



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 101711234 A

(43) 申请公布日 2010. 05. 19

(21) 申请号 200880018786. 2

(51) Int. Cl.

(22) 申请日 2008. 06. 04

C07D 207/08 (2006. 01)

(30) 优先权数据

A61K 31/40 (2006. 01)

0701386-5 2007. 06. 05 SE

A61P 25/00 (2006. 01)

60/941, 993 2007. 06. 05 US

(85) PCT申请进入国家阶段日

2009. 12. 04

(86) PCT申请的申请数据

PCT/EP2008/056912 2008. 06. 04

(87) PCT申请的公布数据

W02008/148799 EN 2008. 12. 11

(71) 申请人 NSAB 神经研究瑞典公司分公司

地址 丹麦巴勒鲁普

(72) 发明人 C·索尼森 L·斯万森 F·彼德松

N·瓦特斯 S·瓦特斯

(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

权利要求书 3 页 说明书 26 页 附图 22 页

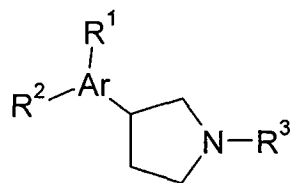
(54) 发明名称

作为皮层儿茶酚胺能神经传递调节剂的新型
二取代的苯基吡咯烷

(57) 摘要

本发明提供增加哺乳动物大脑的大脑皮层
区中儿茶酚胺、多巴胺和去甲肾上腺素的细胞
外水平的化合物,更具体地涉及 3- 二取代的苯
基 -1- 吡咯烷在治疗中枢神经系统障碍中的用
途。

1. 式 (2) 的化合物, 其任何立体异构体或其立体异构体的任何混合物, 或其 N-氧化物, 或其药学可接受的盐,



(2)

其中:

Ar 选自苯基、噻吩基、呋喃基、2- 嘧啶基、噁唑基和噻唑基;

R¹ 选自 F 和 Cl;

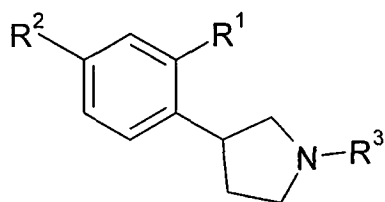
R² 选自 F 和 Cl; 且

R³ 选自 H 和 Me,

条件是, 当 Ar 是苯基且 R¹ 和 R² 中的一个位于对位且 R¹ 和 R² 中的另一个位于间位时, 那么当 R³ 是 H 时 R¹ 和 R² 不都是 F。

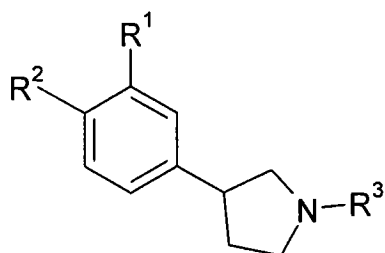
2. 根据权利要求 1 的化合物, 其中 Ar 为苯基。

3. 根据权利要求 1-2 的化合物, 具有式 (3):



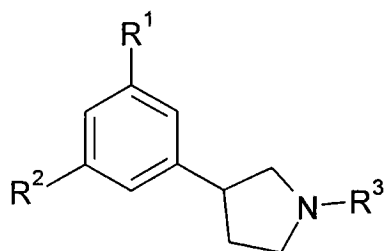
(3)

或式 (4):



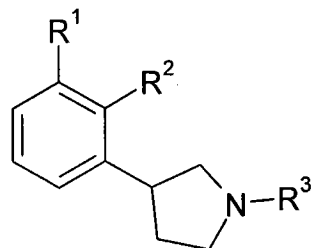
(4)

或式 (5):



(5)

或式 (6)：



(6)

其中 R¹、R² 和 R³ 如权利要求 1 所定义的,条件是,在上述式 (5) 中,当 R³ 是 H 时, R¹ 和 R² 不都是 F。

4. 根据权利要求 1-3 中任一项的化合物,其中 R¹ 为 F。
5. 根据权利要求 1-4 中任一项的化合物,其中当 R³ 为 H 或 Me 时, R² 为 F。
6. 根据权利要求 1-5 中任一项的化合物,其中 R³ 为 H。
7. 根据权利要求 1-6 中任一项的化合物,为 (+)-对映异构体形式。
8. 根据权利要求 1-6 中任一项的化合物,为 (-)-对映异构体形式。
9. 根据权利要求 1 的化合物,其是
 - 3-(3,4-二氯苯基)吡咯烷;
 - 3-(2,4-二氟苯基)吡咯烷;
 - 3-(3,5-二氟苯基)吡咯烷;
 - 3-(3,4-二氟苯基)-1-甲基吡咯烷;
 或其药学可接受的盐。

10. 一种药物组合物,其包括治疗有效量的根据权利要求 1-9 中任一项的化合物,或化合物 3-(3,4-二氟苯基)吡咯烷,其任何立体异构体或其立体异构体的任何混合物,或其 N-氧化物,或其药学可接受的盐,以及一种或多种药学可接受的载体或稀释剂。

11. 权利要求 1-9 中任一项的化合物,或化合物 3-(3,4-二氟苯基)吡咯烷,其任何立体异构体或其立体异构体的任何混合物,或其 N-氧化物,或其药学可接受的盐在制备药物中的用途。

12. 根据权利要求 11 的用途,所述用途为制备用于治疗、预防或减轻包括人的哺乳动物的疾病或中枢神经系统障碍的药物组合物。

13. 根据权利要求 12 的用途,其中所述中枢神经系统障碍是认知障碍、神经退行性障碍、痴呆、年龄相关的认知损害、发育障碍、自闭症谱系障碍、ADHD、脑瘫、抽动秽语综合征、作为精神分裂症的核心症状的一部分发生的认知障碍、精神分裂症、精神分裂症样精神障碍、情感障碍、抑郁症、双相情感障碍、焦虑障碍、泛化性焦虑障碍症 (GAD)、特异恐怖症、惊恐障碍 (PD) 或睡眠障碍。

14. 一种治疗、预防或减轻包括人的活动物体的中枢神经系统障碍的方法,所述方法包括给对其有需要的活动物体施用治疗有效量的根据权利要求 1-9 中任一项的化合物、或化合物 3-(3,4-二氟苯基)吡咯烷、或其任何立体异构体或其立体异构体的任何混合物、或其 N-氧化物、或其药学可接受的盐的步骤。

15. 根据权利要求 1-9 中任一项的化合物、或化合物 3-(3,4-二氟苯基)吡咯烷、其任

何立体异构体或其立体异构体的任何混合物、或其 N- 氧化物、或其药学可接受的盐,用作药物。

16. 根据权利要求 1-9 中任一项的化合物、或化合物 3-(3,4- 二氟苯基)吡咯烷、其任何立体异构体或其立体异构体的任何混合物、或其 N- 氧化物、或其药学可接受的盐,用于治疗、预防或减轻包括人的哺乳动物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多巴胺能功能的调节有响应。

作为皮层儿茶酚胺能神经传递调节剂的新型二取代的苯基 吡咯烷

技术领域

[0001] 本发明涉及新型二取代的苯基吡咯烷和这些化合物的用途,以及更具体地涉及 3-(二取代的芳基)-吡咯烷用于治疗中枢神经系统障碍的用途,所述这些化合物增加哺乳动物大脑的大脑皮层区中儿茶酚胺、多巴胺和去甲肾上腺素的细胞外水平。

