



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 101812056 A

(43) 申请公布日 2010.08.25

(21) 申请号 201010178208.4

A61K 31/4725(2006.01)

(22) 申请日 2005.06.14

A61P 25/00(2006.01)

(30) 优先权数据

PA200400960 2004.06.18 DK

(62) 分案原申请数据

200580017261.3 2005.06.14

(71) 申请人 神经研究公司

地址 丹麦巴勒鲁普

(72) 发明人 D·彼得斯 G·M·奥尔森

E·O·尼尔森 J·谢尔-克吕格尔

(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 11038

代理人 于巧玲

(51) Int. Cl.

C07D 409/12(2006.01)

C07D 417/12(2006.01)

C07D 413/12(2006.01)

C07D 401/12(2006.01)

A61K 31/4535(2006.01)

A61K 31/454(2006.01)

权利要求书 2 页 说明书 13 页

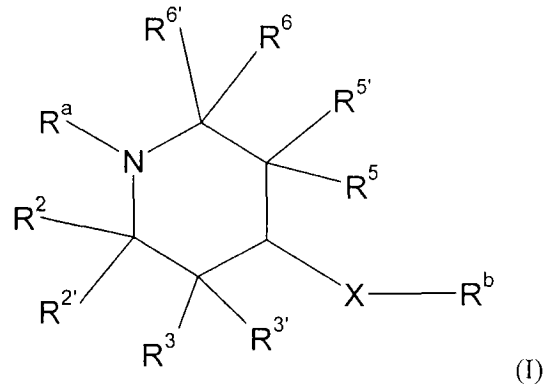
(54) 发明名称

作为单胺神经递质再摄取抑制剂的新颖烷基取代的哌啶衍生物

(57) 摘要

本发明涉及新颖的烷基取代的哌啶衍生物,其可用作单胺神经递质再摄取抑制剂。在其它方面,本发明涉及这些化合物在治疗方法中的应用以及包含本发明化合物的药物组合物。

1. 式 I 的哌啶衍生物：



任何其立体异构体，
或其药学上可接受的盐，
其中

R^a 表示氢或 C_{1-6} -烷基；

X 表示 -O- 或 -NR^c，其中 R^c 表示氢；

R^b 表示选自噁唑基，异噁唑基，噻唑基，异噻唑基，1,2,4-噁二唑基，1,2,4-噻二唑基，1,2,5-噁二唑基，1,2,5-噻二唑基，咪唑基，吡咯基，呋喃基，噻吩基，中氮茛基，吡啶基，异吡啶基，苯并噁二唑基，苯并[d]异噻唑基，嘌呤基，喹啉基，异喹啉基，噌啉基，酞嗪基，喹唑啉基，喹喔啉基，1,8-萘啶基和蝶啶基的杂芳基，

该杂芳基任选被一或多个独立地选自下列的取代基取代：

卤素，三氟甲基，三氟甲氧基，氰基，羟基，氨基，硝基， C_{1-6} -烷氧基， C_{3-7} -环烷氧基， C_{1-6} -烷基， C_{3-7} -环烷基， C_{3-7} -环烷基- C_{1-6} -烷基， C_{2-6} -链烯基及 C_{2-6} -炔基；

R²，R^{2'}，R⁶ 及 R^{6'} 中的每一个表示 C_{1-6} -烷基；

R³，R^{3'}，R⁵ 和 R^{5'} 中的每一个表示氢。

2. 权利要求 1 的化合物，其中

R^b 表示苯并[d]异噻唑基，苯并噁二唑基，噻吩基，吡啶基，异吡啶基，喹啉基或异喹啉基，该基团任选被一或多个独立地选自下列的取代基取代：

卤素，三氟甲基，三氟甲氧基，氰基和 C_{1-6} -烷氧基。

3. 权利要求 1 的化合物，其为

2,3,4-三氯-5-(2,2,6,6-四甲基-哌啶-4-基氧基)-噻吩；

3-(2,2,6,6-四甲基-哌啶-4-基氧基)-苯并[d]异噻唑；

5-(2,2,6,6-四甲基-哌啶-4-基氧基)-苯并[1,2,5]噁二唑；

异喹啉-1-基-(2,2,6,6-四甲基-哌啶-4-基)-胺；

(1-甲基-1H-吡啶-5-基)-(2,2,6,6-四甲基-哌啶-4-基)-胺；

或其药学上可接受的盐。

4. 药物组合物，其包含治疗有效量的权利要求 1-3 任一项的化合物、或其药学上可接受的盐，以及至少一种药学上可接受的载体、赋形剂或稀释剂。

5. 权利要求 1-3 任一项的化合物、或其药学上可接受的盐用于制备药物的用途。

6. 权利要求 5 的用途，用于制备治疗、预防或减轻包括人的哺乳动物的疾病或障碍或病症的药物组合物，该疾病、障碍或病症对于中枢神经系统中单胺神经递质再摄取的抑制

有应答。

7. 权利要求 6 的用途,其中该疾病、障碍或病症为心境障碍、抑郁、非典型抑郁、继发于疼痛的抑郁、重度抑郁症、心境恶劣障碍、双相性精神障碍、I 型双相性精神障碍、II 型双相性精神障碍、循环性情绪障碍、由一般医学病症导致的心境障碍、物质诱导的情绪障碍、假性痴呆、甘塞氏综合征、强迫观念与行为障碍、恐慌症、无广场恐怖症的恐慌症、有广场恐怖症的恐慌症、无恐慌症病史的广场恐怖症、惊恐发作、记忆缺陷、记忆丧失、注意涣散多动症、肥胖、焦虑、广泛性焦虑症、进食障碍、帕金森氏病、帕金森氏综合征、痴呆、老化性痴呆、老年性痴呆、阿尔茨海默氏病、获得性免疫缺陷综合征痴呆综合征、老化性记忆机能障碍、特定恐惧症、社交恐惧症、创伤后精神紧张障碍、急性精神紧张障碍、药物成瘾、药物滥用、可卡因滥用、烟碱滥用、烟草滥用、酒精成瘾、酒精中毒、疼痛、慢性疼痛、炎性疼痛、神经病性疼痛、偏头痛、紧张型头痛、慢性紧张型头痛、与抑郁有关的疼痛、纤维肌痛、关节炎、骨关节炎、类风湿性关节炎、背部疼痛、癌痛、肠易激性疼痛、肠易激综合征、术后疼痛、乳房切除术后疼痛综合征 (PMPS)、中风后疼痛、药物诱导的神经病、糖尿病性神经病、交感神经维持性疼痛、三叉神经痛、牙痛、肌筋膜疼痛、幻肢痛、贪食症、月经前综合征、晚黄体期综合征、创伤后综合征、慢性疲劳综合征、尿失禁、压力性失禁、紧迫性失禁、夜间失禁、性功能障碍、早泄、勃起困难、勃起功能障碍、过早的女性性高潮、多动腿综合征、进食障碍、神经性厌食、睡眠障碍、孤独症、缄默症、拔毛发癖、发作性睡眠、中风后抑郁、中风诱导的脑损害、中风诱导的神经元损害或杜雷特症。

