

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl.
C07C 323/29 (2006.01)



[12] 发明专利说明书

专利号 ZL 200410001452.8

[45] 授权公告日 2006 年 12 月 20 日

[11] 授权公告号 CN 1290829C

[22] 申请日 2000.3.30

[21] 申请号 200410001452.8

分案原申请号 00104832.5

[30] 优先权

[32] 1999.3.30 [33] US [31] 60/126,831

[73] 专利权人 辉瑞产品公司

地址 美国康涅狄格州

[72] 发明人 G·J·卡林科 J·W·拉格根

P·D·希尔

审查员 罗 玲

[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 唐伟杰

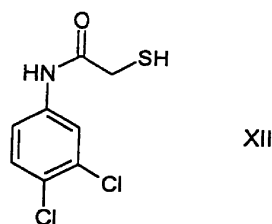
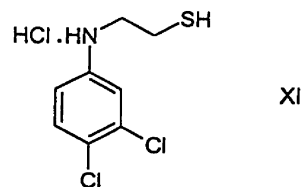
权利要求书 1 页 说明书 24 页

[54] 发明名称

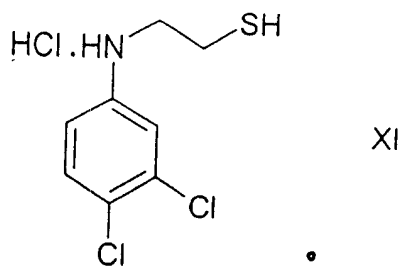
制备环状硫代酰胺化合物的方法

[57] 摘要

本发明涉及式 XI 和 XII 的化合物，其可用于制备新的芳烷基和芳基亚烷基杂环内酰胺化合物和酰亚胺化合物，后者是血清素 1(5-HT₁) 受体的选择性激动剂和拮抗剂。



1. 式 XI 的化合物



制备环状硫代酰胺化合物的方法

本申请是申请日为2000年3月30日，申请号为00104832.5，发明名称为“制备环状硫代酰胺化合物的方法”的专利申请的分案申请。

发明背景

本发明涉及制备环状硫代酰胺化合物的方法，该化合物可用于制备芳烷基和芳基亚烷基杂环内酰胺化合物和酰亚胺化合物，它们是血清素 $1(5-HT_1)$ 受体、特别是 $5-HT_{1A}$ 和 $5-HT_{1D}$ 受体中一种或两种的选择性激动剂和拮抗剂，可用于治疗或预防偏头痛、抑郁以及适于用 $5-HT_1$ 激动剂或拮抗剂进行治疗的其它疾病。

欧洲专利公开号434,561(1991年6月26日公开)提到了7-烷基、烷氧基和羟基取代的-1-(4-取代的-1-哌嗪基)-萘化合物。该化合物是 $5-HT_1$ 激动剂和拮抗剂，可用于治疗偏头痛、抑郁、焦虑、精神分裂症、紧张状态和疼痛。

欧洲专利公开号343,050(1989年11月23日公开)提到了用作 $5-HT_1$ 配体治疗剂的7-未取代、卤代和甲氧基取代的-1-(4-取代的-1-哌嗪基)-萘化合物。

PCT公开号W0 94/21619(1994年9月29日公开)提到了用作 $5-HT_1$ 激动剂和拮抗剂的萘衍生物。

PCT公开号W0 96/00720(1996年1月11日公开)提到了用作 $5-HT_1$ 激动剂和拮抗剂的萘基醚化合物。

欧洲专利公开号701,819(1996年3月20日公开)提到了 $5-HT_1$ 激动剂和拮抗剂与 $5-HT$ 再摄取抑制剂的联合应用。

Glennon等在其文章“ $5-HT_{1D}$ 血清素受体”，临床药物研究进展(Clinical Drug Res. Dev.), 22, 25-36(1991)中提到了用作 $5-HT_1$ 配体的7-甲氧基-1-(1-哌嗪基)萘。

Glennon的文章“血清素受体：与临床的关系”，Neuroscience and Behavioral Reviews, 14, 35-47(1990)中提到了与血清素受

体有关的药理学作用, 包括食欲抑制、温度调节、心血管/降血压作用、睡眠、精神病、焦虑、抑郁、恶心、呕吐、老年性痴呆、帕金森氏病和杭廷顿氏舞蹈病。

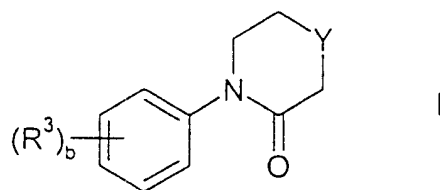
国际专利申请 WO 95/31988(1995 年 11 月 30 日公开)提到了将 5-HT_{1D} 拮抗剂与 5-HT_{1A} 拮抗剂联合应用来治疗 CNS 疾病如抑郁、广泛性焦虑、恐慌症、广场恐怖症、社交恐怖症、强迫症、创伤后应激障碍、记忆力障碍、神经性厌食和神经性食欲过盛、帕金森氏病、迟发型运动障碍、内分泌障碍如血催乳素过多、血管痉挛(特别是脑血管)和高血压、涉及动力和分泌改变的胃肠道疾病、性功能障碍。

G. Maura 等, 神经化学杂志(J. Neurochem), 66(1), 203-209(1996)指出, 5-HT_{1A} 受体或 5-HT_{1A} 和 5-HT_{1D} 受体的选择性激动剂可能会改善对人小脑性共济失调的治疗, 该疾病是一种多面的综合征, 目前还没有确定的疗法。

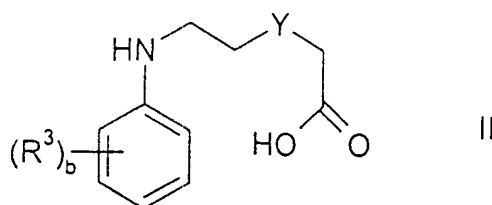
欧洲专利公开号 666, 261(1995 年 8 月 9 日公开)提到了可用于治疗白内障的噻嗪和硫代吗啉衍生物。

发明概述

本发明涉及式 I 化合物的制备方法



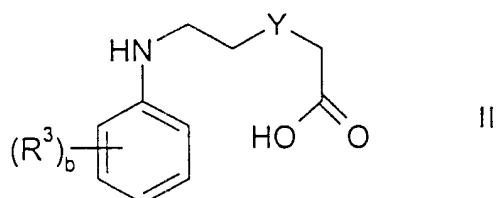
其中, b 是 0、1、2 或 3; Y 是氧、硫、NH 或 N-乙酰基; 各个 R³彼此独立地选自卤素、氰基、(C₁-C₆)烷基、(C₁-C₆)烷氧基和三氟甲基; 该方法包括, 将式 II 的化合物



