4 次施用。本发明的化合物可以适当地施用以连续治疗一段时间，例如一周或更长。

治疗患有需要治疗例如精神分裂症或急性躁狂以及上述其他疾病的患者，包括施用根据例如但不限于本文所述组合物和剂型配制的治疗有效量的式 (II) 和 (III) 的化合物，

基于它们的 HPLC 和 MS 特征，通过合成方法得到的本发明的化合物显示出与在生物样品中发现的化合物是相同的。

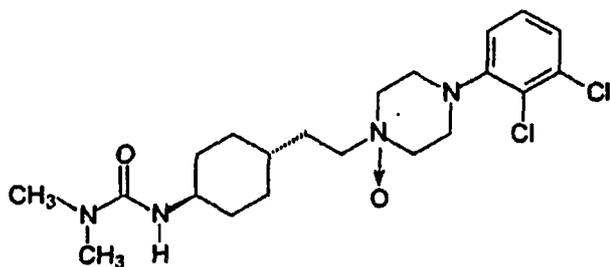
下面的实施例仅是解释说明本发明，而不应当认为从任何方面限制本发明的范围，因为在阅读本内容后本发明所包括的很多改变和等价方案对于本领域技术人员将会变得显而易见。

### 实施例

根据下列方法合成本发明的代谢产物：

#### 实施例 1.

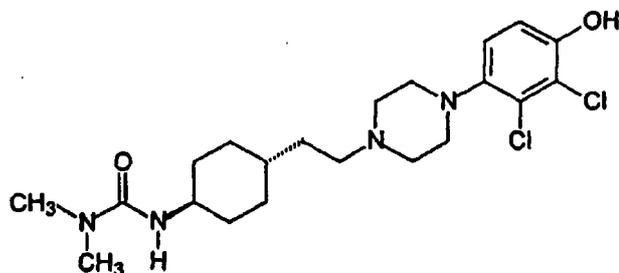
反式-1-{4-[2-[4-(2,3-二氯苯基)-1-氧代-哌嗪-1-基]-乙基]-环己基}-3,3-二甲基-脲(化合物D)



将 0.8 g (1.6 mmol) 反式-1-{4-[2-[4-(2,3-二氯苯基)-哌嗪-1-基]-乙基]-环己基}-3,3-二甲基-脲溶于二氯甲烷(60 ml)。滴入 0.54 g (2.4 mmol) 3-氯过苯甲酸的二氯甲烷(10 ml)溶液,并将反应混合物在室温下搅拌 24 小时。通过 TLC 检测反应。用饱和 NaHCO<sub>3</sub> 溶液将该溶液洗涤 2 次,干燥有机层并真空蒸发。由快速色谱法得到 0.45 g (63.3%) 的标题化合物,熔点 175-178℃。

### 实施例 2.

反式-1-{4-[2-[4-(2,3-二氯-4-羟基-苯基)-哌嗪-1-基]-乙基]-环己基}-3,3-二甲基-脲(化合物C)

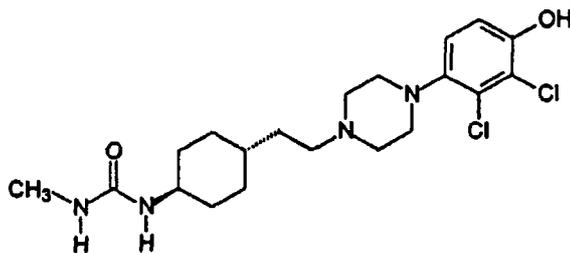


将 0.92 g (2 mmol) 反式-4-{2-[4-(2,3-二氯-4-甲氧基-苯基)-哌嗪-1-基]-乙基}-环己胺的二盐酸化物混悬于二氯甲烷(60 ml)中,加入三乙胺(1.26 ml, 9 mmol),然后加入 0.21 ml (2.3 mmol) N,N-二甲基氨甲酰氯。将反应混合物在室温下搅拌 48 小时。用水(2 x 10 ml)洗涤该溶液,干燥并真空蒸发。用快速色谱法精制,得到 0.66 g 反式-1-{4-[2-[4-(2,3-二氯-4-甲氧基-苯基)-哌嗪-1-基]-乙基]-环己基}-3,3-二甲基-脲,熔点 196-198℃。将该产物溶于二氯甲烷(60 ml),然后在 5℃下滴入 6.4 ml (6.4 mmol) 三溴化硼溶液(1M 的 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 溶液),并将该混合物在室温下搅拌 24 小时。通过 TLC 检测反

应。加入 4 ml 甲醇，然后加入 25 ml 的饱和  $\text{NaHCO}_3$  溶液。在分离后，干燥有机层并真空蒸发。用快速色谱法精制，得到 0.4 g 的标题化合物，熔点  $278-280^\circ\text{C}$ 。

### 实施例 3.

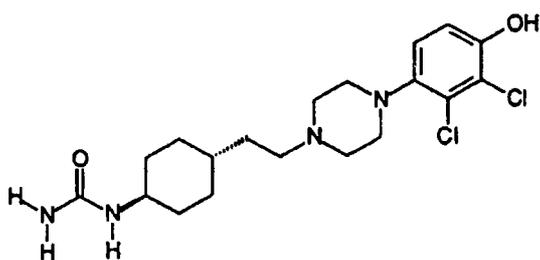
反式-1-{4-[2-[4-(2,3-二氯-4-羟基-苯基)-哌嗪-1-基]-乙基]-环己基}-3-甲基-脲(化合物 B)