作为单胺神经递质再摄取抑制剂的新颖烷基取代的哌啶衍生物

[0001] 本申请是中国专利申请号 2005800172613 (PCT/EP2005/052733), 申请日 2005 年 6 月 14 日, 发明名称为“作为单胺神经递质再摄取抑制剂的新颖烷基取代的哌啶衍生物”的分案申请。

技术领域

[0002] 本发明涉及可用作单胺神经递质再摄取抑制剂的新颖的烷基取代的哌啶衍生物。

[0003] 在其它方面中, 本发明涉及这些化合物在治疗方法中的用途以及包含本发明化合物的药物组合物。

背景技术

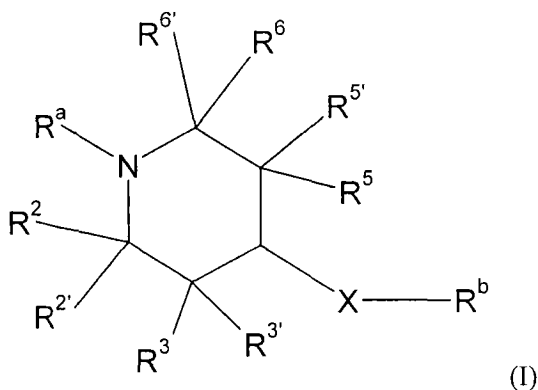
[0004] WO 97/30997 (NeuroSearch A/S) 描述了具有神经递质再摄取抑制剂活性的苄基衍生物。

[0005] 然而, 对于就对单胺神经递质 5-羟色胺、多巴胺和去甲肾上腺素的再摄取的活性、例如 5-羟色胺再摄取与去甲肾上腺素和多巴胺再摄取活性的比而言具有最佳药理学特征的化合物仍然有着强烈需求。

[0006] 发明概述

[0007] 在其第一个方面中, 本发明提供了式 I 哌啶衍生物:

[0008]



[0009] 任何其异构体或其异构体的任何混合物, 或者其药学上可接受的盐, 其中 R^a , R^b , X , R^2 , $R^{2'}$, R^3 , $R^{3'}$, R^5 , $R^{5'}$, R^6 及 $R^{6'}$ 如下所定义。

[0010] 在其第二个方面中, 本发明提供了药物组合物, 其包括治疗有效量的本发明化合物, 或任何其异构体或其异构体的任何混合物, 或其药学上可接受的盐, 以及至少一种药学上可接受的载体、赋形剂或稀释剂。

[0011] 在进一步的一个方面中, 本发明提供了本发明化合物、任何其异构体或其异构体的任何混合物、或其药学上可接受的盐用于制备治疗、预防或减轻哺乳动物、包括人类的疾病或障碍或病症的药物组合物的用途, 所述疾病、障碍或病症对于中枢神经系统内单胺神经递质再摄取的抑制有应答。

[0012] 在更进一步的一个方面中,本发明涉及用于治疗、预防或减轻包括人的活的动物体的疾病、障碍或病症的方法,该疾病、障碍或病症对于中枢神经系统内单胺神经递质再摄取的抑制有应答,该方法包括给予有此需要的该活的动物体治疗有效量的本发明化合物、任何其异构体或其异构体的任何混合物、或其药学上可接受的盐。

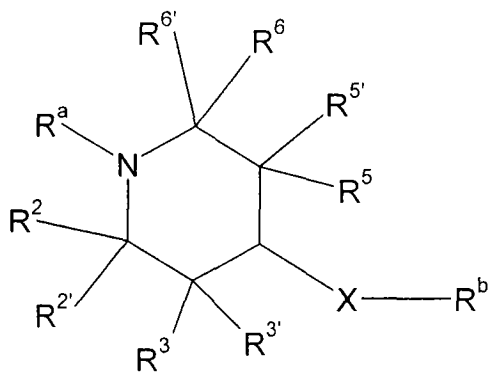
[0013] 从下面的详细描述及实施例,本发明的其它目的对于本领域技术人员来说将显而易见。

[0014] 本发明的详细公开

[0015] 烷基取代的哌啶衍生物

[0016] 在其第一个方面中,本发明提供了式 I 哌啶衍生物:

[0017]



(I)

[0018] 任何其异构体或其异构体的任何混合物,或其药学上可接受的盐,

[0019] 其中

[0020] R^a 表示氢或烷基;

[0021] 该烷基任选被一或多个独立地选自下列的取代基取代:

[0022] 卤素,三氟甲基,三氟甲氧基,氰基,羟基,氨基,硝基,烷氧基,环烷氧基,烷基,环烷基,环烷基烷基,链烯基及炔基;

[0023] X 表示 $-O-$, $-S-$ 或 $-NR^c-$;

[0024] 其中 R^c 表示氢,烷基, $-C(=O)R^d$ 或 $-SO_2R^d$;

[0025] 其中 R^d 表示氢或烷基;

[0026] R^b 表示杂芳基,

[0027] 该杂芳基任选被一或多个独立地选自下列的取代基取代:

[0028] 卤素,三氟甲基,三氟甲氧基,氰基,羟基,氨基,硝基,烷氧基,环烷氧基,烷基,环烷基,环烷基烷基,链烯基及炔基;

[0029] R^2 , R^2' , R^3 , R^3' , R^5 , R^5' , R^6 及 R^6' 中的每一个彼此独立地表示氢或烷基;

[0030] 条件是 R^2 , R^2' , R^3 , R^3' , R^5 , R^5' , R^6 和 R^6' 中至少一个表示烷基。

[0031] 在一个实施方案中, R^a 表示氢或烷基。在一个具体实施方案中, R^a 表示氢。在另一个实施方案中, R^a 表示烷基,例如甲基。

[0032] 在又一个实施方案中, R^b 表示杂芳基,该杂芳基任选被一或多个独立地选自下列的取代基所取代:卤素,三氟甲基,三氟甲氧基,氰基及烷氧基。

[0033] 在另一个实施方案中, R^b 表示任选被取代的吡啶基。在又一个实施方案中, R^b 表示吡啶基,该吡啶基被卤素取代一次或两次。在另一个实施方案中, R^b 表示吡啶基,该吡啶

基任选被卤素取代一次。在另一个实施方案中, R^b 表示吡啶基, 该吡啶基任选被卤素取代两次。在一个实施方案中, R^b 表示吡啶基, 例如吡啶-3-基。

[0034] 在一个具体的实施方案中, R^b 表示氯-吡啶基, 例如 2-氯-吡啶-6-基、2-氯-吡啶-4-基、3-氯-吡啶-6-基、3-氯-吡啶-2-基或 5-氯-吡啶-2-基。在另一个实施方案中, R^b 表示溴-吡啶基, 例如 6-溴-吡啶-2-基或 5-溴-吡啶-2-基。在又一个实施方案中, R^b 表示二氯-吡啶基, 例如 3,5-二氯-吡啶-2-基或 5,6-二氯-吡啶-2-基。在另一个实施方案中, R^b 表示溴-氯-吡啶基, 例如 3-溴-2-氯-吡啶-6-基。