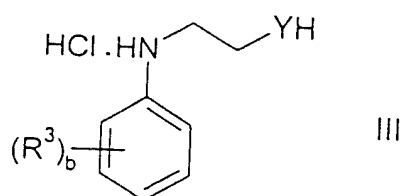
与脱水剂反应。

本发明还涉及制备式 I 化合物的更优选的方法，其中的脱水剂是乙酸酐。

本发明还涉及式 II 化合物的制备方法



该方法包括，将式 III 化合物

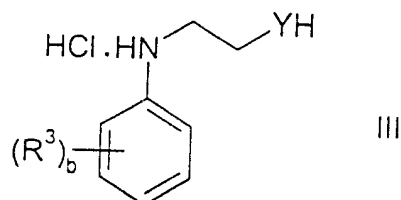


与卤代乙酸在碱的存在下反应。

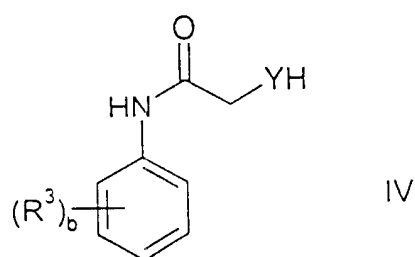
本发明还涉及制备式 II 化合物的更优选的方法，其中的卤代乙酸是溴乙酸。

本发明还涉及制备式 II 化合物的更优选的方法，其中的碱是氢氧化钾。

本发明还涉及式 III 化合物的制备方法



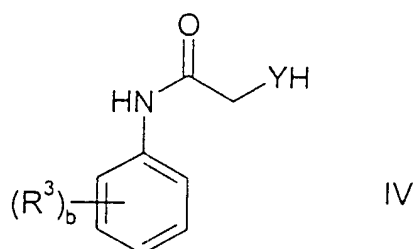
该方法包括，将式 IV 化合物



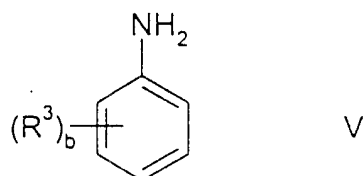
与还原剂反应并将所形成的化合物与盐酸反应。

本发明还涉及制备式 III 化合物的更优选的方法，其中的还原剂是硼烷四氢呋喃配合物。

本发明还涉及式 IV 化合物的制备方法



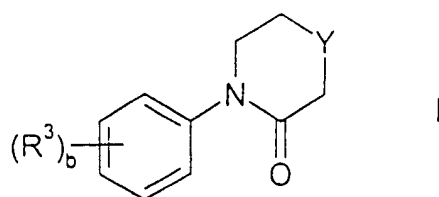
该方法包括，将式 V 化合物



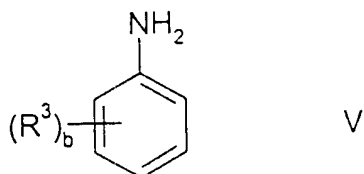
与羟基乙酸、巯基乙酸或 2-氨基乙酸反应。

本发明还涉及制备式 IV 化合物的更优选的方法，其中将式 V 化合物与巯基乙酸反应。

本发明涉及式 I 化合物的制备方法

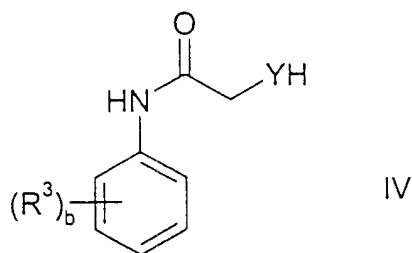


其中, b 是 0、1、2 或 3; Y 是氧、硫、NH 或 N-乙酰基; 各个 R^3 彼此独立地选自卤素、氰基、 (C_1-C_6) 烷基、 (C_1-C_6) 烷氧基和三氟甲基; 该方法包括, (a) 将式 V 化合物



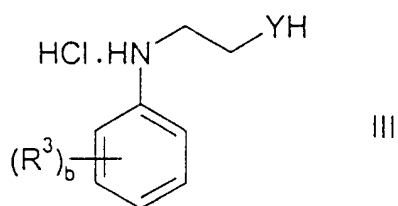
与羟基乙酸、巯基乙酸或 2-氨基乙酸反应;

(b) 将所形成的式 IV 化合物



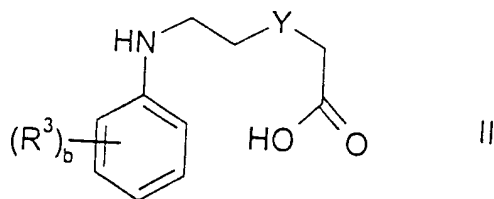
与还原剂反应并将所形成的中间体化合物与盐酸反应;

(c) 将所形成的式 III 化合物



与卤代乙酸在碱的存在下反应; 然后

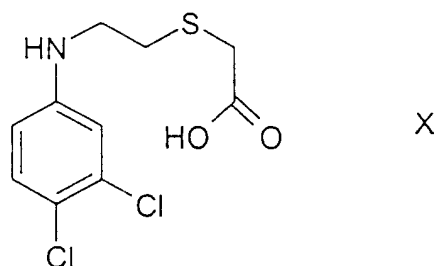
(d) 将所形成的式 II 化合物



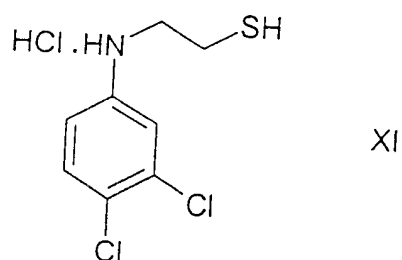
与脱水剂反应。

本发明还涉及制备式 I 化合物的更优选的方法，其中，将式 V 化合物与巯基乙酸反应；还原剂是硼烷四氢呋喃配合物；碱是氢氧化钾；卤代乙酸是溴乙酸；脱水剂是乙酸酐。

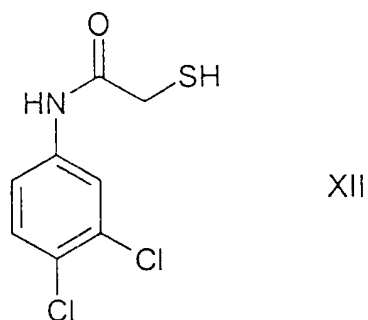
本发明还涉及式 X 的化合物



本发明还涉及式 XI 的化合物。



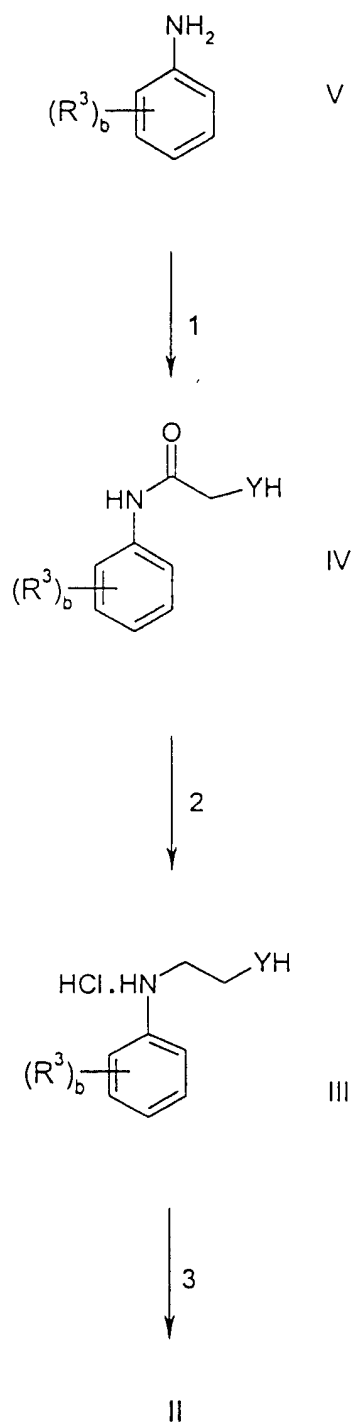
本发明还涉及式 XII 的化合物。

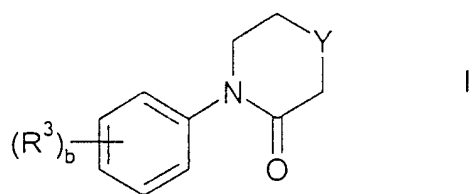
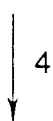
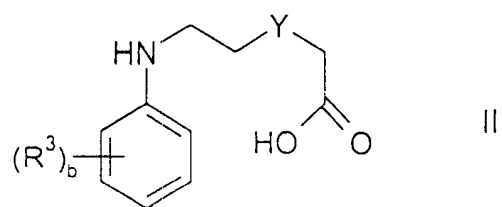