背景技术

[0002] 大脑皮层包括几个主要的区域,所述区域参与诸如思考、感觉、记忆和制定计划之类的高级功能 (Principles of Neural science, 2nd Edition, Elsevier Science Publishing co., Inc. 1985, 671-687 页)。生物胺 (biogenic amines), 即多巴胺、去甲肾上腺素和 5-羟色胺, 对哺乳动物皮层功能是重要的。升高的多巴胺和去甲肾上腺素途径神经支配皮层。中枢神经系统的 5-羟色胺能神经元几乎映射大脑的所有区域, 包括大脑皮层 (Fundamental Neuroscience, Academic press 1999, 207-212 页)。这些途径活性中的原发性或继发性功能紊乱导致在这些脑区域中对多巴胺和去甲肾上腺素以及 5-羟色胺受体活性的异常调节, 随后导致呈现精神病和神经学症状。

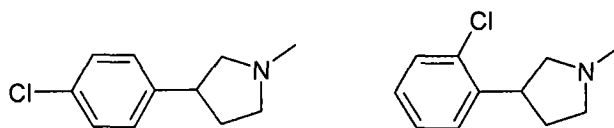
[0003] 皮层的生物胺调节皮层功能的几个方面, 所述皮层功能控制感情、焦虑、积极性、认知、注意力、唤醒和失眠 (Neuropsychopharmacology, 5th generation of Progress, Lippincott, Williams 和 Wilkins 2002, 第 34 章)。因此, 儿茶酚胺、多巴胺和去甲肾上腺素对额叶皮层区产生强烈影响, 额叶皮层区的完整性对所谓的执行认知功能是关键, 所述认知功能例如涉及注意力、计划行动和控制冲动 (the role of the catecholamines in these respects is reviewed in Arnsten and Li, 2005, Biol Psychiatry ;57; 1377-1384)。去甲肾上腺素在调节焦虑和害怕的回路中起重要作用, 因此认为去甲肾上腺素在焦虑障碍 (诸如, 惊恐障碍、泛化性焦虑障碍症 (GAD) 和特异恐怖症) 中被异常调节 (Sullivan 等人 1999, Biol Psychiatry ;46 :1205-121)。关于情绪和情感功能, 促进特别是去甲肾上腺素和 5-羟色胺神经传递的化合物在治疗抑郁症和焦虑中的有效性强烈地促成这个被广泛接受的概念, 即这些神经递质均参与情感功能的调节 (Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics, Tenth Edition, McGraw-Hill, 2001)。

[0004] 通常, 特异性影响生物胺, 更准确地一元胺 (去甲肾上腺素、多巴胺和 5-羟色胺) 传递的化合物, 被成功地用于减轻患者中情感、认知或注意症状, 所述患者患有例如抑郁症、焦虑和注意缺陷多动障碍 (ADHD)。

[0005] 此外, 已知皮层中的一元胺系统与精神分裂症的核心症状直接或间接相关。基于生物化学和遗传学发现以及表示精神分裂症中特定皮层区功能紊乱的神经心理学观察的综合, 提出该障碍皮由于各种病理病因会聚于层功能, 导致皮层微回路异常调节而出现, 其在临床上表现为精神分裂症的症状 (Harrison 和 Weinberger, 2005, Molecular Psychiatry ;10 :40-68)。该皮层微回路受数个神经递质调节, 包括谷氨酸酯、GABA 和多巴胺。

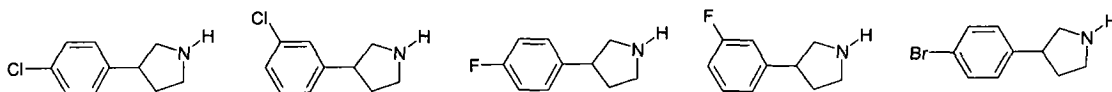
[0006] 之前已经报导了属于取代的 3- 苯基 - 吡咯烷类的化合物。在这些化合物中, 一些在 CNS 中没有活性, 一些展现 5- 羟色胺能或混合的 5- 羟色胺能 / 多巴胺能药理学特征, 而一些是对多巴胺受体具有高亲和力的完全或部分多巴胺受体激动剂或拮抗剂。

[0007]



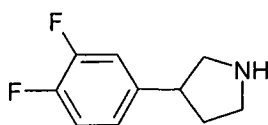
[0008] 在 W0 00/05225 (Preparation of biphenyl derivatives asserotonin antagonists) 中已经公开了上述化合物作为合成中间体, 以及 Haglid 等人公开了上述化合物作为烟碱类似物 (Acta Chemica Scandinavica, 1963, 17 (6), 1743-50)。

[0009]



[0010] 3-氯 - 苯基 - 3-吡咯烷 (上面) 作为合成中间体在 W0 2006/117669 (Preparation of hydroxyarylcarboxamide derivatives for treating cancer) 和 W0 2006/112685 (Preparation of triazoles and tetrazoles containing carbamoyl group as anticonvulsants) 中已经公开。4-氯 - 苯基 - 3-吡咯烷已经公开于 J. Med. Chem. (2002), 45 (17) 3721-3738 (Highly Potent Geminal Bisphosphonates). From Pamidronate Disodium (Aredia) to Zoledronic Acid (Zometa)), Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters (1999), 9 (10), 1379-1384 (N-Substituted 3-arylpyrrolidines: potent and selective ligands at the serotonin 1A receptor) 和 Journal of Medicinal Chemistry (1989), 32 (6) (Metabolism of 3-(p-chlorophenyl)pyrrolidine). Structural effects in conversion of a prototype γ -aminobutyric acid prodrug to lactam and γ -aminobutyric acid type metabolites)。3-氟 - 苯基 - 3-吡咯烷已经公开于 US 5,128,362 和 EP 325963 (Preparation of 1-aminomethyl-1,2,3,4-tetrahydronaphthalenes as adrenergic α 2 antagonists)。4-氟 - 苯基 - 3-吡咯烷已经公开于 W0 2006/117669 (Preparation of hydroxyarylcarboxamide derivatives for treating cancer), Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters (1999), 9 (10), 1379-1384 (N-Substituted 3-arylpyrrolidines: potent and selective ligands at the serotonin 1A receptor) 和 US 5,128,362 (Preparation of 1-aminomethyl-1,2,3,4-tetrahydronaphthalenes as adrenergic α 2 antagonists)。4-溴 - 苯基 - 3-吡咯烷已经公开于 W0 2006/117669 (Preparation of hydroxyarylcarboxamide derivatives for treating cancer), Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters (1999), 9 (10), 1379-1384 (N-Substituted 3-arylpyrrolidines: potent and selective ligands at the serotonin 1A receptor), US 5,128,362 (Preparation of 1-aminomethyl-1,2,3,4-tetrahydronaphthalenes as adrenergic α 2 antagonists) 和 W0 01/16136 (Preparation of tricyclic inhibitors of poly(ADP-ribose) polymerases)。

[0011]

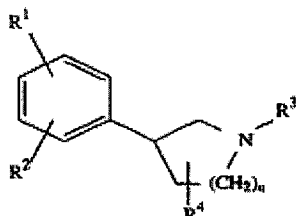


[0012] 上述化合物作为合成中间体在 WO 2005/028438 (Preparation of piperidine compounds as histamine H3 antagonists or inverse agonists) 中已经公开。

[0013] 已经公开了式 1 的化合物 (WO 92/18475) 具有多巴胺能稳定剂性能。

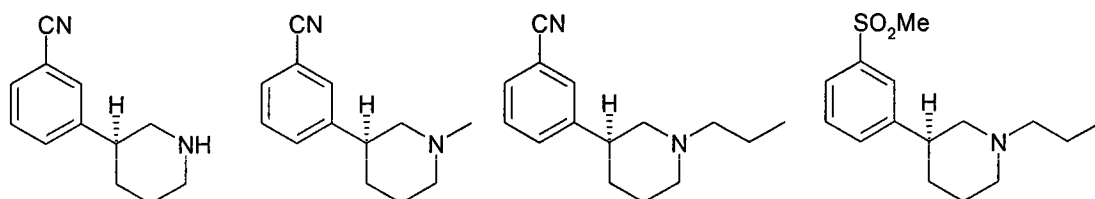
[0014] 式 1:

[0015]



[0016] 根据具有式 1 的化合物, Sonesson 等人 (J. Med. Chem. 1994, 37, 2735-2753) 已经公布了一系列具有优先的自身受体拮抗剂的苯基哌啶。作者发现这些化合物在 $100 \mu\text{mol/kg}$ 的浓度下提高纹状体中 DOPAC 的水平, 这是多巴胺拮抗剂性质的标志。示出来自该出版物的一些实例。

[0017]



[0018] 实例 26

实例 27

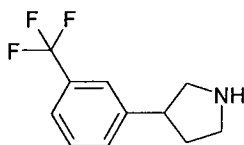
实例 10

实例 16

[0019] 来自 J. Med. Chem. 1994, 37, 2735-2753 的实例。

[0020] 此外, Sonesson 等人 (Bioorg. Med. Chem. Lett. 1997, 7, 241-246) 已经公开了在苯环的间位被吸电子基团取代的 3-苯基-吡咯烷表现优先的多巴胺自身受体拮抗剂性能。来自这个系列的一个实例显示为:

[0021]



[0022] 现有技术教导 J. Med. Chem. 1994, 37, 2735 或 Bioorg. Med. Chem. Lett. 1997, 7, 241-246 中的 3-苯基-哌啶和 3-苯基-吡咯烷对多巴胺的代谢具有特异有效和特征性作用, 测量为在纹状体中 DOPAC (3,4-二羟基苯乙酸) 组织含量的增加 (参见表 1)。对皮层下多巴胺代谢的影响不是本发明的目的。

[0023] 此外, 使用微透析技术显示来自 J. Med. Chem. 1994, 37, 2735-2753 的化合物发现有增加一元胺 (多巴胺、去甲肾上腺素和 5-羟色胺) 的细胞外水平, 在哺乳动物大脑的纹状体 and 大脑皮层区中具有相同的效果 (参见图 11-12)。换句话说, 本发明化合物在纹状体和大脑皮层区中的区域选择性性能在现有技术中不存在。

[0024] WO 01/46146 公开了具有多巴胺能稳定剂性能的化合物,其中一些表示在表 1 中。

[0025] 因此,在 WO 01/46146, WO 92/18475, J. Med. Chem. 1994, 37, 2735 或 Bioorg. Med. Chem. Lett. 1997, 7, 241-246 中没有关于如何获得优先增加额叶皮层的去甲肾上腺素和多巴胺神经传递的指导。

发明内容

[0026] 本发明的一个目的是提供用于治疗用途的新型化合物,更准确地,提供调节哺乳动物大脑(包括人脑)中多巴胺和去甲肾上腺素神经传递的化合物。本发明的另一个目的是提供在口服给药后具有治疗效果的化合物。另一个目的是提供具有更佳的药效性质(例如动力学行为、生物利用度、溶解度或功效)的化合物。

[0027] 本发明涉及本发明化合物对大脑皮层中一元胺的药理学效果的意想不到发现,和本发明化合物治疗某些 CNS 障碍的用途。通过大鼠的体内药理学测试,证实本发明化合物在额叶皮层中区域选择性地增加儿茶酚胺水平。由于儿茶酚胺对涉及认知、注意力和感情的皮层功能的特异性调节作用,本发明化合物可用于治疗特征在于在这些区域中功能紊乱的障碍。因此,所述化合物可用于治疗认知障碍、ADHD、抑郁症和焦虑。所述化合物还可以用来治疗精神分裂症,其特征表现为认知失败和精神错乱的大脑皮层的功能紊乱。

[0028] 发明详述

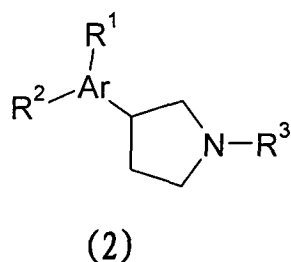
[0029] 在本发明中将使用下述缩写:

[0030] NA:去甲肾上腺素, NM:去甲变肾上腺素; DA:多巴胺, DOPAC:3,4-二羟基苯乙酸; 3-MT:3-甲氧酪胺; 5-HT:5-羟色胺(5-羟色胺)。

[0031] 本发明涉及新型 3-(二取代芳基)-吡咯烷,具体地涉及游离碱形式的 4-(邻,对-二取代苯基)-1-吡咯烷醇、4-(间,对-二取代苯基)-1-吡咯烷、4-(间,间-二取代苯基)-1-吡咯烷和 4-(邻,间-二取代苯基)-1-吡咯烷,或其药学可接受的盐,含有所述化合物的药物组合物和所述化合物的治疗用途。

[0032] 在其第一方面,本发明涉及式 2 的化合物、其任何立体异构体或其立体异构体的任何混合物、或其 N-氧化物、或其药学可接受的盐,

[0033]



[0034] 其中:

[0035] Ar 选自苯基、噻吩基、呋喃基、2-嘧啶基、噁唑基和噻唑基;

[0036] R¹ 选自 F 和 Cl;

[0037] R² 选自 F 和 Cl;且

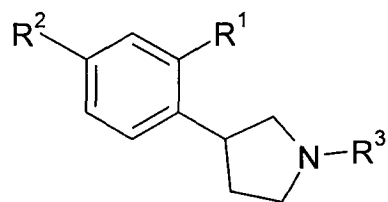
[0038] R³ 选自 H 和 Me,

[0039] 条件是,当 Ar 是苯基且 R¹ 和 R² 中的一个位于对位且 R¹ 和 R² 中的另一个位于间位时,那么当 R³ 是 H 时 R¹ 和 R² 不都是 F。

[0040] 在一个实施方案中, Ar 是 2- 噻吩基、2- 呋喃基、2- 噁唑基或 2- 噻唑基。

[0041] 合适地, Ar 为苯基。在进一步的实施方案中, 本发明的化合物为式 (3) :

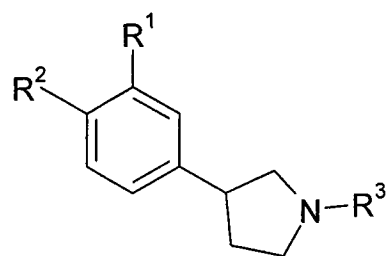
[0042]



(3) ,

[0043] 或式 (4) :

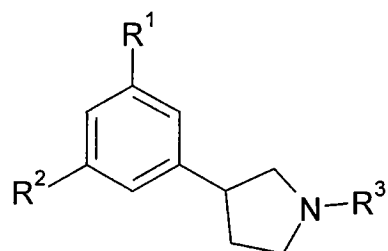
[0044]



(4) ,

[0045] 或式 (5) :

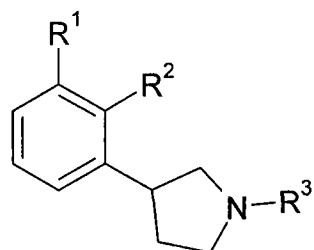
[0046]



(5) ,

[0047] 或式 (6) :

[0048]



(6) ,

[0049] 的化合物, 或其药学可接受的盐, 其中 R^1 , R^2 和 R^3 如上所述, 条件是在上述式 (4) 中, 当 R^3 是 H 时, R^1 和 R^2 不都是 F。

[0050] 在一个实施方案中, R^1 为 F。在进一步的实施方案中, 当 R^3 是 H 或 Me 时, R^2 是 F。在又一个实施方案中, R^3 是 H。

[0051] 在式 (3) 化合物的一个实施方案中, R^3 是 H。在进一步的实施方案中, R^1 是 F。在又一个实施方案中, R^2 是 F。在一个特定的实施方案中, R^1 是 F 且 R^2 是 F。