[0035] 在另一个实施方案中, R^b 表示吡啶基, 该吡啶基被卤素和 / 或烷氧基取代。在一个具体的实施方案中, R^b 表示烷氧基-吡啶基, 例如甲氧基吡啶基, 如 2-烷氧基-吡啶-6-基。在另一个实施方案中, R^b 表示烷氧基-卤素-吡啶基, 例如甲氧基-溴-吡啶基, 例如 5-溴-6-甲氧基-吡啶-2-基或 3-溴-6-甲氧基-吡啶-2-基。

[0036] 在另一个实施方案中, R^b 表示任选被取代的噻吩基。在又一个实施方案中, R^b 表示噻吩基, 该噻吩基被一至三个卤素取代基取代。在另一个实施方案中, R^b 表示三卤代-噻吩基, 例如三氯-噻吩基, 例如 2,3,4-三氯噻吩-5-基。

[0037] 在另一个实施方案中, R^b 表示任选被取代的异喹啉基, 例如异喹啉-1-基。

[0038] 在另一个实施方案中, R^b 表示任选被取代的咪唑基。在一个具体的实施方案中, R^b 表示烷基-咪唑基, 例如甲基-咪唑基, 例如 1-甲基-1H-咪唑-5-基。

[0039] 在另一个实施方案中, R^b 表示任选被取代的苯并[d]异噻唑基, 例如苯并[d]异噻唑-3-基。在另一个实施方案中, R^b 表示任选被取代的苯并噁二唑基, 例如苯并[1,2,5]噁二唑-5-基。

[0040] 在另一个实施方案中, X 表示 -O-。在又一个实施方案中, X 表示 -NR^c。在一个具体的实施方案中, R^c 表示氢, 烷基或 -C(=O)R^c, 例如氢、甲基或乙酰基。

[0041] 在另一个实施方案中, R², R^{2'}, R³, R^{3'}, R⁵, R^{5'}, R⁶ 及 R^{6'} 中的四个表示烷基; 且 R², R^{2'}, R³, R^{3'}, R⁵, R^{5'}, R⁶ 及 R^{6'} 中的其余四个表示氢。

[0042] 在一个具体的实施方案中, R², R^{2'}, R⁶ 及 R^{6'} 表示烷基, 例如甲基; 且 R³, R^{3'}, R⁵ 和 R^{5'} 表示氢。

[0043] 在一个具体的实施方案中, 本发明的化合物为:

[0044] 2-氯-6-(2,2,6,6-四甲基-哌啶-4-基氧基)-吡啶;

[0045] 3-氯-6-(2,2,6,6-四甲基-哌啶-4-基氧基)-吡啶;

[0046] 3-氯-2-(2,2,6,6-四甲基-哌啶-4-基氧基)-吡啶;

[0047] 3,5-二氯-2-(2,2,6,6-四甲基-哌啶-4-基氧基)-吡啶;

[0048] 2-溴-6-(2,2,6,6-四甲基-哌啶-4-基氧基)-吡啶;

[0049] 2,3,4-三氯-5-(2,2,6,6-四甲基-哌啶-4-基氧基)-噻吩;

[0050] 3-(2,2,6,6-四甲基-哌啶-4-基氧基)-苯并[d]异噻唑;

[0051] 5-(2,2,6,6-四甲基-哌啶-4-基氧基)-苯并[1,2,5]噁二唑;

[0052] 2-氯-4-(2,2,6,6-四甲基-哌啶-4-基氧基)-吡啶;

[0053] 2-甲氧基-6-(2,2,6,6-四甲基-哌啶-4-基氧基)-吡啶;

[0054] (6-甲氧基-吡啶-2-基)-(2,2,6,6-四甲基-哌啶-4-基)-胺;

[0055] 3-溴-2-甲氧基-6-(2,2,6,6-四甲基-哌啶-4-基氧基)-吡啶;

- [0056] 5-溴-2-甲氧基-6-(2,2,6,6-四甲基-哌啶-4-基氧基)-吡啶；
- [0057] 3-溴-2-氯-6-(2,2,6,6-四甲基-哌啶-4-基氧基)-吡啶；
- [0058] (5-溴-6-甲氧基-吡啶-2-基)-(2,2,6,6-四甲基-哌啶-4-基)-胺；
- [0059] (5,6-二氯-吡啶-2-基)-(2,2,6,6-四甲基-哌啶-4-基)-胺；
- [0060] (6-溴-吡啶-2-基)-(2,2,6,6-四甲基-哌啶-4-基)-胺；
- [0061] (5-溴-吡啶-2-基)-(2,2,6,6-四甲基-哌啶-4-基)-胺；
- [0062] (6-氯-吡啶-2-基)-(2,2,6,6-四甲基-哌啶-4-基)-胺；
- [0063] (5-氯-吡啶-2-基)-(2,2,6,6-四甲基-哌啶-4-基)-胺；
- [0064] (3,5-二氯-吡啶-2-基)-(2,2,6,6-四甲基-哌啶-4-基)-胺；
- [0065] (3-氯-吡啶-2-基)-(2,2,6,6-四甲基-哌啶-4-基)-胺；
- [0066] 吡啶-3-基-(2,2,6,6-四甲基-哌啶-4-基)-胺；
- [0067] 异喹啉-1-基-(2,2,6,6-四甲基-哌啶-4-基)-胺；
- [0068] 2-氯吡啶-4-基-(2,2,6,6-四甲基-哌啶-4-基)-胺；
- [0069] N-(6-溴-吡啶-2-基)-N-(2,2,6,6-四甲基-哌啶-4-基)-乙酰胺；
- [0070] (6-溴-吡啶-2-基)-甲基-(2,2,6,6-四甲基-哌啶-4-基)-胺；
- [0071] (1-甲基-1H-吡啶-5-基)-(2,2,6,6-四甲基-哌啶-4-基)-胺；
- [0072] 或其药学上可接受的盐。

[0073] 二或多个上述实施方案的任意组合被视为在本发明的范围之内。

[0074] 取代基定义

[0075] 在本发明上下文中，卤素表示氟，氯，溴或碘。

[0076] 在本发明上下文中，烷基表示单价饱和的、直链或支链的烃链。该烃链优选含有一至六个碳原子 (C_{1-6} -烷基)，包括戊基，异戊基，新戊基，叔戊基，己基和异己基。在一个优选的实施方案中，烷基表示 C_{1-4} -烷基，包括丁基，异丁基，仲丁基和叔丁基。在本发明另一个优选的实施方案中，烷基表示 C_{1-3} -烷基，其可特别地为甲基，乙基，丙基或异丙基。

[0077] 在本发明上下文中，链烯基表示含有一或多个双键的碳链，包括二-烯，三-烯和多-烯。在一个优选的实施方案中，本发明的链烯基含有二至六个碳原子 (C_{2-6} -链烯基)，其包括至少一个双键。在一个最优选的实施方案中，本发明的链烯基为乙烯基；1-丙烯基或2-丙烯基；1-丁烯基、2-丁烯基或3-丁烯基，或1,3-丁二烯基；1-己烯基、2-己烯基、3-己烯基、4-己烯基或5-己烯基，或1,3-己二烯基，或1,3,5-己三烯基。