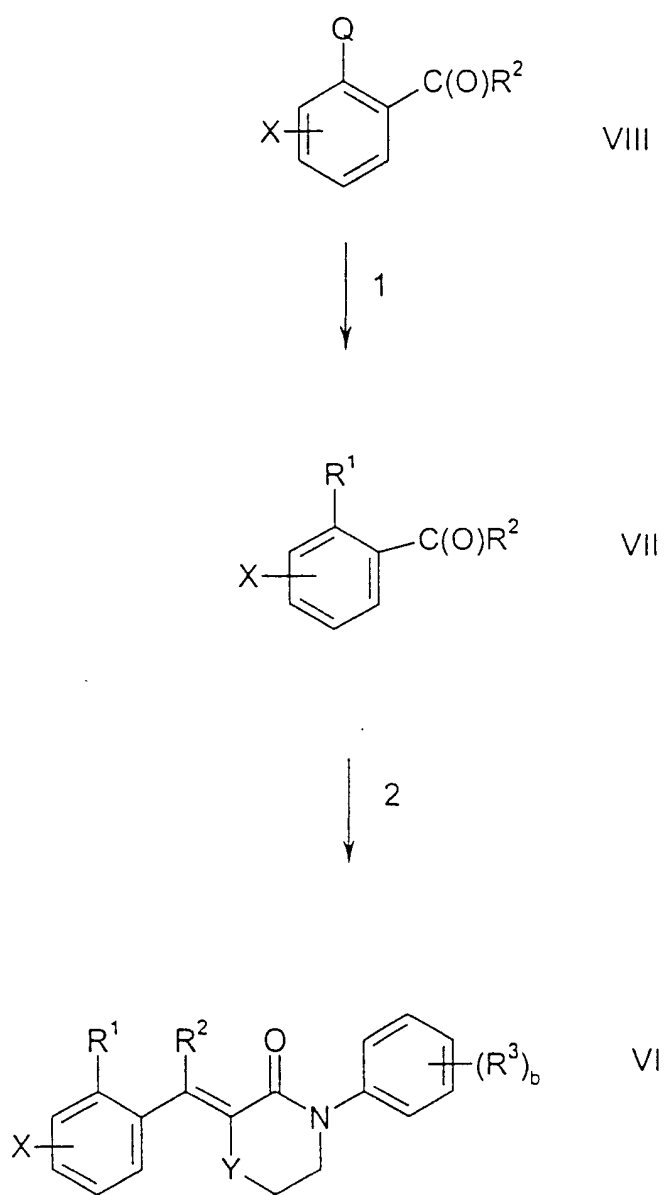
发明详述

以下反应方案说明了本发明化合物的制备方法。若无另外说明，反应方案以及随后的讨论中出现的 b、Y 和 R^3 均如上所定义。

反应方案 1



反应方案 1 (续)

反应方案 2

在反应方案 1 的反应 1 中, 通过将 V 与羟基乙酸、巯基乙酸或 2-氨基乙酸在非质子溶剂如甲苯的存在下反应, 将形成的反应混合物加热回流 16 小时至 24 小时, 优选约 20 小时, 从而将式 V 的苯胺化合物转变成相应的式 IV 化合物, 其中 Y 是氧、硫、NH 或 N-乙酰基,。

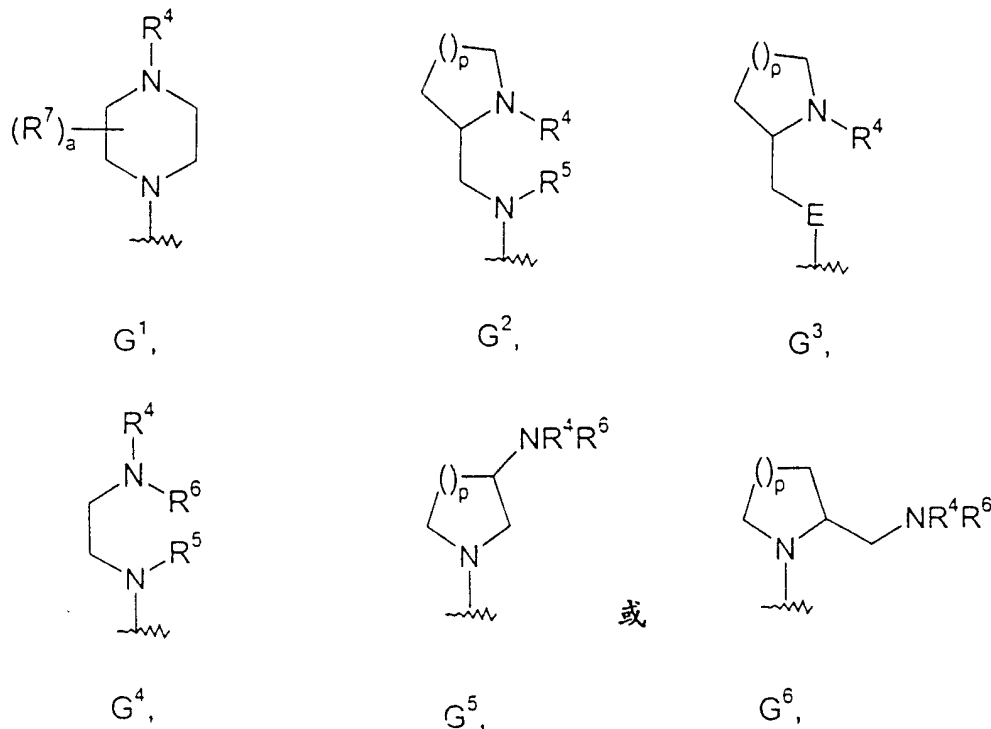
在反应方案 1 的反应 2 中, 通过将 VI 用还原剂如硼烷四氢吡喃配合物还原, 然后将形成的化合物用无水氯化氢在极性质子溶剂如乙醇的存在下处理, 而式 IV 化合物转变成相应的式 III 化合物。反应在约 10℃ 至约 20℃ 的温度下进行, 优选约 15℃, 反应时间约为 2 小时至 4 小时, 优选约 3 小时。

在反应方案 1 的反应 3 中, 通过如下反应将式 III 化合物转变成相应的式 II 化合物: 首先, 将 III 用碱如氢氧化钾在惰性气氛下、在极性质子溶剂如乙醇的存在下、在约 0℃ 至约 20℃、优选约 10℃ 的温度下处理约 0.5-2 小时、优选 1 小时。然后将所形成的中间体化合物通过加入溴乙酸进行烷基化。将反应混合物继续搅拌约 2 小时至约 4 小时, 优选约 3 小时。