[0052] 在式 (4) 化合物的一个实施方案中, R^3 是 H。在进一步的实施方案中, R^3 是 Me。在又一个实施方案中, R^1 是 F。在进一步的实施方案中, R^1 是 Cl。在又一个实施方案中, R^2 是 F。在又一个实施方案中, R^2 是 Cl。在一个特定的实施方案中, R^1 是 F 且 R^2 是 F。在进一步的实施方案中, R^1 是 Cl 且 R^2 是 Cl。

[0053] 在式 (5) 化合物的一个实施方案中, R^3 是 H。在进一步的实施方案中, R^1 是 F。在又一个实施方案中, R^2 是 F。在一个特定的实施方案中, R^1 是 F 且 R^2 是 F。

[0054] 如通过微透析技术所测量的, 已经发现式 2-6 的化合物优先提高额叶皮层中去甲肾上腺素和多巴胺的细胞外水平, 但在纹状体中没有或基本上只有较小的影响。这些化合物的皮层去甲肾上腺素和多巴胺的空前增加描述于图 1-10。

[0055] 本发明的化合物为:

[0056] 3-(3,4-二氟苯基)吡咯烷;

[0057] 3-(3,4-二氟苯基)-1-甲基吡咯烷;

[0058] 3-(2,4-二氟苯基)吡咯烷;

[0059] 3-(3,5-二氟苯基)吡咯烷;

[0060] 3-(3,4-二氯苯基)吡咯烷;

[0061] 3-(3-氯-2-氟苯基)吡咯烷;

[0062] 3-(3-氯-2-氟苯基)-1-甲基吡咯烷;

[0063] 3-(2-氯-3-氟苯基)吡咯烷;

[0064] 3-(2-氯-3-氟苯基)-1-甲基吡咯烷;

[0065] 3-(2,3-二氯苯基)吡咯烷;

[0066] 3-(2,3-二氯苯基)-1-甲基吡咯烷;

[0067] 3-(2,3-二氟苯基)吡咯烷;

[0068] 3-(2,3-二氟苯基)-1-甲基吡咯烷;

[0069] 3-(4-氯-2-氟苯基)吡咯烷;

[0070] 3-(4-氯-2-氟苯基)-1-甲基吡咯烷;

[0071] 3-(2-氯-4-氟苯基)吡咯烷;

[0072] 3-(2-氯-4-氟苯基)-1-甲基吡咯烷;

[0073] 3-(2,4-二氯苯基)吡咯烷;

[0074] 3-(2,4-二氯苯基)-1-甲基吡咯烷;

[0075] 3-(2,4-二氟苯基)-1-甲基吡咯烷;

[0076] 3-(4-氯-3-氟苯基)吡咯烷;

[0077] 3-(4-氯-3-氟苯基)-1-甲基吡咯烷;

[0078] 3-(3-氯-4-氟苯基)吡咯烷;

[0079] 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-甲基吡咯烷;

[0080] 3-(3,4-二氯苯基)-1-甲基吡咯烷;

[0081] 3-(3-氯-5-氟苯基)吡咯烷；

[0082] 3-(3-氯-5-氟苯基)-1-甲基吡咯烷；

[0083] 3-(3,5-二氯苯基)吡咯烷；

[0084] 3-(3,5-二氯苯基)-1-甲基吡咯烷；和

[0085] 3-(3,5-二氟苯基)-1-甲基吡咯烷。

[0086] 认为如上所述的两个或多个实施方案的任何组合在本发明的范围内。

[0087] 药学可接受的盐

[0088] 可以以任何适合预期给药的形式提供本发明的化合物。适合的形式包括药学（即，生理学）可接受的盐，和本发明化合物的前药或前体药物形式。

[0089] 药学可接受的加成盐的实例包括，但不限于无毒的无机和有机酸加成盐，诸如盐酸盐、氢溴酸盐、硝酸盐、高氯酸盐、磷酸盐、硫酸盐、甲酸盐、醋酸盐、阿康酸盐、抗坏血酸盐、苯磺酸盐、苯甲酸盐、肉桂酸盐、柠檬酸盐、双羟萘酸盐、庚酸盐、延胡索酸盐、谷氨酸盐、乙醇酸盐、乳酸盐、马来酸盐、丙二酸盐、扁桃酸盐、甲磺酸盐、萘-2-磺酸盐、邻苯二甲酸盐、水杨酸盐、山梨酸盐、硬脂酸盐、琥珀酸盐、酒石酸盐、对甲苯磺酸盐等。所述盐可以通过本领域中熟知和描述的方法形成。

[0090] 可以认为不是药学可接受的其它酸，诸如草酸，可用于制备在获得本发明的化合物及其药学可接受的酸加成盐中用作中间体的盐。

[0091] 本发明化合物的药学可接受的阳离子盐的实例包括，但不限于含有阴离子基团的本发明化合物的钠、钾、钙、镁、锌、铝、锂、胆碱、赖氨酸鎓盐和铵盐等。所述阳离子盐可以通过本领域中熟知和描述的方法形成。

[0092] 在本发明的上下文中，含 N 化合物的“鎓盐”也被认为是药学可接受的盐。优选的“鎓盐”包括烷基鎓盐、环烷基鎓盐和环烷基烷基鎓盐。

[0093] 本发明化合物的前药或前体药物的实例包括本发明物质的合适前体药物的实例，包括在母体化合物的一个或多个反应基团或可衍生基团上进行修饰的化合物。特别感兴趣的是在羧基、羟基或氨基上进行修饰的化合物。合适衍生物的实例是酯或酰胺。

[0094] 本发明化合物前体药物的具体实例是下面提到的 N-氧化物和下述的 N-羟基-衍生物：

[0095] 3-(3,5-二氟苯基)吡咯烷-1-醇；

[0096] 3-(3-氯-2-氟苯基)吡咯烷-1-醇；

[0097] 3-(2-氯-3-氟苯基)吡咯烷-1-醇；

[0098] 3-(2,3-二氯苯基)吡咯烷-1-醇；

[0099] 3-(2,3-二氟苯基)吡咯烷-1-醇；

[0100] 3-(2-氯-4-氟苯基)吡咯烷-1-醇；

[0101] 3-(2,4-二氯苯基)吡咯烷-1-醇；

[0102] 3-(2,4-二氟苯基)吡咯烷-1-醇；

[0103] 3-(4-氯-2-氟苯基)吡咯烷-1-醇；

[0104] 3-(4-氯-3-氟苯基)吡咯烷-1-醇；

[0105] 3-(3-氯-4-氟苯基)吡咯烷-1-醇；

[0106] 3-(3,4-二氯苯基)吡咯烷-1-醇；

[0107] 3-(3,4-二氟苯基)吡咯烷-1-醇;

[0108] 3-(3-氯-5-氟苯基)吡咯烷-1-醇;和

[0109] 3-(3,5-二氯苯基)吡咯烷-1-醇。

[0110] 本发明化合物可以以可溶形式或不溶形式与药学可接受的溶剂(诸如水、乙醇等)一起提供。可溶形式还可包括水合形式,诸如一水合物、二水合物、半水合物、三水合物、四水合物等。通常,认为可溶形式与不溶形式就本发明目的而言是等效的。

[0111] 立体异构体

[0112] 本领域的技术人将理解本发明化合物可以以不同的立体异构体形式存在。

[0113] 本发明包括所有这些异构体和其任何混合物,包括外消旋混合物。

[0114] 通过已知方法和技术可以将外消旋形式拆分成旋光对映异构体。一种分离对映异构体化合物(包括对映中间体)的方法是:在所述化合物是手性酸的情况下-通过使用光学活性胺,并通过用酸处理来释放非对映立体异构体拆分的盐。将外消旋物拆分为旋光对映异构体的另一种方法是基于光学活性基质的色谱。因此,可以将本发明的外消旋化合物拆分成它们的旋光对映异构体,例如,通过D-或L-(酒石酸盐、扁桃酸盐或樟脑磺酸盐)盐的分级结晶。