[0078] 在本发明上下文中，炔基表示含有一或多个三键的碳链，包括二-炔，三-炔和多-炔。在一个优选实施方案中，本发明的炔基含有二至六个碳原子 (C_{2-6} -炔基)，包括至少一个三键。在其最优选的实施方案中，本发明的炔基为乙炔基；1-丙炔基或2-丙炔基；1-丁炔基、2-丁炔基或3-丁炔基，或1,3-丁二炔基；1-戊炔基、2-戊炔基、3-戊炔基、4-戊炔基，或1,3-戊二炔基；1-己炔基、2-己炔基、3-己炔基、4-己炔基或5-己炔基，或1,3-己二炔基，或1,3,5-己三炔基。

[0079] 在本发明上下文中，环烷基表示一种环状烷基，优选含有三至七个碳原子 (C_{3-7} -环烷基)，包括环丙基，环丁基，环戊基，环己基和环庚基。

[0080] 烷氧基为O-烷基，其中的烷基如上所定义。

[0081] 环烷氧基为O-环烷基，其中的环烷基如上所定义。

[0082] 环烷基烷基意指如上所述的环烷基和如上所述的烷基,意即例如环丙基甲基。

[0083] 氨基为 NH_2 或 NH- 烷基或 N- (烷基)₂, 其中的烷基如上所定义。

[0084] 在本发明上下文中,杂芳基表示芳族单环或双环杂环基,在其环结构中含有一或多个杂原子。优选的杂原子包括氮(N)、氧(O)、和硫(S)。

[0085] 优选的本发明单环杂芳基包括芳族 5- 和 6- 员杂环单环基团,例如包括但不限于,噁唑基(噁唑-2-基、-4-基或-5-基),异噁唑基(异噁唑-3-基、-4-基或-5-基),噻唑基(噻唑-2-基、-4-基或-5-基),异噻唑基(异噻唑-3-基、-4-基或-5-基),1,2,4-噁二唑基(1,2,4-噁二唑-3-基或-5-基),1,2,4-噻二唑基(1,2,4-噻二唑-3-基或-5-基),1,2,5-噁二唑基(1,2,5-噁二唑-3-基或-4-基),1,2,5-噻二唑基(1,2,5-噻二唑-3-基或-4-基),咪唑基(2-、4-或5-咪唑基),吡咯基(2-或3-吡咯基),呋喃基(2-或3-呋喃基),噻吩基(2-或3-噻吩基),吡啶基(2-、3-或4-吡啶基),嘧啶基(2-、4-、5-或6-嘧啶基),或哒嗪基(3-或4-哒嗪基)。

[0086] 优选的本发明双环杂芳基例如包括但不限于,中氮茛基(2-、5-或6-中氮茛基),吡啶基(2-、5-或6-吡啶基)、异吡啶基(2-、5-或6-异吡啶基)、吡唑基(1-或3-吡唑基),苯并呋喃基(2-、5-或6-苯并呋喃基),苯并[b]噻吩基(2-、5-或6-苯并噻吩基),苯并咪唑基(2-、5-或6-苯并咪唑基),苯并噁唑基(2-、5-或6-苯并噁唑基),苯并噁二唑基,苯并噻唑基(2-、5-或6-苯并噻唑基),苯并[d]异噻唑基(1,2-苯并[d]异噻唑-3-基),嘌呤基(2-或8-嘌呤基),喹啉基(2-、3-、6-、7-或8-喹啉基),异喹啉基(1-、3-、5-、6-或7-异喹啉基),噌啉基(6-或7-噌啉基),酞嗪基(6-或7-酞嗪基),喹唑啉基(2-、6-或7-喹唑啉基),喹喔啉基(2-或6-喹喔啉基),1,8-萘啶基(1,8-萘啶-2-、3-、6-或7-基),蝶啶基(2-、6-或7-蝶啶基),和茛基(1-、2-、3-、5-或5-茛基)。

[0087] 药学上可接受的盐类

[0088] 本发明化合物可以任何适合预期给药的形式提供。适合的形式包括本发明化合物的药学(即生理学)上可接受的盐类以及前药(predrug)或药物前体(prodrug)形式。

[0089] 药学上可接受的加成盐类的例子包括但不限于:非毒性无机和有机酸加成盐类,例如衍生自盐酸的盐酸盐,衍生自氢溴酸的氢溴酸盐,衍生自硝酸的硝酸盐,衍生自过氯酸的过氯酸盐,衍生自磷酸的磷酸盐,衍生自硫酸的硫酸盐,衍生自甲酸的甲酸盐,衍生自乙酸的乙酸盐,衍生自乌头酸的乌头酸盐,衍生自抗坏血酸的抗坏血酸盐,衍生自苯磺酸的苯磺酸盐,衍生自苯甲酸的苯甲酸盐,衍生自肉桂酸的肉桂酸盐,衍生自柠檬酸的柠檬酸盐,衍生自双羟萘酸的双羟萘酸盐,衍生自庚酸的庚酸盐,衍生自富马酸的富马酸盐,衍生自谷氨酸的谷氨酸盐,衍生自乙醇酸的乙醇酸盐,衍生自乳酸的乳酸盐,衍生自马来酸的马来酸盐,衍生自丙二酸的丙二酸盐,衍生自扁桃酸的扁桃酸盐,衍生自甲磺酸的甲磺酸盐,衍生自萘-2-磺酸的萘-2-磺酸盐,衍生自酞酸的酞酸盐,衍生自水杨酸的水杨酸盐,衍生自山梨酸的山梨酸盐,衍生自硬脂酸的硬脂酸盐,衍生自琥珀酸的琥珀酸盐,衍生自酒石酸的酒石酸盐,衍生自对-甲苯磺酸的甲苯-对-磺酸盐等等。这样的盐类可通过本领域中熟知和描述的方法形成。

[0090] 其它酸类例如草酸,其可能不被视为是药学上可接受的,但可用于盐类的制备中,所述盐类在获得本发明化合物及其药学上可接受的酸加成盐中可作为中间产物。

[0091] 本发明化合物的药学上可接受的阳离子盐类的例子包括但不限于:含有阴离子基

团的本发明化合物的钠盐,钾盐,钙盐,镁盐,锌盐,铝盐,锂盐,胆碱盐,赖氨酸盐以及铵盐等。这样的阳离子盐类可通过本领域中熟知和描述的方法形成。

[0092] 在本发明上下文中,含氮化合物的“鎘盐”也被认为是药学上可接受的盐。优选的“鎘盐”包括烷基-鎘盐、环烷基-鎘盐和环烷基烷基-鎘盐。

[0093] 本发明化合物的前药或药物前体形式的实例包括本发明物质适宜的药物的前体的实例,包括在母体化合物的一个或多个反应或衍生基团上被修饰的化合物。特别令人感兴趣的化合物是在羧基、羟基或氨基上被修饰的化合物。适宜的衍生物实例为酯或酰胺。

[0094] 本发明化合物可以可溶或不溶形式与药学上可接受的溶剂如水、乙醇等一起提供。可溶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。一般地,就本发明目的而言,认为可溶形式等同于不溶形式。