在反应方案 1 的反应 4 中, 通过将 II 与过量的乙酸酐反应将式 II 化合物转变成相应的式 I 化合物。将形成的反应混合物加热回流约 0.5 小时至约 2 小时, 优选约 1 小时。

在反应方案 2 的反应 1 中, 通过将 VIII 与式 R^1H 的化合物在碱的存在下反应将式 VIII 化合物转变成相应的式 VII 化合物; 其中, 在式 VIII 化合物中, Q 是适宜的离去基, 例如卤素, 优选氟; X 是氢、氯、氟、溴、碘、氰基、 (C_1-C_6) 烷基、羟基、三氟甲基、 (C_1-C_6) 烷氧基、 $-SO_t(C_1-C_6)$ 烷基 (其中 t 是 0、1 或 2)、 $-CO_2R^8$ 或 $-CONR^9R^{10}$; 其中 R^8 、 R^9 和 R^{10} 彼此独立地选自氢、 (C_1-C_4) 烷基、苯基或萘基, 其中所述苯基或萘基可以选择性地被一个或多个取代基所取代, 所述取代基彼此独立地选自氯、氟、溴、碘、 (C_1-C_6) 烷基、 (C_1-C_6) 烷氧基、三氟甲基、氰基和 $-SO_k(C_1-C_6)$ 烷基 (其中 k 是 0、1 或 2); R^2 是氢、 (C_1-C_4) 烷基、苯基或萘基, 其中所述苯基或萘基可以选择性地

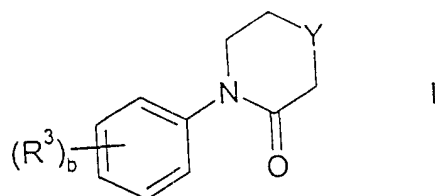
被一个或多个取代基所取代, 所述取代基彼此独立地选自氯、氟、溴、碘、 (C_1-C_6) 烷基、 (C_1-C_6) 烷氧基、三氟甲基、氰基和 $-SO_k(C_1-C_6)$ 烷基(其中 k 是 0、1 或 2); 在式 VII 化合物中, R^1 是式下述式 G^1 、 G^2 、 G^3 、 G^4 、 G^5 或 G^6 的基团



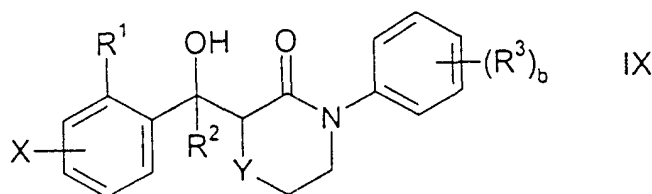
a 是 0-4; p 是 1、2 或 3; R^4 选自氢、被 (C_1-C_6) 烷氧基或 1-3 个氟原子选择性取代的 (C_1-C_6) 烷基、 $[(C_1-C_4)$ 烷基]芳基, 其中的芳基部分是苯基、萘基或杂芳基 $-(CH_2)_q-$, 其中的杂芳基部分选自吡啶基、嘧啶基、苯并噁唑基、苯并噻唑基、苯并异噁唑基和苯并异噻唑基, q 是 0、1、2、3 或 4, 并且其中所述芳基和杂芳基部分可以选择性地被一个或多个取代基所取代, 所述取代基彼此独立地选自氯、氟、溴、碘、 (C_1-C_6) 烷基、 (C_1-C_6) 烷氧基、三氟甲基、氰基和 $-SO_g(C_1-C_6)$ 烷基, 其中 g 是 0、1 或 2; R^5 选自氢、 (C_1-C_6) 烷基、 $[(C_1-C_4)$ 烷基]芳基, 其中的芳基部分是苯基、萘基或杂芳基 $-(CH_2)_r-$, 其中的杂芳基部分选自吡啶基、嘧啶基、苯并噁唑基、苯并噻唑基、苯并异噁唑基和苯并异噻唑基, r 是 0、1、2、3 或 4, 并且其中所述芳基和杂芳基部分可以选择性地被一个或多个取代基所取代, 所述取代基彼此独立地选自氯、氟、溴、碘、 (C_1-C_6) 烷基、 (C_1-C_6) 烷氧基、

三氟甲基、 $-C(=O)-(C_1-C_6)$ 烷基、氰基和 $-SO_j(C_1-C_6)$ 烷基，其中 j 是 0、1 或 2；或者 R^4 和 R^5 合在一起形成 2-4 个碳的链； R^6 是氢或 (C_1-C_6) 烷基；各 R^7 彼此独立地是 (C_1-C_4) 烷基或从 G^1 哌嗪环的一个环碳原子到 G^1 哌嗪环上具有可结合位点的同一或另一个环碳原子或环氮原子或到具有可结合位点的 R^4 碳原子的 (C_1-C_4) 亚烷基桥；式 G^3 的 E 是氧、硫、 SO 或 SO_2 ；式 R^1H 的化合物中， H 是指 G^3 中基团 E 上的氢原子或 G^1 、 G^2 、 G^4 、 G^5 或 G^6 中的氮原子， R^1 如上所定义。该反应通常在约 25°C 至约 140°C 、优选回流的温度下，在极性非质子溶剂如二甲亚砜、 N,N -二甲基甲酰胺、 N,N -二甲基乙酰胺或 N -甲基-2-吡咯烷酮、优选 N -甲基-2-吡咯烷酮中进行。适宜的碱包括无水碳酸钠、碳酸钾、氢氧化钠和氢氧化钾，以及胺如吡咯烷、三乙胺和吡啶。优选无水碳酸钠。

在反应方案 2 的反应 2 中，通过将 VII 进行醇醛缩合-消除反应，将式 VII 化合物转变成相应的式 VI 化合物。在醇醛缩合中，将式 VII 化合物与式 I 的化合物



在碱的存在下反应，生成式 IX 的醇醛中间体



可将该中间体分离出来，但优选将其在同一反应步骤中通过失水直接转变成式 VI 化合物。式 IX 化合物向式 VI 的醇醛产物转变的完全程度可以用一种或多种分析方法进行检测，例如薄层色谱 (TLC) 或高

压液相色谱(HPLC)。在某些情况下,可以或者需要分离中间体 IX。在该情况下,可以用本领域技术人员熟知的方法通过消除水将式 IX 化合物转变成式 VI 化合物,例如,将式 IX 化合物在溶剂如苯、甲苯或二甲苯中的溶液在催化量的苯磺酸或对甲苯磺酸的存在下加热至回流温度并同时除去所生成的水。所述除水的方法包括使用分子筛或用迪安-斯塔克阱分离与溶剂共沸产生的水。

醇醛缩合反应通常在醚溶剂如甲基叔丁基醚、异丙基醚或四氢呋喃中、在约-78℃至约 25℃的温度下进行。优选该反应在四氢呋喃中于大约 25℃下进行。用于醇醛形成步骤的适宜的碱包括氢化钠、叔丁醇钾、二异丙基氨基锂、二(三甲基甲硅烷基)氨基钠和二(三甲基甲硅烷基)氨基锂。优选二(三甲基甲硅烷基)氨基钠。醇醛缩合记载于“现代合成反应”,Herbert O, House, 第 2 版, W. A. Benjamin, Menlo Park, California, 629-682(1972)和四面体(Tetrahedron), 38(20), 3059(1982)。