[0115] 本发明的化合物还可以通过下述方式进行拆分:通过将本发明化合物与诸如衍生自(+)或(-)苯基丙氨酸,(+)或(-)苯基甘氨酸,(+)或(-)樟脑酸的具有光学活性的活化羧酸反应来形成非对映异构体酰胺,或通过将本发明化合物与光学活性的氯甲酸酯等反应来形成非对映异构体的氨基甲酸盐。

[0116] 其他用于拆分光学异构体的方法是本领域已知的。这些方法包括 Jaques J, Collet A, & Wilen S 在“Enantiomers, Racemates, and Resolutions”, John Wiley and Sons, New York (1981) 中描述的那些。

[0117] 光学活性化合物还可以由光学活性的原料制备。

[0118] N-氧化物

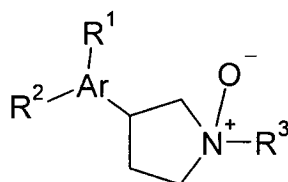
[0119] 在本发明上下文中,N-氧化物指叔胺的氧化衍生物,包括芳香N-杂环化合物、非芳香N-杂环化合物、三烷基胺和三链烯基胺的氮原子。例如,含有吡啶基的化合物的N-氧化物可以是1-氧基-吡啶-2,-3或-4-基衍生物。

[0120] 本发明化合物的N-氧化物可以通过下述方式制备:用常规的氧化剂(诸如过氧化氢)在酸(诸如乙酸)的存在下,在高温下氧化对应的含氮碱基,或通过与高酸(诸如过乙酸)在合适的溶剂(例如二氯甲烷、乙酸乙酯或乙酸甲酯)中反应,或在氯仿或二氯甲烷中与3-氯过苯甲酸反应。

[0121] 下述N-氧化物作为本发明化合物的前体药物;

[0122] 式(7)及其药学可接受的盐;

[0123]



(7)

[0124] 其中：

[0125] Ar 选自苯基、噻吩基、呋喃基、2- 嘧啶基、噁唑基和噻唑基；

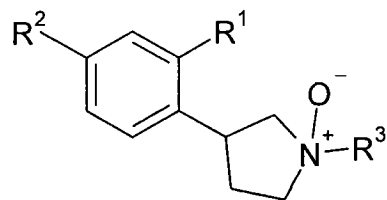
[0126] R^1 选自 F 和 Cl；

[0127] R^2 选自 F 和 Cl；

[0128] R^3 选自 H 和 Me。

[0129] 特别感兴趣的前药是具有式 (8)：

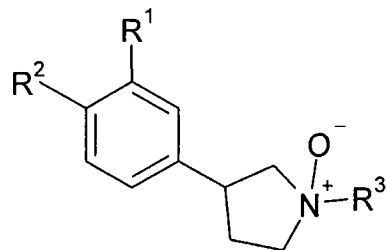
[0130]



(8),

[0131] 或式 (9)：

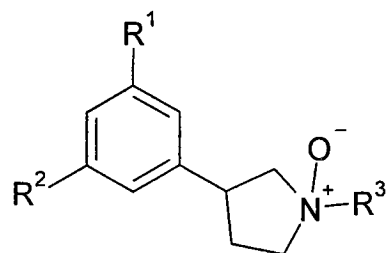
[0132]



(9),

[0133] 或式 (10)：

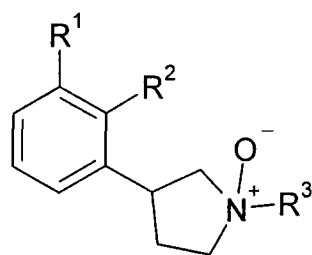
[0134]



(10),

[0135] 或式 (11)：

[0136]



(11);

[0137] R¹ 选自 F 和 Cl ;

[0138] R² 选自 F 和 Cl ;

[0139] R³ 选自 H 和 Me ;

[0140] 及其药学可接受的盐。

[0141] 根据本发明的 N-氧化物的实例是：

[0142] 3-(3-氯-2-氟苯基)-1-甲基吡咯烷 1-氧化物；

[0143] 3-(2,3-二氯苯基)-1-甲基吡咯烷 1-氧化物；

[0144] 3-(2,3-二氟苯基)-1-甲基吡咯烷 1-氧化物；

[0145] 3-(2-氯-3-氟苯基)-1-甲基吡咯烷 1-氧化物；

[0146] 3-(4-氯-2-氟苯基)-1-甲基吡咯烷 1-氧化物；

[0147] 3-(2,4-二氯苯基)-1-甲基吡咯烷 1-氧化物；

[0148] 3-(2,4-二氟苯基)-1-甲基吡咯烷 1-氧化物；

[0149] 3-(2-氯-4-氟苯基)-1-甲基吡咯烷 1-氧化物；

[0150] 3-(4-氯-3-氟苯基)-1-甲基吡咯烷 1-氧化物；

[0151] 3-(3,4-二氯苯基)-1-甲基吡咯烷 1-氧化物；

[0152] 3-(3-氯-4-氟苯基)-1-甲基吡咯烷 1-氧化物；

[0153] 3-(3,4-二氟苯基)-1-甲基吡咯烷 1-氧化物；

[0154] 3-(3-氯-5-氟苯基)-1-甲基吡咯烷 1-氧化物；

[0155] 3-(3,5-二氯苯基)-1-甲基吡咯烷 1-氧化物；和

[0156] 3-(3,5-二氟苯基)-1-甲基吡咯烷 1-氧化物。

[0157] 标记化合物

[0158] 本发明的化合物可以以其标记或未标记形式使用。在本发明的上下文中，所述标记化合物的一个或多个原子被具有不同于自然中通常发现原子量或质量数的原子量或质量数的原子替代。所述标记使得所述化合物容易定量检测。

[0159] 本发明的标记化合物可以在各种诊断方法中用作诊断工具、放射性示踪剂或追踪试剂，且可以用于体内受体成像。

[0160] 本发明的标记异构体优选含有至少一种放射性核素作为标记。发射正电子的放射性核素都是使用的备选。在本发明上下文中，所述放射性核素优选选自 ²H(氘)、³H(氚)、¹¹C、¹³C、¹⁴C、¹³¹I、¹²⁵I、¹²³I 和 ¹⁸F。

[0161] 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体层摄影 (PET)、单光子成像计算机断层显像 (SPECT)、核磁共振波谱学 (MRS)、核磁共振成像 (MRI)、和计算机化 X 射线轴向分层造影 (CAT)，或其组合。

[0162] 生物活性

[0163] 本发明的化合物具有去甲肾上腺素、多巴胺和一定程度的 5- 羟色胺 - 调节性能, 它们以及其药物组合物都用于治疗多种中枢神经系统障碍, 包括精神障碍。特别地, 所述化合物及其药物组合物用于治疗其中皮层单胺能系统因直接或间接原因功能紊乱的 CNS 障碍。

[0164] 本发明的化合物和组合物能用于治疗认知障碍, 包括神经退行性障碍 (例如, 痴呆和年龄相关的认知损害) 和发育性障碍, 诸如自闭症谱系障碍 (Autism spectrum disorders)、ADHD、脑瘫、抽动秽语综合征 (Gilles de la Tourette's syndrome)、以及作为精神分裂症的核心症状的一部分发生的认知障碍。

[0165] 本发明的化合物的组合物能用于治疗情感障碍, 包括抑郁症和双相情感障碍。它们还可用于治疗精神分裂症和精神分裂症样精神障碍。

[0166] 本发明的化合物和组合物可用于治疗焦虑障碍, 包括泛化性焦虑障碍 (GAD)、特异恐怖症和惊恐障碍 (PD)。它们还用于治疗睡眠障碍。

[0167] 已经显示本发明的化合物增加大脑片层中多巴胺和去甲肾上腺素的细胞外水平, 和在一些情况下还增加 5- 羟色胺的细胞外水平。

[0168] 然而, 本发明的化合物对纹状体中多巴胺的代谢没有影响, 对纹状体中的多巴胺代谢的影响是 WO 01/46146, WO 01/46145, WO 92/18475J. Med. Chem. 1994, 37, 2735 or Bioorg. Med. Chem. Lett. 1997 中所述的化合物的药理学作用的特征。因此本发明的化合物具有惊人的和不同的药效 (参见表 1)。