[0095] 立体异构体

[0096] 本领域技术人员将认识到,本发明化合物可以包含一个或多个手性中心,且这样的化合物以异构体形式存在。

[0097] 例如,本发明化合物可以顺式或反式的构型及其混合物存在。例如具有表示烷基的 $R^2/R^{2'}$, $R^3/R^{3'}$, $R^5/R^{5'}$ 及 $R^6/R^{6'}$ 取代基的那些化合物可特别地为彼此互为顺式或反式构型(例如 R^2 相对于 R^5 , 或 R^3 相对于 R^5)。本发明包括所有这样的异构体和包括外消旋混合物的其任何混合物。

[0098] 此外,本发明化合物可以 (+) 及 (-) 形式的对映异构体以及外消旋形式 (±) 存在。这些异构体的外消旋物及其各个异构体本身皆在本发明范围之内。

[0099] 本发明包括所有这些异构体及其任何混合物,包括外消旋混合物。

[0100] 外消旋形式可以用已知的方法和技术拆分成光学对映体。一种分离异构盐的方法是使用光学活性酸,并通过用碱处理来释放光学活性胺化合物。另一种将外消旋体拆分成光学对映体的方法基于光学活性基质上的色谱。于是,例如可以通过分步结晶 d- 或 l-(酒石酸盐、扁桃酸盐或樟脑磺酸盐) 盐而将本发明的外消旋化合物拆分成它们的光学对映体。

[0101] 本发明化合物还可以通过以下方法拆分:使本发明化合物与光学活性活化的羧酸如由 (+) 或 (-) 苯基丙氨酸、(+) 或 (-) 苯基甘氨酸、(+) 或 (-) 樟脑酸衍生的羧酸反应形成非对映体酰胺,或者使本发明的化合物与光学活性的氯甲酸酯或类似物反应形成非对映体氨基甲酸酯。

[0102] 用于拆分光学异构体的其它方法在本领域中是已知的。这样的方法包括 Jaques J, Collet A, & Wilen S 在 " Enantiomers, Racemates, and Resolutions ", John Wiley and Sons, New York (1981) 中所描述的那些方法。

[0103] 光学活性化合物还可以由光学活性原料制备。

[0104] 标记化合物

[0105] 本发明化合物可以其标记或未标记的形式使用。在本发明上下文中,该标记化合物具有一或多个原子,所述原子被具有不同于在自然界中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所置换。所述标记可使该化合物容易定量检测。

[0106] 本发明的标记化合物可以用作多种诊断方法中的诊断工具、放射示踪剂或监测剂,并可用于体内受体成像。

[0107] 本发明的标记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。在本发明上下文中,放射性核素优选选自²H(氘)、³H(氚)、¹³C、¹⁴C、¹³¹I、¹²⁵I、¹²³I 和 ¹⁸F。

[0108] 用于检测本发明标记异构体的物理方法可以选自正电子发射断层成像术 (PET)、单光子成像计算机断层成像术 (SPECT)、磁共振光谱法 (MRS)、磁共振成像 (MRI) 和计算机辅助轴向 X 射线断层成像术 (CAT) 或者它们的组合。

[0109] 制备方法

[0110] 本发明的化合物可以通过用于化学合成的常规方法,例如在实施例中所所述的方法制备。用于本申请所述方法的原料是已知的,或者可以容易地通过常规方法由可商购得到的化学品制备。

[0111] 还可以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。

[0112] 本文所述反应的终产物可以通过常规技术,例如通过萃取、结晶、蒸馏、色谱等进行分离。

[0113] 生物活性

[0114] 可以测试本发明化合物抑制突触体中单胺多巴胺、去甲肾上腺素和 5-羟色胺再摄取的能力,如在 W097/30997 中所述。基于这些测试中观察到的平衡活性,考虑将本发明化合物用于治疗、预防或减轻哺乳动物、包括人的疾病或障碍或病症,所述疾病、障碍或病症对中枢神经系统中的单胺神经递质再摄取的抑制有应答。

[0115] 在一个具体的实施方案中,考虑将本发明的化合物用于治疗、预防或减轻:心境障碍、抑郁、非典型抑郁、继发于疼痛的抑郁、重度抑郁症、心境恶劣障碍、双相性精神障碍、I 型双相性精神障碍、I I 型双相性精神障碍、循环性情绪障碍、由一般医学病症导致的心境障碍、物质诱导的情绪障碍、假性痴呆、甘塞氏综合征、强迫观念与行为障碍、恐慌症、无广场恐怖症的恐慌症、有广场恐怖症的恐慌症、无恐慌症病史的广场恐怖症、惊恐发作、记忆缺陷、记忆丧失、注意涣散多动症、肥胖、焦虑、广泛性焦虑症、进食障碍、帕金森氏病、帕金森氏综合征、痴呆、衰老性痴呆、老年性痴呆、阿尔茨海默氏病、获得性免疫缺陷综合征痴呆综合征、老化性记忆机能障碍、特定恐惧症、社交恐惧症、创伤后精神紧张障碍、急性精神紧张障碍、药物成瘾、药物滥用、可卡因滥用、烟碱滥用、烟草滥用、酒精成瘾、酒精中毒、疼痛、慢性疼痛、炎性疼痛、神经病性疼痛、偏头痛、紧张型头痛、慢性紧张型头痛、与抑郁有关的疼痛、纤维肌痛、关节炎、骨关节炎、类风湿性关节炎、背部疼痛、癌痛、肠易激性疼痛、肠易激综合征、术后疼痛、乳房切除术后疼痛综合征 (PMPS)、中风后疼痛、药物诱导的神经病、糖尿病性神经病、交感神经维持性疼痛、三叉神经痛、牙痛、肌筋膜疼痛、幻肢痛、贪食症、月经前综合征、晚黄体期综合征、创伤后综合征、慢性疲劳综合征、尿失禁、压力性失禁、紧迫性失禁、夜间失禁、性功能障碍、早泄、勃起困难、勃起功能障碍、过早的女性性高潮、多动腿综合征、进食障碍、神经性厌食、睡眠障碍、孤独症、缄默症、拔毛发癖、发作性睡眠、中风后抑郁、中风诱导的脑损害、中风诱导的神经元损害或杜雷特症。在一个优选的实施方案中,考虑将该化合物用于治疗、预防或减轻抑郁。

[0116] 目前预期活性药物成分 (API) 的适宜剂量范围为大约 0.1 至大约 1000mg API/天,更优选大约 10 至大约 500mg API/天,最优选大约 30 至大约 100mg API/天,但取决于确切的给药方式、其给药形式、考虑的适应症、患者和特别是所涉及的患者的体重,以及进一步

地,主治医师或兽医的偏好和经验。

[0117] 优选的本发明化合物表现出亚微摩尔和微摩尔范围的生物活性,即小于 1 至大约 100 μ M。

[0118] 药物组合物

[0119] 在另一个方面中,本发明提供新颖的药物组合物,其包括治疗有效量的本发明化合物。

[0120] 尽管用于治疗的本发明化合物可以原料化合物的形式给药,但优选将活性成分、任选地以生理上可接受的盐的形式,与一种或多种辅剂、赋形剂、载体、缓冲剂、稀释剂和/或其它常规的药物辅料一起引入成为药物组合物。