碱性的式 VI 化合物可以与多种无机和有机酸形成各种不同的盐。虽然在对动物给药时这些盐必需是可药用的,但在实践中通常需要将式 VI 化合物首先以非药用盐的形式从反应混合物中分离出来,然后用碱性试剂处理将其转变成游离碱化合物,然后再将游离碱转变成可药用酸加成盐。碱性式 VI 化合物的酸加成盐可以通过将碱性化合物用基本等当量的选定无机酸或有机酸在水溶剂中或适宜的有机溶剂如甲醇或乙醇中处理方便地制得。小心地蒸除溶剂后,得到所需的固体状的盐。

式 VI 化合物及其可药用盐(以下也称为“活性化合物”)是有用的精神病治疗药物,并且是血清素 1A(5-HT_{1A})和/或血清素 1D(5-HT_{1D})受体的强效激动剂和/或拮抗剂。该活性化合物可用于治疗高血压、抑郁、广泛性焦虑症、恐怖症(广场恐怖症、社交恐怖症和单纯恐怖症)、创伤后应激障碍、回避型人格障碍、性功能障碍(例如早泄)、饮食障碍(神经性厌食和神经性食欲过盛)、肥胖、化学物质依赖(例如酒精、可卡因、海洛因、苯巴比妥、尼古丁和安定药物成瘾)、簇

发性头痛、偏头痛、老年性痴呆、强迫症、恐慌、记忆力障碍(例如痴呆、健忘症、与衰老有关的认知能力下降(ARCD))、帕金森氏病(例如帕金森氏病中的痴呆、精神安定药物引起的帕金森氏病和迟发型运动障碍)、内分泌障碍(例如血催乳素过多)、血管痉挛(特别是脑血管痉挛)、小脑共济失调、胃肠道疾病(涉及动力和分泌的改变)、精神分裂症的阴性症状、经前综合征、Fibromyalgia 综合征、应激性失禁、图雷特氏综合征、拔毛癖、盗窃癖、阳痿、癌症(例如小细胞肺癌)、慢性阵发性偏头痛和头痛(与血管疾病有关)。

可以按照文献中描述的常规放射配体结合试验来测定式 VI 化合物对各种血清素-1 受体的亲和性。5-HT_{1A} 亲和性可以用 Hoyer 等的方法测定(大脑研究(Brain Res.), 376, 85 (1986))。5-HT_{1D} 亲和性可以用 Heuring 和 Peroutka 的方法测定(神经学杂志(J. Neurosci.), 7, 894 (1987))。

可以按照如下方法测定式 VI 化合物在 5-HT_{1D} 结合位点的体外活性。将牛尾状组织匀浆化并悬浮在 20 体积 pH 7.7、含有 50mM TRIS·HCl(三[羟甲基]氨基甲烷盐酸盐)的缓冲液中。然后将匀浆物以 45000G 离心 10 分钟。弃除上清液并将得到的沉积物重新悬浮在约 20 体积 pH 7.7 的 50mM TRIS·HCl 缓冲液中。然后, 将该悬浮液于 37℃ 预保温 15 分钟, 然后将悬浮液以 45000G 离心 10 分钟并弃除上清液。将得到的沉积物(约 1g)重新悬浮在 150ml 含有 0.01%抗坏血酸(最终 pH 为 7.7)和 10μM 优降宁及 4mM 氯化钙(CaCl₂)的 15mM TRIS·HCl 缓冲液中。在使用前, 将该悬浮液在冰上放置至少 30 分钟。

然后按照如下方法用抑制剂、对照或载体进行保温。向 50μl 20%二甲亚砜(DMSO)/80%蒸馏水溶液中加入 200μl 氘代 5-羟色胺(2nM)在 50mM TRIS·HCl 缓冲液中的溶液, 所述缓冲液含有 0.01%抗坏血酸(pH 7.7)、10μM 优降宁、4μM 氯化钙、100nM 8-羟基 DPAT(二丙基氨基 tetraline)和 100nM mesulergine。向该混合物中加入 750μl 牛尾状组织, 然后将形成的悬浮液旋涡振荡以确保形成均匀的悬浮液。然后将悬浮液在振动水浴中于 25℃ 保温 30 分钟。保温结束后,

将悬浮液用玻璃纤维滤纸(例如 Whatman GF/B-filters™)过滤。然后将沉积物用 4ml 50mM TRIS·HCl 缓冲液(pH 7.7)洗涤 3 次。然后将沉积物和 5ml 闪烁液(aquasol 2™)一起加入闪烁瓶中并放置过夜。可以计算化合物在各剂量下的抑制百分数。然后可以从抑制百分数值中计算出 IC_{50} 。

式 VI 化合物对 5-HT_{1A} 的结合能力可以按照如下方法测定。将大鼠脑皮质组织匀浆化并分成每份 1g 的样品, 然后用 10 体积 0.32M 蔗糖溶液稀释。然后将悬浮液以 900G 离心 10 分钟, 分出上清液并以 70000G 再次离心 15 分钟。弃除上清液, 将沉积物重新悬浮在 10 体积 15mM TRIS·HCl 缓冲液(pH 7.5)中。将悬浮液于 37℃ 保温 15 分钟。预保温结束后, 将悬浮液以 70000G 离心 15 分钟并弃除上清液。将得到的组织沉积物重新悬浮在含有 4mM 氯化钙和 0.01% 抗坏血酸的 50mM TRIS·HCl 缓冲液(pH 7.7)中。将组织于 -70℃ 下存放直至准备实验。可以在临用前将组织解冻, 用 10μM 优降宁稀释并保存在冰上。

然后将组织按照如下方法保温。制备各种剂量的 50μl 对照、抑制剂或载体(1%DMSO 终浓度)。向该溶液中加入 200μl 1.5nM 的氘代 DPAT 在 50mM TRIS·HCl 缓冲液(pH 7.7)中的溶液, 所述缓冲液含有 4mM 氯化钙、0.01% 抗坏血酸和优降宁。然后向该混合物中加入 750μl 组织并将形成的悬浮液旋涡振荡以确保均匀。然后将悬浮液在振动水浴中于 37℃ 保温 30 分钟。然后, 将溶液过滤, 用 4ml 含 154mM 氯化钠的 10mM TRIS·HCl 缓冲液(pH 7.5)洗涤 2 次。计算化合物、对照或载体在各剂量下的抑制百分数。从抑制百分数值中计算出 IC_{50} 。

式 VI 化合物对 5-HT_{1A} 和 5-HT_{1D} 受体的激动剂和拮抗剂活性可以按照如下方法用单饱和浓度进行测定。将雄性 Hartley 豚鼠断头并从海马中分离出 5-HT_{1A} 受体, 而 5-HT_{1D} 受体通过在 McIlwain 组织切碎机上以 350mM 切片并从适宜的切片中分离出黑质得到。将组织用手持玻璃-Teflon® 匀浆机在含有 1mM EGTA(pH 7.5)的 5mM HEPES