[0169] 表 1: 在全身施用测试化合物 (100 μ mol/kg 皮下注射) 后, 在大鼠纹状体中 DOPAC ((3,4- 二羟基苯乙酸) 水平增加。表示为相对对照值的 % - 增加。关于方法参见所附的说明。

[0170]

比较实施例 ¹	DOPAC % - 增加
参考文献 1 的实施例 10	+262 ²
参考文献 1 的实施例 16	+150 ²
参考文献 1 的实施例 26	+67 ²
参考文献 1 的实施例 27	+74 ²
参考文献 2 的实施例 9d	+63 ³
参考文献 2 的实施例 11d	+197 ³
W001/46146 的实施例 9	+94
W001/46146 的实施例 43	+94

比较实施例 ¹	DOPAC % - 增加
W001/46146 的实施例 44	+239
W001/46146 中要求保护的	+232
W001/46146 中要求保护的	+75
W001/46145 的实施例 6	+114

[0171]

实施例	DOPAC % - 增加
实施例 1	-45
实施例 2	-22
实施例 3	-19
实施例 4	-20
实施例 5	-37

[0172] ¹ 现有技术的比较实施例；参考文献 1：J. Med. Chem. 1994, 37, 2735；参考文献 2：Bioorg. Med. Chem. Lett. 1997, 7, 241-246。² 数据来自参考文献 1 中的表 2。³ 数据来自参考文献 2 中的表 2。来自该参考文献的数据是 DOPA 累积而不是 DOPAC。DOPAC 和 DOPA 均为实验动物的大脑中多巴胺浓度的间接变化的测量。DOPAC 和 DOPA 水平的增加显示该系统中多巴胺的合成和转换增加。DOPA 的累积测量了在大脑的纹状体区域中 3,4-二羟基苯丙氨酸浓度增加。DOPAC 测量了大脑的纹状体区域中 3,4-二羟基苯乙酸浓度增加。在 DOPA 和 DOPAC 之间存在强的关系。

[0173] 由此可见，在给药后，测试的已知的化合物使得纹状体 DOPAC 水平显著增加。相比，令人吃惊的是，本发明的化合物显示了降低纹状体 DOPAC 水平。另一方面，如由微透析技术评价的多巴胺和去甲肾上腺素细胞外水平所测量的，本发明化合物的关键特征是使得儿茶酚胺的皮层水平增加，而对皮层下儿茶酚胺没有或至多只有弱的影响（图 1-10）。

[0174] 关于本发明中使用的动物模型的描述

[0175] 从 20 世纪 60 年代起，在研究领域中已经很好地建立了 DOPAC 组织含量的测量方法。简言之，在斩首前 60 分钟，给雄性 Sprague-Dawley 大鼠施用测试化合物。迅速取出大脑并解剖。迅速冷冻纹状体并随后通过 HPLC 和电化学检测就 DOPAC 的含量进行定量分析。用于每个测试化合物 / 媒介物的动物数量是 4 只 / 组。

[0176] 微透析技术 (Ungerstedt, Herrera-Marschitz 等人 1982) 是一种已经很好建立的

用于测量神经递质细胞外水平的技术 (Ungerstedt1991)。所述微透析技术用于测量药物对一元胺传递素的影响。所附的图 (图 21 和 22) 显示一种已经确认的抗抑郁剂 (米氮平) 对纹状体和额叶皮层中一元胺的影响, 以及本发明所要求保护的化合物对纹状体和额叶皮层中一元胺的影响 (图 1-10, 实施例 1-5)。用于每个所测试的化合物的动物数量 (n) 显示于图的说明中。

[0177] 对皮层区中多巴胺和去甲肾上腺素的影响

[0178] 认知

[0179] 认知功能 (包括记忆、注意力和工作记忆) 的潜在皮层回路包括谷氨酸能和 GABA 能神经元的网, 其受升高的多巴胺能和去甲肾上腺素能突起物的神经支配 (Harrison 和 Weinberger 2005, Arnsten 和 Li2005)。通过 DA D1 受体起作用的多巴胺增强认知功能, 而皮层 DA 传递的机能减退产生特异性认知缺陷 (综述于 Goldman-Rakic, 2004)。同样地, 已经发现去甲肾上腺素增强认知功能, 推测依赖于在前额叶皮层中对突触后 α -2 受体的刺激 (Arnsten, 2004)。关于皮层 DA 和 NE 缺乏的影响的临床实例为在精神分裂症和 ADHD 中所见的认知障碍。在精神分裂症中, 皮层 DA 缺乏被认为是认知功能紊乱的潜在关键特征 (Perlman 等人, 2004, Goldman-Rakic, 2004)。认为所述皮层 DA 功能减退发生的一个作用机理是在 COMT 编码基因中已被详细描述的一个点突变, 其导致 COMT 活性增大, 并因此消除 DA 的速率增加, 接着发生的是, DA 水平的降低, 特别是在皮层中 (Harrison 和 Weinberger2005, Perlman 等人, 2004)。该 COMT 突变遗传上与精神分裂症相关以及与健康个体中的认知表现相关。除了 COMT 异常外, 提出了许多其他导致精神分裂症中功能上类似的皮层功能紊乱状态的致病通路, 表现为在精神分裂症患者中所见的认知功能的特征性异常 (Harrison 和 Weinberger, 2005)。例如, 认为许多易感基因优先影响 NMDA 受体介导的谷氨酸传递。由于对扩增的 DA D1 受体刺激的认知功能的有益影响, 皮层 DA 传递的加强能使精神分裂症以及其他病症中皮层活性正常化并增强认知功能 (Goldman-Rakic, 2004)。此外, 因为皮层微回路中的异常被认为是临床症状中的潜在核心特征, 所以通过促进 DA 传递来恢复微回路不仅能改善精神分裂症中的认知功能, 而且还降低精神病症状。因此, 皮层 DA 传递的正常化作为次生效应将导致皮层下 DA 传递的正常化, 从而缓和与皮层下多巴胺功能过强相关的症状 (Goldman-Rakic, 2004, Perlman 等人, 2004)。此外, 非典型安定药的共同特征 (假设与其他安定药化合物相比, 为其优越功效和较少副作用的基础) 是它们增加皮层多巴胺的能力 (Moghaddam 和 Bunney, 1990, Deutch 等人, 1991)。值得注意的是在本发明中所述获得认知提高和抑制精神病效果的原理依赖于区域选择性地增加皮层 DA 和 NE, 而不需要增加皮层下 (例如纹状体) 的 DA。总之, 增加皮层 DA 但不增加皮层下 DA 传递的本发明化合物在精神分裂症中将改善认知功能并降低精神病症状。

[0180] 显示 DA 和 NE 在认知功能中作用的其他临床实例是 ADHD 的临床特征, 包括用于减轻该障碍中症状的化合物的作用模式。ADHD 的关键特征是缺乏注意力, 缺乏长时间关注一个目标的能力, 冲动和过度兴奋 (Biederman 2005, Arnsten 和 Li 2005)。在神经心理学测试中, ADHD 患者在测试中表现很差, 特别是在评估前额皮层功能的测试中 (Arnsten 和 Li, 2005)。这些皮层功能的潜在皮层回路结构暗示 DA 和 NE 传递不足将导致在 ADHD 中发现的特异性神经心理学缺陷。关于 ADHD 病因学的研究均指向 DA 和 NE 的异常调节, 特别是在皮层区中。可利用的药学治疗主要是精神兴奋药, 包括右旋苯丙胺和哌甲酯, 其增加大部分脑