[0121] 在优选的实施方案中,本发明提供了药物组合物,其包含本发明化合物或其药学上可接受的盐或衍生物以及一种或多种药学上可接受的载体、和任选地与其它本领域已知和使用的治疗性和/或预防性成分混合。该载体必须是“可接受的”,即与制剂中的其它成分相容且不会对其接受者有害。

[0122] 本发明的药物组合物可以是那些适合于口服、直肠、支气管、鼻、肺、局部(包括颊内和舌下)、透皮、阴道或肠胃外(包括皮肤、皮下、肌内、腹腔内、静脉内、动脉内、脑内、眼内注射或输注)给药的药物组合物,或那些适合于通过吸入或吹入给药的形式,包括粉末和液体气雾剂给药、或通过缓释系统给药的药物组合物。合适的缓释系统的例子包括含有本发明化合物的固体疏水性聚合物的半渗透基质,该基质可以是成形的制品形式,例如薄膜或微囊。

[0123] 因此可将本发明的化合物与常规的辅剂、载体或稀释剂一起制成药物组合物及其单位剂量的形式。这样的形式包括固体,并尤其是片剂、填充胶囊、粉末以及丸剂的形式、和液体,尤其是水溶液或非水溶液、混悬液、乳剂、酏剂和填充上述形式的胶囊,所有这些形式均用于口服、用于直肠给药的栓剂、以及用于肠胃外的无菌可注射溶液。这样的药物组合物及其单位剂量形式可包括常规比例的常规成分、含有或不含另外的活性化合物或成分,并且这样的单位剂量形式可含有与预期每日应用剂量范围相当的任何合适的有效量的活性成分。

[0124] 本发明化合物可以各种口服和胃肠外剂型给药。对本领域技术人员来说,显而易见的是下述剂型可包含作为活性成分的本发明化合物或本发明化合物药学上可接受的盐。

[0125] 为从本发明化合物制备药物组合物,药学上可接受的载体可以是固体或者液体。固体形式的制剂包括粉末、片剂、丸剂、胶囊、扁囊剂、栓剂以及可分散的颗粒剂。固体载体可以是一种或多种还能起稀释剂、调味剂、增溶剂、润滑剂、悬浮剂、粘合剂、防腐剂、片剂崩解剂或包囊材料作用的物质。

[0126] 在粉末剂中,载体为细粒固体,它与细粒活性组分混合。

[0127] 在片剂中,活性成分与具有必要的结合量的载体以适当的比例混合并压缩成所需的形状和大小。

[0128] 粉末剂和片剂优选含 5% 或 10% 至约 70% 的活性化合物。合适的载体为碳酸镁、硬脂酸镁、滑石粉、糖、乳糖、果胶、糊精、淀粉、明胶、黄耆胶、甲基纤维素、羧甲基纤维素钠、低熔点蜡、可可脂等。术语“制剂”欲包括活性化合物与作为载体的包囊材料的剂型,所述包囊材料提供胶囊,其中含或不含载体的活性成分被载体包围,载体由此与活性化合物结

合在一起。类似地,还包括扁囊剂和锭剂。片剂、粉末剂、胶囊、丸剂、扁囊剂和锭剂可以用作适合于口服给药的固体形式。

[0129] 为了制备栓剂,首先将低熔点的蜡、如脂肪酸甘油酯或可可脂的混合物熔化,然后通过搅拌将活性成分均匀地分散在其中。然后将该熔化的均匀混合物倾入适当大小模具中,使其冷却并由此固化。

[0130] 适合于阴道给药的组合物可以阴道栓剂、棉塞、乳膏剂、凝胶剂、糊剂、泡沫或喷雾剂的形式存在,所述组合物除含活性成分外还含有本领域已知的合适的载体。

[0131] 液体制剂包括溶液、混悬液和乳剂,例如,水溶液或水-丙二醇溶液。例如,肠胃外注射液体制剂可以配制成含水聚乙二醇的溶液。

[0132] 因此,本发明化合物可配制成用于肠胃外给药(例如注射,如推注或连续输注)的制剂,并可以与添加的防腐剂一起以安瓿、预填充注射器、小体积输注液的单位剂量形式或以多剂量容器提供。该组合物可采取油性或水性载体的混悬液、溶液或乳剂的形式,并可含有制剂成分,如悬浮剂、稳定剂和/或分散剂。另外,活性成分可以是粉末形式,通过无菌固体的无菌分离或通过溶液冻干获得,用于在使用前与合适的载体如无菌的、无热原的水进行配制。

[0133] 适合于口服使用的水溶液可通过将活性组分溶解在水中并根据需要加入合适的着色剂、调味剂、稳定剂和增稠剂来制备。

[0134] 适合于口服使用的水悬浮液可通过将细粒活性组分分散在含粘性物质、如天然或合成的树胶、树脂、甲基纤维素、羧甲基纤维素钠、或其它公知的悬浮剂的水中而制备。

[0135] 还包括欲在临用之前转化为用于口服给药的液体形式制剂的固体形式制剂。这样的液体形式包括溶液、混悬液和乳剂。除活性组分之外,这样的制剂可包含着色剂、调味剂、稳定剂、缓冲剂、人造和天然的甜味剂、分散剂、增稠剂、增溶剂等。

[0136] 为了局部施用到表皮,可将本发明化合物配制成软膏剂、霜剂,或洗剂,或透皮贴剂。例如,软膏剂和霜剂可用水性或油性基质外加合适的增稠剂和/或胶凝剂配制而成。洗剂可用水性或油性基质配制而成,且通常还含一种或多种乳化剂、稳定剂、分散剂、悬浮剂、增稠剂或着色剂。

[0137] 适合于在口腔中局部给药的组合物包括在调味基质、通常为蔗糖和金合欢胶或黄蓍胶中包含活性成分的锭剂;在惰性基质、如明胶和甘油或蔗糖和金合欢胶中包含活性成分的软锭剂(pastilles);以及在合适的液体载体中包含活性成分的漱口剂。

[0138] 可将溶液或混悬液用常规方法例如用滴管、吸管或喷雾器直接施用到鼻腔。该组合物可以单剂量或多剂量的形式提供。

[0139] 呼吸道给药也可以借助气雾剂实现,其中活性成分与合适的推进剂一起在加压包装中提供,合适的推进剂包括含氯氟烃(CFC)例如二氯二氟甲烷、三氯氟甲烷或二氯四氟乙烷,二氧化碳或其它合适的气体。气雾剂还可适当地含有表面活性剂如卵磷脂。药物的剂量可通过配备计量阀控制。

[0140] 或者,活性成分可以干粉形式提供,例如化合物在合适的粉末基质如乳糖、淀粉、淀粉衍生物如羟丙基甲基纤维素和聚乙烯吡咯烷酮(PVP)中的粉末混合物。适宜地,粉末载体将在鼻腔内形成凝胶。粉末组合物可以单位剂量形式呈现,例如以胶囊或药筒(如明胶的胶囊或药筒)形式,或以粉末可借助吸入器从中给药的泡罩包装形式。

[0141] 在欲用于呼吸道给药的组合物包括鼻内用组合物中,通常化合物具有小的粒径,例如为 5 微米或更小的数量级。这样的粒径可以借助本领域已知的方法、例如通过微粉化获得。