缓冲液中匀化, 然后以 $35000 \times g$ 于 4°C 下离心 10 分钟。将沉积物重新悬浮在含有 1mM EGTA ($\text{pH } 7.5$) 的 100mM HEPES 缓冲液中, 最终浓度为每管 20mg (海马) 或 5mg (黑质) 蛋白质。加入下列试剂, 从而使每管中的反应混合物含有 2.0mM MgCl_2 , 0.5mM ATP, 1.0mM cAMP, 0.5mM IBMX, 10mM 磷酸肌酸, 0.31mg/ml 肌酸磷酸激酶, $100\mu\text{M}$ GTP 和 $0.5\text{--}1$ 微居 $[^{32}\text{P}]\text{-ATP}$ (30Ci/mmol : NEG-003-New England Nuclear)。将组织加入到硅化处理的微量离心管 (一式三份) 中开始保温, 于 30°C 下保温 15 分钟。向各管中加入 $20\mu\text{l}$ 组织, $10\mu\text{l}$ 药物或缓冲液 (终浓度的 $10\times$), $10\mu\text{l}$ 32nM 激动剂或缓冲液 (终浓度的 $10\times$), $20\mu\text{l}$ 毛喉素 (终浓度为 $3\mu\text{M}$) 和 $40\mu\text{l}$ 前述反应混合物。加入 $100\mu\text{l}$ 2% SDS, 1.3mM cAMP, 45mM ATP 溶液终止保温, 所述溶液中含有 40000 dpm $[^3\text{H}]\text{-cAMP}$ (30Ci/mmol : NET-275-New England Nuclear) 以监测从柱中回收的 cAMP。采用 Salomon 等的方法 (分析生物化学 (Analytical Biochemistry), 1974, 58, 541-548) 分离 $[^{32}\text{P}]\text{-ATP}$ 和 $[^{32}\text{P}]\text{-cAMP}$ 。通过液体闪烁计数对放射性进行定量。用 $10\mu\text{M}$ (R)-8-OH-DPAT 确定 5-HT_{1A} 受体的最大抑制, 用 320nM 5-HT 确定 5-HT_{1D} 受体的最大抑制。然后根据 (R)-8-OH-DPAT 对 5-HT_{1A} 受体的抑制作用或 5-HT 对 5-HT_{1D} 受体的抑制作用计算试验化合物的抑制百分比。根据 32nM 激动剂的作用计算激动剂所引起的对毛喉素刺激的腺苷酸环化酶活性抑制作用的逆转。

可以按照如下方法在豚鼠中测试式 VI 化合物对 5-HT_{1D} 激动剂引起的体温降低的拮抗作用的体内活性。

使用来自 Charles River 的雄性 Hartley 豚鼠作为实验对象, 豚鼠在购得时体重为 $250\text{--}275\text{g}$, 实验时为 $300\text{--}600\text{g}$ 。实验前, 将豚鼠在常规实验室条件下 (照明时间 $7\text{a.m.}\text{--}7\text{p.m.}$) 喂养至少 7 天。实验前, 动物可以随意获得食物和水。

可以将式 VI 化合物以溶液的形式以 1ml/kg 的体积给药。所用载体根据化合物的溶解度而改变。试验化合物通常在给药 5-HT_{1D} 激动剂的 60 分钟前口服给药 (p.o.) 或 0 分钟前皮下给药 (s.c), 所述

5-HT_{1D}激动剂可以是, 例如[3-(1-甲基吡咯烷-2-基甲基)-1H-吡啶-5-基]-(3-硝基吡啶-3-基)-胺, 该化合物可以按照 PCT 公开 WO 93/11106(1993 年 6 月 10 日公开)中的描述制备, 给药量为 5.6mg/kg, 皮下给药。在第一次测量体温前, 将豚鼠置于透明的塑料鞋盒内并使其适应环境 30 分钟, 所述鞋盒含有木屑和金属网格的底部。每次测量体温后, 将动物放回同一鞋盒内。在每次测量体温前, 用一只手将动物牢固固定 30 秒。使用带有小动物探头的数字温度计测量体温。所述探头由带有环氧树脂尖端的半柔顺尼龙制成。将温度探头插入到直肠内 6cm 深处并保持 30 秒或直至读数稳定。然后记录下温度。

在口服筛选实验中, 在-90 分钟时测量“给药前”的体温基线, 在-60 分钟时给予试验化合物并在-30 分钟时再次测量。在 0 分钟时给药 5-HT_{1D}激动剂, 在 30、60、120 和 240 分钟后测量体温。

在皮下筛选实验中, 在-30 分钟测量给药前的体温基线。将试验化合物和 5-HT_{1D}激动剂同时给药, 在 30、60、120 和 240 分钟后测量体温。

用双侧方差分析法分析数据, 同时用 Newman-Keuls post hoc 分析方法重复测量。

可以通过检测式 VI 化合物模拟舒马曲坦收缩狗分离隐静脉环的程度来评估式 VI 化合物作为抗偏头痛药物的活性[P. P. A. Humphrey 等., Br. J. Pharmacol., 94, 1128(1988)]。该作用可被美赛西平(一种已知的血清素拮抗剂)阻断。已知舒马曲坦可用于治疗偏头痛并可以在麻醉的狗中引起颈动脉血管阻力的选择性增加。在 W. Fenwick 等, Br. J. Pharmacol., 96, 83(1989)中讨论了舒马曲坦效力的药理学基础。

血清素 5-HT₁激动剂活性可以通过体外受体结合试验来测定, 对 5-HT_{1A}受体, 使用大鼠皮质作为受体源, [³H]-8-OH-DPAT 作为放射性配体[D. Hoyer 等, 欧洲药理学杂志(Eur. J. Pharm.), 118, 13 (1985)], 对于 5-HT_{1D}受体, 使用牛尾状组织作为受体源, [³H]血清

素作为放射性配体[R. E. Heuring 和 S. J. Peroutka, 神经科学杂志 (J. Neuroscience), 7, 894 (1987)]。

优选将式 VI 化合物与一种或多种其它治疗剂联合使用, 例如不同的抗抑郁剂如三环类抗抑郁药 (例如阿米替林、度硫平、多塞平、曲米帕明、丁替林、氯米帕明、地昔帕明、丙咪嗪、伊普唑啉、洛非帕明、去甲替林或普罗替林)、单胺氧化酶抑制剂 (例如异卡波肼、苯乙肼或反苯环丙胺) 或 5-HT 再摄取抑制剂 (例如氟伏沙明、舍曲林、氟西汀或帕罗西汀) 和/或抗帕金森氏病的药物如多巴胺能抗帕金森氏病的药物 (例如左旋多巴, 优选与外周脱羧酶抑制剂如苄丝肼或卡比多巴联用或与多巴胺激动剂如溴隐亭、麦角乙脲或培高利特联用)。

式 VI 化合物及其可药用盐与 5-HT 再摄取抑制剂 (例如例如氟伏沙明、舍曲林、氟西汀或帕罗西汀, 优选舍曲林) 或其可药用盐或多晶型的联合形式 (以下将式 VI 化合物与 5-HT 再摄取抑制剂的复方称为“活性复方”) 是有用的精神病治疗药物, 可用于治疗或预防可以通过增强 5-羟色胺能神经传递来促进其治疗或预防的疾病 (例如高血压、抑郁、广泛性焦虑症、恐怖症、创伤后应激障碍、回避型人格障碍、性功能障碍、饮食障碍、肥胖、化学物质依赖、簇发性头痛、偏头痛、老年性痴呆、强迫症、恐慌、记忆力障碍 (例如痴呆、健忘症、与衰老有关的记忆力损伤)、帕金森氏病 (例如帕金森氏病中的痴呆、精神安定药物引起的帕金森氏病和迟发型运动障碍)、内分泌障碍 (例如血催乳素过多)、血管痉挛 (特别是脑血管痉挛)、小脑共济失调、胃肠道疾病 (涉及动力和分泌的改变)、慢性阵发性偏头痛和头痛 (与血管疾病有关)。