区域中的 DA 和 NE。在治疗 ADHD 中的一个新发展是化合物阿托西汀 (US 5,658,590),其区域选择性地增加皮层 DA 和 NE,减轻核心症状同时避免与皮层下 DA 传递增加相关的副作用,因此支持了对儿茶酚胺的皮层影响而不是皮层下影响对 ADHD 药物的临床功效是必要的 (Pliszka,2005)。

[0181] 总之,存在提高皮层 DA 和 NE 传递将改善 ADHD 症状(包括认知改善)的可靠证据。此外,皮层 DA 和 NE 在认知功能中的作用暗示皮层 DA 传递的提高还改善在认知障碍以及健康个体中的认知机能,所述认知障碍由精神分裂症或 ADHD 以外的原因引起。这得到了健康个体中 COMT 活性和认知表现之间的相关性的支持 (Perlman 等人,2004) 并得到了在啮齿动物、灵长类和人中涉及在健康状态以及在不同障碍中皮层 DA 和 NE 对认知功能的影响的多个研究的支持 (Arnstén,2004, Goldman-Rakic,2004)。结果,由于本发明化合物能产生区域选择性增加皮层 DA 和 NE 的能力,本发明化合物通常将用于治疗 ADHD 以及认知障碍的症状。

[0182] 抗焦虑和抗抑郁作用

[0183] 所有类型的临床有效的抗抑郁剂的一个共同特性是提高皮层中多巴胺和去甲肾上腺素的水平 (Tanda,Carboni 等人 1994;Millan,Lejeune 等人 2000)。例如,已经显示临床有效的抗抑郁剂米氮平(瑞美隆)显著增加皮层中细胞外的去甲肾上腺素和多巴胺(参见图 21 和 22,和 Devoto,Flore 等人,2004)。由于本发明中要求保护的化合物提高皮层中多巴胺和去甲肾上腺素水平,这支持了我们关于它们用作抗抑郁剂的主张(参见本发明的图 1-10,实施例 1-5)。此外,去甲肾上腺素与神经通路强相关,包括蓝斑、扁桃体和大脑皮层,控制恐惧和焦虑等,皮层去甲肾上腺素传递的调节调节焦虑状态 (Sullivan 等人 1999, Biol Psychiatry;46:1205-121)。因此,据报道改变皮层去甲肾上腺素能传递的化合物在治疗焦虑障碍中是有效的。更具体地,NE 调节性化合物,如米氮平(瑞美隆),其通过除了 NE 再摄取抑制外的机理显著增加皮层 NE 水平(图 22),和文拉法辛,其通过去甲肾上腺素再摄取的抑制增加皮层 NE,两者在临床研究中均具有抗焦虑性质 (Neuropsychopharmacology, 5th generation of Progress, Lippincott, Williams and Wilkins 2002, pp 967-980)。基于关于增强的皮层去甲肾上腺素传递对焦虑障碍的有益影响的证据,以及证实去甲肾上腺素在控制焦虑中的关键作用的神经生物学背景,得出的结论是显著增加皮层 NE 的本发明化合物将在治疗焦虑障碍中是有效的。

[0184] 附图的简要说明

[0185] 通过参考附图进一步说明本发明。

[0186] 根据本发明的实施例(图 1-10)

[0187] 图 1. 实施例 1, 50 μ mol/kg 皮下纹状体胺

[0188] 在 0 时间点注射实施例 1(皮下注射)。在图 1 中所述的值表示相对基线值的对照的百分比。在清醒和自由移动的大鼠中进行微透析。多巴胺 = DA;去甲肾上腺素 = NA;5-羟色胺 = 5-HT;误差棒 = SEM

[0189] 图 2. 实施例 1, 50 μ mol/kg 皮下 p. f. 皮层胺

[0190] 在 0 时间点注射实施例 1(皮下注射)。在图 2 中所述的值表示相对基线值的对照的百分比。在清醒和自由移动的大鼠中进行微透析。多巴胺 = DA;去甲肾上腺素 = NA;5-羟色胺 = 5-HT;误差棒 = SEM

[0191] 图 3. 实施例 2, 50 μ mol/kg 皮下纹状体胺

[0192] 在 0 时间点注射实施例 2(皮下注射)。在图 3 中所述的值表示相对基线值的对照的百分比。在清醒和自由移动的大鼠中进行微透析。多巴胺 = DA ; 去甲肾上腺素 = NA ; 5-羟色胺 = 5-HT ; 误差棒 = SEM

[0193] 图 4. 实施例 2, 50 μ mol/kg 皮下 p. f. 皮层胺

[0194] 在 0 时间点注射实施例 2(皮下注射)。在图 4 中所述的值表示相对基线值的对照的百分比。在清醒和自由移动的大鼠中进行微透析。多巴胺 = DA ; 去甲肾上腺素 = NA ; 5-羟色胺 = 5-HT ; 误差棒 = SEM

[0195] 图 5 : 实施例 3, 50 μ mol/kg 皮下纹状体胺

[0196] 在 0 时间点注射实施例 3(皮下注射)。在图 5 中所述的值表示相对基线值的对照的百分比。在清醒和自由移动的大鼠中进行微透析。多巴胺 = DA ; 去甲肾上腺素 = NA ; 5-羟色胺 = 5-HT ; 误差棒 = SEM

[0197] 图 6. 实施例 3, 50 μ mol/kg 皮下 p. f. 皮层胺

[0198] 在 0 时间点注射实施例 3(皮下注射)。在图 6 中所述的值表示相对基线值的对照的百分比。在清醒和自由移动的大鼠中进行微透析。多巴胺 = DA ; 去甲肾上腺素 = NA ; 5-羟色胺 = 5-HT ; 误差棒 = SEM

[0199] 图 7 : 实施例 4, 50 μ mol/kg 皮下纹状体胺

[0200] 在 0 时间点注射实施例 4(皮下注射)。在图 7 中所述的值表示相对基线值的对照的百分比。在清醒和自由移动的大鼠中进行微透析。多巴胺 = DA ; 去甲肾上腺素 = NA ; 5-羟色胺 = 5-HT ; 误差棒 = SEM

[0201] 图 8. 实施例 4, 50 μ mol/kg 皮下 p. f. 皮层胺

[0202] 在 0 时间点注射实施例 4(皮下注射)。在图 8 中所述的值表示相对基线值的对照的百分比。在清醒和自由移动的大鼠中进行微透析。多巴胺 = DA ; 去甲肾上腺素 = NA ; 5-羟色胺 = 5-HT ; 误差棒 = SEM

[0203] 图 9. 实施例 5, 50 μ mol/kg 皮下纹状体胺

[0204] 在 0 时间点注射实施例 5(皮下注射)。在图 9 中所述的值表示相对基线值的对照的百分比。在清醒和自由移动的大鼠中进行微透析。多巴胺 = DA ; 去甲肾上腺素 = NA ; 5-羟色胺 = 5-HT ; 误差棒 = SEM

[0205] 图 10. 实施例 5, 50 μ mol/kg 皮下 p. f. 皮层胺

[0206] 在 0 时间点注射实施例 3(皮下注射)。在图 10 中所述的值表示相对基线值的对照的百分比。在清醒和自由移动的大鼠中进行微透析。多巴胺 = DA ; 去甲肾上腺素 = NA ; 5-羟色胺 = 5-HT ; 误差棒 = SEM

[0207] 比较实施例 (图 11-22)

[0208] 图 11. (S)-(-)-3-[3-甲磺酰基]苯基]-1-丙基哌啶 (在 J. Med. Chem. 1994, 37, 2735 中的实施例 16) 50 μ mol/kg 皮下注射纹状体