将 1.38 g (3 mmol) 反式-4-{2-[4-(2,3-二氯-4-甲氧基-苯基)-哌嗪-1-基]-乙基}-环己胺的二盐酸化物混悬于干燥二氯甲烷 (100 ml) 中，加入三乙胺 (1.72 ml, 12.4 mmol) 并滴入溶于二氯甲烷的 0.34 g (1.14 mmol) 三光气。室温下搅拌 1 小时后，加入甲胺 (33 % 的乙醇溶液)，并继续搅拌 20 小时。蒸发该混合物。加入 20 ml 水，过滤沉淀，用水洗涤，干燥。在甲醇中将产物重结晶，得到反式-1-{4-[2-[4-(2,3-二氯-4-甲氧基-苯基)-哌嗪-1-基]-乙基]-环己基}-3-甲基-脲 (0.86 g, 65 %)，熔点高于  $250^\circ\text{C}$ 。将该产物溶于二氯甲烷 (60 ml)，然后在  $5^\circ\text{C}$  下滴入 10 ml (10 mmol) 三溴化硼溶液 (1M 的  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  溶液)，并将该混合物在室温下搅拌 24 小时。通过 TLC 检测反应。加入 4 ml 甲醇并蒸发该混合物。加入 35 ml 的饱和  $\text{NaHCO}_3$  溶液。过滤沉淀，用水洗涤并干燥，在甲醇中重结晶，得到 0.34 g 的标题化合物，熔点  $237-241^\circ\text{C}$ 。

### 实施例 4.

反式-1-{4-[2-[4-(2,3-二氯-4-羟基-苯基)-哌嗪-1-基]-乙基]-环己基}-脲(化合物 A)



将 1.38g (3mmol) 反式-4-{2-[4-(2,3-二氯-4-甲氧基-苯基)-哌嗪-1-基]-乙基}-环己胺的二盐酸化物混悬于干燥二氯甲烷(100 ml)中, 加入三乙胺(1.72 ml, 12.4 mmol)并滴入溶于二氯甲烷的 0.34 g (1.14 mmol) 三光气。室温下搅拌 1 小时后, 加入氨水(20%的甲醇溶液), 并继续搅拌 20 小时。蒸发该混合物。加入 20 ml 水, 过滤沉淀, 用水洗涤, 干燥。在甲醇中将产物重结晶, 得到 0.86 g 的反式-1-{4-[2-[4-(2,3-二氯-4-甲氧基-苯基)-哌嗪-1-基]-乙基]-环己基}-脲, 熔点高于 250℃。将该产物溶于二氯甲烷(60 ml), 然后在 5℃下滴入 10 ml (10 mmol) 三溴化硼溶液(1M 的 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 溶液), 并将该混合物在室温下搅拌 24 小时。通过 TLC 检测反应。加入 4 ml 甲醇并蒸发该混合物。加入 35 ml 的饱和 NaHCO<sub>3</sub> 溶液。过滤沉淀, 用水洗涤并干燥, 在甲醇中重结晶, 得到 0.37 g 的标题化合物, 熔点 195-198℃。

## 生物学试验方法

### 受体结合测定

#### 1. D<sub>3</sub>受体结合

根据供应商的说明(Packard BioScience, BioSignal Packard Inc. Cat. No. 6110139, Technical Data Sheet), 使用 [<sup>3</sup>H]-螺哌隆(0.85 nM)作为配体, 用氟哌啶醇(10 μM)测定非特异性结合, 在大鼠重组 D<sub>3</sub>受体(在 Sf9 细胞中表达)进行结合测定。

#### 2. D<sub>2</sub>受体结合

根据 Creese 等人(European Journal of Pharmacology, 60, 55-66, 1979)所述, 使用 [<sup>3</sup>H]-螺哌隆(0.6nM)作为配体, 在大鼠大脑

纹状体膜标本上进行 D<sub>2</sub> 受体结合测定。在 1 μM(+)-布他拉莫存在下测定非特异性结合。

### 3. α-1 受体结合

根据 Greengrass 和 Bremmer (European Journal of Pharmacology 55: 323-326, 1979) 所述的方法, 使用 [<sup>3</sup>H]-哌唑嗪 (prazosin) (0.5 nM) 作为配体, 在大鼠大脑皮质膜标本上进行 α-1 受体结合测定研究。在 10 μM 酚妥拉明存在下测定非特异性结合。

所选择的本发明的代谢产物的 D<sub>3</sub>、D<sub>2</sub> 和 α-1 受体结合数据列于下表 1 中。

表 1

化合物	rD3 Ki (nM)	rD2 Ki (nM)	α Ki (nM)
化合物 A	0.26	8.4	>>1000
化合物 B	0.24	2.49	>>1000
化合物 C	0.37	80.5	>>1000
化合物 D	>>10	>>100	>>1000

本发明并不仅限于本文所述的具体实施方案的范围。实际上, 根据上述说明和所附的图, 本发明除了本文所述内容以外的各种改变对于本领域技术人员将变得显而易见。这些改变也落在所附权利要求的范围内。此外, 应当理解的是, 所有的数值都是近似的 (大约的), 是用于说明的。

上下文引用的所有申请、专利和出版物的全部内容都以其整体通过参考引入本文。