血清素 (5-HT) 再摄取抑制剂 (优选舍曲林) 对抑郁; 化学物质依赖; 焦虑症, 包括恐慌、广泛性焦虑症、广场恐怖症、单纯恐怖症、社交恐怖症和创伤后应激障碍; 强迫症; 回避型人格障碍和哺乳动物、包括人的早泄具有积极的活性, 这部分是由于它们可以阻断突触体对血清素的再摄取。

美国专利 4536518 描述了舍曲林的合成、药物组合物以及用于治疗抑郁症的用途，该文献全文引入本文作为参考。PCT 公开 WO 98/14433 涉及新的芳烷基和芳基亚烷基杂环内酰胺化合物和酰亚胺化合物、制备这些化合物的中间体、含有这些化合物的药物组合物以及这些化合物的药物应用，该文献全文引入本文作为参考。

可以通过以下方法 (1)-(4) 测定活性复方作为抗抑郁药的活性以及相关的药理学特性，所述方法记载于 Koe, B. 等，药理学和实验治疗杂志 (Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics), 226 (3), 686-700 (1983)。具体地讲，可以进行如下研究测定活性：(1) 其影响小鼠尝试从游泳池中逃走的能力 (Porsolt 小鼠“行为绝望”试验)，(2) 其在体内增强 5-羟色胺诱导的小鼠行为症状的能力；(3) 其在体内拮抗对氯苯丙胺盐酸盐使大鼠脑内血清素耗尽之活性的能力；和 (4) 其在体外阻断大鼠脑细胞通过突触体摄取血清素、去甲肾上腺素和多巴胺的能力。可以按照美国专利 4,029,731 中描述的方法在小鼠中体内测定活性复方抵抗利血平所引起的体温降低的能力。

式 VI 化合物的组合物可以通过常规方法用一种或多种可药用载体配制。因此，可将式 VI 的活性化合物配制成用于口服、颊部、鼻内、胃肠外 (例如静脉内、肌肉内或皮下) 或直肠给药的形式或适于通过吸入或吹入给药的形式。

对于口服给药，药物组合物可以通过常规方法用可药用赋形剂制备的片剂或胶囊等形式，所述赋形剂是，例如，粘合剂 (例如预胶化玉米淀粉、聚乙烯吡咯烷酮或羟丙基甲基纤维素)；填充剂 (例如乳糖、微晶纤维素或磷酸钙)；润滑剂 (例如硬脂酸镁、滑石或二氧化硅)；崩解剂 (例如马铃薯淀粉或淀粉乙醇酸钠) 或湿润剂 (例如十二烷基硫酸钠)。可以通过本领域熟知的方法对片剂进行包衣。用于口服给药的液体制剂可以是溶液剂、糖浆或混悬液等形式，或者是用于在临用前用水或其它适宜载体构建的干燥产品的形式。所述液体制剂可以通过常规方法用可药用添加剂如助悬剂 (例如山梨醇

糖浆、甲基纤维素或氢化食用油); 乳化剂(例如卵磷脂或阿拉伯胶); 非水载体(例如杏仁油、油性酯或乙醇)和防腐剂(例如对羟基苯甲酸甲酯或丙酯或山梨酸)配制。

用于颊部给药的组合物可以是以常规方式配制的片剂或锭剂的形式。

可将式 VI 的活性化合物配制成用于通过注射进行胃肠外给药的形式, 包括使用常规的插管技术或输液。注射用的制剂可以是含有保存剂的单位剂量形式(例如安瓿)或多剂量容器的形式。组合物可以是在油性或含水载体中的混悬液、溶液或乳液的形式, 并且可以含有辅剂如助悬剂、稳定剂和/或分散剂。或者, 活性成分可以是用于在临用前用适宜载体如无菌、无热源的水重新构建的粉末形式。

还可将式 VI 的活性化合物配制成直肠组合物的形式, 例如含有常规栓剂基质如可可脂或其它甘油酯的栓剂或保留灌肠剂。

对于鼻内给药或吸入给药, 可以通过患者挤压泵喷雾容器将式 VI 的活性化合物以溶液或混悬液的形式释放, 或者以气雾剂喷雾制剂的形式从加压的容器或喷雾器中释放, 所述加压容器或喷雾器使用适宜的抛射剂, 例如二氯二氟甲烷、三氯氟甲烷、二氯四氟乙烷、二氧化碳或其它适宜的气体。在加压气雾剂的情况下, 可以通过阀门确定剂量单位以释放计量的剂量。加压容器或喷雾器可以含有活性化合物的溶液或混悬液。用于吸入器或吹入器的胶囊或药筒(由例如明胶制成)含有式 VI 化合物和适宜的粉末基质如乳糖或淀粉的粉末混合物。

用于向一般成人进行口服、胃肠外或颊部给药以治疗上述病症(例如抑郁)的式 VI 活性化合物的推荐剂量为 0.1-200mg 活性成分/单位剂量, 可以每天分 1-4 次给药。

优选对用于在一般成人中治疗上述病症(例如偏头痛)的气雾剂制剂进行设置, 从而每一计量剂量或一“喷”气雾剂含有 20 μ g-1000 μ g 式 VI 化合物。气雾剂的总的每日剂量在 100 μ g-10mg 的范围内。每日可给药数次, 例如 2、3、4 或 8 次, 每次 1、2 或 3 个剂量。

当将式 VI 的活性化合物与 5-HT 再摄取抑制剂(优选舍曲林)一起用于治疗患有上述病症的患者时,应当注意,可将这些化合物单独给药或与可药用载体一起给药,给药途径可以是上述途径中的任何一种,并且所述给药可以以单剂量或多剂量进行。更具体地讲,可将活性复方以多种不同的剂量形式给药,即,可以将其与多种可药用惰性载体以片剂、胶囊、糖锭、锭剂、硬糖、散剂、喷雾剂、水性混悬液、可注射溶液、酏剂、糖浆等形式混合。所述载体包括固体稀释剂或填充剂,无菌含水溶媒和各种无毒的有机溶剂等。此外,还可以向所述口服药物制剂加入各种常用的甜味剂和/或矫味剂。通常,式 I 化合物在所述剂型中的浓度为组合物总重量的约 0.5%-约 90%,即足以提供所需的单位剂量的量,5-HT 再摄取抑制剂(优选舍曲林)在所述剂型中的浓度为组合物总重量的约 0.5%-约 90%,即足以提供所需的单位剂量的量。

用于向一般成人进行口服、胃肠外、直肠或颊部给药以治疗上述病症的复方制剂(含有式 VI 活性化合物和 5-HT 再摄取抑制剂的制剂)中的式 VI 活性化合物的推荐每日剂量为约 0.01mg-约 2000mg,优选约 0.1mg-约 200mg 式 I 的活性成分/单位剂量,可以每天分 1-4 次给药。