[0142] 需要时,可以应用适合提供活性成分缓释的组合物。

[0143] 药物制剂优选为单位剂量形式。这类形式中,制剂被细分为含有适量活性组分的单位剂量。单位剂量形式可以是包装的制剂,该包装含有个别量的制剂,如包装的片剂、胶囊,以及小瓶或安瓿中的粉末。此外,单位剂量形式可以是胶囊、片剂、扁囊剂或锭剂本身,或可以是适合数量的任何这些剂型的包装形式。

[0144] 用于口服给药的片剂或胶囊和用于静脉给药的液体以及连续输注液是优选的组合物。

[0145] 关于制剂和给药技术的更详细的资料可以在最新版的 Remington's Pharmaceutical Sciences (Maack Publishing Co. Easton, PA) 上找到。

[0146] 治疗有效剂量指的是活性成分的量,其可改善症状或病状。治疗效力及毒性、例如 ED_{50} 及 LD_{50} 可在细胞培养物或实验动物内通过标准药理学程序予以测定。治疗效果与毒性作用之间的剂量比为治疗指数并可通过比例 LD_{50}/ED_{50} 表示。优选显现出大的治疗指数的药物组合物。

[0147] 给予的剂量当然必须针对所治疗的个体的年龄、体重和病症,以及给药途径、剂量形式及给药方案,以及期望的结果而小心地调整,且确切的剂量当然应该由医师决定。

[0148] 实际的剂量取决于所治疗疾病的性质及严重程度,且在医师的判断范围之内,可以根据本发明具体情况对剂量的反应而改变,以产生所需的治疗效果。然而,目前预期含有从约 0.1 至约 500mg、优选从约 1 至约 100mg、更优选从约 1 至约 10mg 的活性成分 / 单个剂量的药物组合物对于治疗性治疗是合适的。

[0149] 活性成分可以每日一或数剂给予。在某些情况中,以低至 $0.1 \mu\text{g}/\text{公斤}$ (静脉内) 及 $1 \mu\text{g}/\text{公斤}$ (口服) 的剂量可以获得令人满意的结果。目前认为剂量范围的上限是约 $10\text{mg}/\text{公斤}$ (静脉内) 及 $100\text{mg}/\text{公斤}$ (口服)。优选范围为从约 $0.1 \mu\text{g}/\text{公斤}$ 至约 $10\text{mg}/\text{公斤}/\text{日}$ (静脉内),且从约 $1 \mu\text{g}/\text{公斤}$ 至约 $100\text{mg}/\text{公斤}/\text{日}$ (口服)。

[0150] 治疗方法

[0151] 在另一个方面中,本发明提供了治疗、预防或减轻活的动物体包括人的疾病,障碍或病症的方法,其中该疾病,障碍或病症对于中枢神经系统中单胺神经递质再摄取的抑制有应答,且该方法包括给予有此需要的活的动物体、包括人类有效量的本发明化合物。

[0152] 目前预期,适当的剂量范围是每日 0.1 至 1000mg,每日 10 至 500mg,及特别是每日 30-100mg,通常取决于确切的给药方式,给药形式,给药所针对的适应症,所涉及的患者及所涉及患者的体重,及进一步地,医师或兽医的偏好及经验。

实施例

[0153] 参照下列实施例进一步说明本发明,但是这些实施例无意于以任何方式限制所要求的本发明范围。

[0154] 通则:所有涉及到空气敏感性试剂或中间产物的反应均在氮气和无水溶剂中进行。

[0155] 方法 A

[0156] 2-氯-6-(2,2,6,6-四甲基-哌啶-4-基氧基)-吡啶盐酸盐

[0157] 将含有 2,2,6,6-四甲基哌啶-4-醇 (3.15g, 20mmol), 叔丁醇钾 (6.7g, 60mmol), 四氢呋喃 (50ml) 和 2,6-二氯吡啶 (3.1g, 21mmol) 的混合物在室温下搅拌 1 小时。加入水 (100ml) 且用乙醚 (2×50ml) 萃取该混合物。用水 (100ml) 洗涤有机相。向混合物中加入溶于乙醇的盐酸 (15ml, 45mmol) 沉淀出盐酸盐。产量 5.41g (89%)。熔点 239.2-242.5℃。

[0158] 3-氯-6-(2,2,6,6-四甲基-哌啶-4-基氧基)-吡啶盐酸盐

[0159] 根据方法 A, 由 2,5-二氯吡啶制备。熔点 253.7-254.8℃。

[0160] 3-氯-2-(2,2,6,6-四甲基-哌啶-4-基氧基)-吡啶盐酸盐

[0161] 根据方法 A, 由 2,3-二氯吡啶制备。熔点 237℃。

[0162] 3,5-二氯-2-(2,2,6,6-四甲基-哌啶-4-基氧基)-吡啶盐酸盐

[0163] 根据方法 A, 由 2,3,5-三氯吡啶制备。熔点 246-247℃。

[0164] 2-溴-6-(2,2,6,6-四甲基-哌啶-4-基氧基)-吡啶盐酸盐

[0165] 根据方法 A, 由 2,6-二溴吡啶制备。熔点 260-262℃。

[0166] 2,3,4-三氯-5-(2,2,6,6-四甲基-哌啶-4-基氧基)-噁吩盐酸盐

[0167] 根据方法 A, 由四氯噁吩制备。熔点 200℃ (分解)。

[0168] 3-(2,2,6,6-四甲基-哌啶-4-基氧基)-苯并[d]异噻唑盐酸盐

[0169] 根据方法 A, 由 3-氯-苯并[d]异噻唑制备。熔点 287-288℃。

[0170] 5-(2,2,6,6-四甲基-哌啶-4-基氧基)-苯并[1,2,5]噁二唑盐酸盐

[0171] 根据方法 A, 由 5-氯-苯并呋喃制备。熔点 270℃。

[0172] 2-氯-4-(2,2,6,6-四甲基-哌啶-4-基氧基)-吡啶盐酸盐

[0173] 根据方法 A, 由 2-氯-4-氟-吡啶制备。熔点 > 270℃。

[0174] 方法 B

[0175] 2-甲氧基-6-(2,2,6,6-四甲基-哌啶-4-基氧基)-吡啶盐酸盐

[0176] 将含有 2-氯-6-(2,2,6,6-四甲基-哌啶-4-基氧基)-吡啶 (3.05g, 10mmol), 甲醇钠 (5.4g, 100mmol) 和 DMSO (50ml) 的混合物在 150℃ 下搅拌 15 小时。加入水 (50ml) 且使用乙醚 (2×50ml) 萃取该混合物。用溶于乙醇的盐酸 (2ml, 3M) 处理有机相。从乙醇中重结晶固体 (1.68g)。产量 0.82g (27%)。熔点 261℃ (分解)。