用于向一般成人进行口服、胃肠外或颊部给药以治疗上述病症的复方制剂中 5-HT 再摄取抑制剂的推荐每日剂量为约 0.1mg-约 2000mg,优选约 1mg-约 200mg 5-HT 再摄取抑制剂/单位剂量,可以每天分 1-4 次给药。

用于向一般成人进行口服、胃肠外或颊部给药以治疗上述病症的复方制剂中,舍曲林与式 VI 活性化合物的优选的剂量比为约 0.00005-约 20000,优选约 0.25-约 2000。

优选对用于在一般成人中治疗上述病症的气雾剂复方制剂进行设置,从而使每一计量剂量或一“喷”气雾剂含有约 0.01 μ g-约 100mg 式 VI 的活性化合物,优选约 1 μ g-约 10mg 所述化合物。每日可给药数次,例如 2、3、4 或 8 次,每次 1、2 或 3 个剂量。

优选对用于在一般成人中治疗上述病症的气雾剂制剂进行设置,从而使每一计量剂量或一“喷”气雾剂含有约 0.01mg-约 2000mg 5-HT 再摄取抑制剂,优选舍曲林,优选约 1mg-约 200mg 舍曲林。每日可给药数次,例如 2、3、4 或 8 次,每次 1、2 或 3 个剂量。

如上所述,当将 5-HT 再摄取抑制剂(优选舍曲林)与式 VI 化合物联用时,可以作为抗抑郁药用于治疗。这些含有 5-HT 再摄取抑制剂(优选舍曲林)和式 VI 化合物的抗抑郁组合物通常以如下剂量范围给药:约 0.01mg-约 100mg/kg 体重/天 5-HT 再摄取抑制剂(优选舍曲林),优选约 0.1mg-约 10mg 舍曲林/kg 体重/天;和约 0.001mg-约 100mg/kg 体重/天式 VI 化合物,优选约 0.01mg-约 10mg/kg 体重/天式 VI 化合物,但也需要根据所治疗患者的病情以及所选择的具体给药途径而改变。

以下实施例说明了本发明化合物的制备。熔点未校正。NMR 以 ppm(δ)表示并参照样品溶剂(氘代氯仿,除非另有说明)的氘锁峰信号。购买的试剂均不经纯化直接使用。

制备例 A

2-(3,4-二氯-苯基氨基)-乙硫醇盐酸盐

向装有架空搅拌器、温度计和带有 Dean-Stark 分水器的回流冷凝器的 2L 三颈圆底烧瓶中加入 100.0g (0.617mol) 3,4-二氯苯胺和 500ml 甲苯。将形成的溶液用 64.4ml (0.927mol, 1.5 当量) 巯基乙酸处理。将溶液加热至回流(130℃)并同时收集 Dean-Stark 分水器中的水 20 小时,然后冷却至室温。加入乙酸乙酯(250ml),然后加入 123ml 1N 盐酸。分液并将有机层用 250ml 水洗涤,然后用 500ml 饱和碳酸氢钠水溶液洗涤,然后真空浓缩至体积约为 200ml。加入 200ml 甲苯后,将溶液再次浓缩至约 200ml,用 1L 四氢呋喃稀释并过滤。将滤液滴加至通氮气的 5L 三颈圆底烧瓶中,烧瓶中含有 1.73L (1.73mol, 2.80 当量) 1N 硼烷-四氢呋喃配合物,将温度保持在 10-15℃。观察到有气体放出。将反应混合物升温至室温并搅拌过

夜,然后冷却至 10℃。于 10-15℃下加入 252g(6.91mol, 11.2 当量)无水氯化氢的 840ml 乙醇溶液,在此过程中观察到了明显的气体溢出并有固体沉淀生成。于 5-10℃搅拌 1 小时后,过滤收集固体,用四氢呋喃洗涤,真空干燥得到 100.0g(62.6%收率)白色固体状标题化合物, mp 185-188℃。 ^1H NMR (DMF- d_7) δ 7.20 (d, $J=8.7\text{Hz}$, 1H), 7.01 (d, $J=2.7\text{Hz}$, 1H), 6.78 (dd, $J=2.7, 8.7\text{Hz}$, 1H), 3.18 (dd, $J=6.4, 7.7\text{Hz}$, 2H), 2.61 (宽 s, 2H), 2.37 (宽 s, 1H)。 ^{13}C NMR (DMF- d_7) δ 146.02, 132.94, 134.90, 122.70, 118.09, 117.19, 50.05, 23.07。 HRMS (FAB) 计算值 ($\text{C}_8\text{H}_9\text{Cl}_2\text{NS}$): 221.9911; 实测值: 221.9893。

实施例 1

4-(3,4-二氯-苯基)-硫代吗啉-3-酮

向装有架空搅拌器、温度计和氮气入口的 3L 三颈圆底烧瓶中加入 100g(0.387mol) 2-(3,4-二氯-苯基氨基)-乙硫醇盐酸盐和 1L 2B-乙醇。向形成的悬浮液中加入 76g(1.35mol, 3.5 当量)氢氧化钾。加料过程导致温度升高至约 35℃。将该悬浮液室温搅拌 15-20 分钟,然后冷却至 5-10℃并用 59.1g(0.425mol, 1.1 当量)溴乙酸的 152ml 2B-乙醇溶液处理。室温搅拌约 3 小时后,将反应混合物真空浓缩至体积约为 225ml。在没有外部冷却的条件下,向该悬浮液中加入 864ml(9.15mol, 23.6 当量)乙酸酐,导致温度升高至约 100℃。在烧瓶上装上冷凝器和接收瓶,然后加热至 105-110℃并在该温度下开始收集馏出物。持续加热下,内温升至 115℃,在反应烧瓶上再次装上回流冷凝器并将反应混合物回流 1 小时。冷却至室温后,将反应混合物倒入含有 1700ml 水和 864ml 二氯甲烷的 5L 三颈圆底烧瓶中并于 20-25℃搅拌 10-20 分钟。分液,将有机层用 1L 水洗涤,然后用 2L 10%氢氧化钠水溶液洗涤使 pH 值达到 9-10。分液,将有机层用硫酸镁干燥,常压浓缩至体积约为 200ml。连续加入异丙基醚并浓缩直至内温达到 68℃,由此完成用异丙基醚代替二氯甲

烷。然后将溶液冷却至室温。在 45℃ 时开始析出固体沉淀。将形成的浆液室温搅拌 2 小时。过滤收集固体，用异丙基醚洗涤并于 45-50℃ 下真空干燥得到 57.5g (收率 56.7%) 白色固体状标题化合物，mp 81-83℃。 ^1H NMR (CDCl_3) δ 7.44 (d, $J=8.7\text{Hz}$, 1H), 7.38 (d, $J=2.5\text{Hz}$, 1H), 7.13 (d, $J=2.5\text{Hz}$, 1H), 3.93 (t, $J=11.5\text{Hz}$, 2H), 3.43 (s, 2H), 3.01 (t, $J=11.5$, 2H). ^{13}C NMR (CDCl_3) δ 168.10, 143.04, 134.201, 132.25, 132.09, 129.42, 126.83, 53.32, 31.81, 27.86. HRMS (FAB) 计算值 ($\text{C}_{10}\text{H}_9\text{Cl}_2\text{NOS}$): 261.9860; 实测值: 261.9839.