[0177] (6-甲氧基-吡啶-2-基)-(2,2,6,6-四甲基-哌啶-4-基)-胺盐酸盐

[0178] 根据方法 B, 由 (6-氯-吡啶-2-基)-(2,2,6,6-四甲基-哌啶-4-基)-胺制备。熔点 200℃ (分解)。

[0179] 方法 C

[0180] 3-溴-2-甲氧基-6-(2,2,6,6-四甲基-哌啶-4-基氧基)-吡啶盐酸盐和

[0181] 5-溴-2-甲氧基-6-(2,2,6,6-四甲基-哌啶-4-基氧基)-吡啶盐酸盐

[0182] 将含有 2-甲氧基-6-(2,2,6,6-四甲基-哌啶-4-基氧基)-吡啶 (0.59g, 2.2mmol), NBS (0.90g, 5.0mmol) 和 DMF (15ml) 的混合物在 60℃ 下搅拌 72 小时。加入氨水 (20ml) 且使用乙醚 (2×50ml) 萃取该混合物。用水 (20ml) 洗涤有机相。用溶于乙醇中的盐酸 (1ml, 3M) 处理有机相。从乙醇中重结晶固体 (1.68g)。产量 0.27g (32%)。熔点 110-150℃。

- [0183] 3-溴-2-氯-6-(2,2,6,6-四甲基-哌啶-4-基氧基)-吡啶盐酸盐
- [0184] 根据方法 C, 由 2-氯-6-(2,2,6,6-四甲基-哌啶-4-基氧基)-吡啶制备。熔点 269.5°C。
- [0185] (5-溴-6-甲氧基-吡啶-2-基)-(2,2,6,6-四甲基-哌啶-4-基)-胺盐酸盐
- [0186] 根据方法 C 制备。熔点 286°C。
- [0187] (5,6-二氯-吡啶-2-基)-(2,2,6,6-四甲基-哌啶-4-基)-胺盐酸盐
- [0188] 根据方法 C, 使用 NCIS 替代 NBS 制备。熔点 269.8-280.4°C。
- [0189] 方法 D
- [0190] (6-溴-吡啶-2-基)-(2,2,6,6-四甲基-哌啶-4-基)-胺富马酸盐
- [0191] 将含有 4-氨基-2,2,6,6-四甲基哌啶 (2.0g, 12.8mmol), 2,6-二溴吡啶 (3.03g, 12.8mmol) 和二异丙基乙胺 (3.31g, 25.6mmol) 的混合物在 130°C 下搅拌 15 小时。加入氢氧化钠水溶液 (50ml, 1M) 且用二氯甲烷 (2×50ml) 萃取该混合物。粗产物经硅胶柱层析、使用二氯甲烷、甲醇及浓氨水的混合物 (9 : 1 : 1%) 作为溶剂纯化。产量 2.69g (49%)。熔点 267°C。
- [0192] (5-溴-吡啶-2-基)-(2,2,6,6-四甲基-哌啶-4-基)-胺富马酸盐
- [0193] 根据方法 D, 由 2,5-二溴吡啶制备。熔点 279°C。
- [0194] (6-氯-吡啶-2-基)-(2,2,6,6-四甲基-哌啶-4-基)-胺富马酸盐
- [0195] 根据方法 D, 由 2,6-二氯吡啶制备。熔点 255°C。
- [0196] (5-氯-吡啶-2-基)-(2,2,6,6-四甲基-哌啶-4-基)-胺富马酸盐
- [0197] 根据方法 D, 由 2,5-二氯吡啶制备。熔点 279°C。
- [0198] (3,5-二氯-吡啶-2-基)-(2,2,6,6-四甲基-哌啶-4-基)-胺富马酸盐
- [0199] 根据方法 D, 由 2,3,5-三氯吡啶制备。熔点 244°C。
- [0200] (3-氯-吡啶-2-基)-(2,2,6,6-四甲基-哌啶-4-基)-胺盐酸盐
- [0201] 根据方法 D, 由 2,3-二氯吡啶制备。熔点 256-257°C。
- [0202] 吡啶-3-基-(2,2,6,6-四甲基-哌啶-4-基)-胺富马酸盐
- [0203] 根据方法 D, 使用高压釜, 由 3-氟吡啶制备。熔点 228°C。
- [0204] 异喹啉-1-基-(2,2,6,6-四甲基-哌啶-4-基)-胺游离碱
- [0205] 根据方法 D, 由 1-氯异喹啉制备。熔点 133°C。
- [0206] 2-氯-吡啶-4-基-(2,2,6,6-四甲基-哌啶-4-基)-胺盐酸盐
- [0207] 根据方法 D, 由 2-氯-4-氟吡啶制备。熔点 > 250°C (分解)。
- [0208] 方法 E
- [0209] N-(6-溴-吡啶-2-基)-N-(2,2,6,6-四甲基-哌啶-4-基)-乙酰胺游离碱
- [0210] 将含有 (6-溴-吡啶-2-基)-(2,2,6,6-四甲基-哌啶-4-基)-胺 (0.7g, 2.24mmol), 乙酸酐 (686mg, 6.72mmol) 和二氯甲烷 (50ml) 的混合物在 80°C 下搅拌 24 小时。加入氢氧化钠水溶液 (50ml, 1M) 且用二氯甲烷 (2×40ml) 萃取。粗产物经硅胶柱层析、使用二氯甲烷、甲醇及浓氨水的混合物 (9 : 1 : 1%) 作为溶剂纯化。产量 0.04g (5%)。熔点 176-182°C。
- [0211] 方法 F
- [0212] (6-溴-吡啶-2-基)-甲基-(2,2,6,6-四甲基-哌啶-4-基)-胺富马酸盐

[0213] 将含有 (6- 溴 - 吡啶 -2- 基)-(2,2,6,6- 四甲基 - 哌啶 -4- 基)- 胺 (0.7g, 2.24mmol), 叔丁醇钾 (377mg, 3.36mmol), 碘甲烷 (700mg, 4.94mmol) 和 THF(30ml) 的混合物于室温下搅拌 4 天。加入氢氧化钠水溶液 (50ml, 1M) 且用二氯甲烷 (2(30ml) 萃取该混合物。粗产物经硅胶柱层析、使用二氯甲烷、甲醇及浓氨水的混合物 (9 : 1 : 1%) 作为溶剂纯化。通过添加用富马酸饱和的乙醚和甲醇混合物 (9 : 1) 得到相应的盐。产量 0.156g(17%), 熔点 294°C。

[0214] 方法 G

[0215] (1- 甲基 -1H- 吡啶 -5- 基)-(2,2,6,6- 四甲基 - 哌啶 -4- 基)- 胺富马酸盐

[0216] 将含有 4- 氨基 -2,2,6,6- 四甲基哌啶 (4.2ml, 24.5mmol), 5- 溴 -1- 甲基吡啶 (5.7g, 27mmol), 二噁烷 (100ml), 叔丁醇钾 (5.5mg, 49mmol) 和 palladacycle(100mg, 0.1mmol) 的混合物回流搅拌 48 小时。加水 (100ml) 并用乙醚 (2(60ml) 萃取该混合物。粗产物经硅胶柱层析、使用二氯甲烷、甲醇及浓氨水的混合物 (9 : 1 : 1%) 作为溶剂纯化。通过添加用富马酸饱和的乙醚和甲醇混合物 (9 : 1) 得到相应的盐。产量 0.50g(5%)。熔点 > 250°C (分解)。