[0209] 在 0 时间点注射 (S)-(-)-3-[3-甲磺酰基]苯基]-1-丙基哌啶 (皮下注射)。在图 11 中所述的值表示相对基线值的对照的百分比。在清醒和自由移动的大鼠中进行微透析。多巴胺 = DA ; 去甲肾上腺素 = NA ; 5-羟色胺 = 5-HT ; 误差棒 = SEM

[0210] 图 12. (S)-(-)-3-[3-甲磺酰基]苯基]-1-丙基哌啶 (在 J. Med. Chem. 1994, 37,

2735 中的实施例 16) 50 μ mol/kg 皮下 p. f. 皮层

[0211] 在 0 时间点注射 (S)-(-)-3-[3- 甲磺酰基) 苯基]-1- 丙基哌啶 (皮下注射)。在图 12 中所述的值表示相对基线值的对照的百分比。在清醒和自由移动的大鼠中进行微透析。多巴胺 = DA ; 去甲肾上腺素 = NA ; 5- 羟色胺 = 5-HT ; 误差棒 = SEM

[0212] 图 13. 4-(4- 氯 -3- 三氟甲基 - 苯基)-1- 丙基 - 哌啶 (WO 01/46146 中的实施例 9) 50 μ mol/kg 皮下注射纹状体腔

[0213] 在 0 时间点注射 4-(4- 氯 -3- 三氟甲基 - 苯基)-1- 丙基 - 哌啶 (皮下注射)。在图 13 中所述的值表示相对基线值的对照的百分比。在清醒和自由移动的大鼠中进行微透析。多巴胺 = DA ; 去甲肾上腺素 = NA ; 5- 羟色胺 = 5-HT ; 误差棒 = SEM

[0214] 图 14. 4-(4- 氯 -3- 三氟甲基 - 苯基)-1- 丙基 - 哌啶 (WO 01/46146 的实施例 9) 50 μ mol/kg 皮下 p. f. 皮层

[0215] 在 0 时间点注射 4-(4- 氯 -3- 三氟甲基 - 苯基)-1- 丙基 - 哌啶 (皮下注射)。在图 14 中所述的值表示相对基线值的对照的百分比。在清醒和自由移动的大鼠中进行微透析。多巴胺 = DA ; 去甲肾上腺素 = NA ; 5- 羟色胺 = 5-HT ; 误差棒 = SEM

[0216] 图 15. 4-(4- 氟 -3- 三氟甲基 - 苯基)-1- 乙基 - 哌啶 (WO 01/46146 中要求保护的) 50 μ mol/kg 皮下纹状体腔

[0217] 在 0 时间点注射 4-(4- 氟 -3- 三氟甲基 - 苯基)-1- 乙基 - 哌啶 (皮下注射)。在图 15 中所述的值表示相对基线值的对照的百分比。在清醒和自由移动的大鼠中进行微透析。多巴胺 = DA ; 去甲肾上腺素 = NA ; 5- 羟色胺 = 5-HT ; 误差棒 = SEM

[0218] 图 16. 4-(4- 氟 -3- 三氟甲基 - 苯基)-1- 乙基 - 哌啶 (WO 01/46146 中要求保护的) 50 μ mol/kg 皮下 p. f. 皮层

[0219] 在 0 时间点注射 4-(4- 氟 -3- 三氟甲基 - 苯基)-1- 乙基 - 哌啶 (皮下注射)。在图 16 中所述的值表示相对基线值的对照的百分比。在清醒和自由移动的大鼠中进行微透析。多巴胺 = DA ; 去甲肾上腺素 = NA ; 5- 羟色胺 = 5-HT ; 误差棒 = SEM

[0220] 图 17. 4-(3- 氟 -5- 三氟甲基 - 苯基)-1- 丙基 - 哌啶 (WO 01/46146 的实施例 44) 50 μ mol/kg 皮下纹状体腔

[0221] 在 0 时间点注射 4-(3- 氟 -5- 三氟甲基 - 苯基)-1- 丙基 - 哌啶 (皮下注射)。在图 17 中所述的值表示相对基线值的对照的百分比。在清醒和自由移动的大鼠中进行微透析。多巴胺 = DA ; 去甲肾上腺素 = NA ; 5- 羟色胺 = 5-HT ; 误差棒 = SEM

[0222] 图 18. 4-(3- 氟 -5- 三氟甲基 - 苯基)-1- 丙基 - 哌啶 (WO 01/46146 的实施例 44) 50 μ mol/kg 皮下 p. f. 皮层

[0223] 在 0 时间点注射 4-(3- 氟 -5- 三氟甲基 - 苯基)-1- 丙基 - 哌啶 (皮下注射)。在图 18 中所述的值表示相对基线值的对照的百分比。在清醒和自由移动的大鼠中进行微透析。多巴胺 = DA ; 去甲肾上腺素 = NA ; 5- 羟色胺 = 5-HT ; 误差棒 = SEM

[0224] 图 19. 4-(3- 氟 -5- 三氟甲基 - 苯基)-1- 乙基 - 哌啶 (WO 01/46146 中要求保护的) 50 μ mol/kg 皮下纹状体腔

[0225] 在 0 时间点注射 4-(3- 氟 -5- 三氟甲基 - 苯基)-1- 乙基 - 哌啶 (皮下注射)。在图 19 中所述的值表示相对基线值的对照的百分比。在清醒和自由移动的大鼠中进行微透析。多巴胺 = DA ; 去甲肾上腺素 = NA ; 5- 羟色胺 = 5-HT ; 误差棒 = SEM

[0226] 图 20. 4-(3- 氟 -5- 三氟甲基 - 苯基)-1- 乙基 - 哌啶 (WO 01/46146 中要求保护的) 50 $\mu\text{mol/kg}$ 皮下 p. f. 皮层

[0227] 在 0 时间点注射 4-(3- 氟 -5- 三氟甲基 - 苯基)-1- 乙基 - 哌啶 (皮下注射)。在图 20 中所述的值表示相对基线值的对照的百分比。在清醒和自由移动的大鼠中进行微透析。多巴胺 = DA ; 去甲肾上腺素 = NA ; 5- 羟色胺 = 5-HT ; 误差棒 = SEM

[0228] 图 21. 米氮平 (瑞美隆) 10mg/kg 皮下 p. f. 纹状体

[0229] 在 0 时间点注射瑞美隆 (皮下注射)。在图 21 中所述的值表示相对基线值的对照的百分比。在清醒和自由移动的大鼠中进行微透析。多巴胺 = DA ; 去甲肾上腺素 = NA ; 5- 羟色胺 = 5-HT ; 误差棒 = SEM

[0230] 图 22. 米氮平 (瑞美隆) 10mg/kg 皮下 p. f. 皮层

[0231] 在 0 时间点注射瑞美隆 (皮下注射)。在图 22 中所述的值表示相对基线值的对照的百分比。在清醒和自由移动的大鼠中进行微透析。多巴胺 = DA ; 去甲肾上腺素 = NA ; 5- 羟色胺 = 5-HT ; 误差棒 = SEM

[0232] 参考文献

[0233] Arnsten A.F.T. and Li B. (2005) Neurobiology of executive functions : Catecholamine influences on prefrontal cortical functions BIOL PSYCHIATRY 2005 ;57 :1377-1384

[0234] Biederman, J. Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder : A selective overview BIOL PSYCHIATRY 2005 ;57 :1215-1220.

[0235] Harrison, P. J. and Weinberger, D. R. (2005) Schizophrenia genes, gene expression and neuropathology. on the matter of their convergence. Molecular Psychiatry 10 :40-68.

[0236] Moghaddam, B. and Bunney, B. S. (1990) Acute effects of typical and atypical antipsychotic drugs on the release of dopamine from prefrontal cortex, nucleus accumbens, and striatum of the rat : an in vivo microdialysis study. J. Neurochem 54,5 :1755-1759.

[0237] Deutch AY, Moghaddam B, Innis RB, Krystal JH, Aghajanian GK, Bunney BS, Charney DS. (1991) Mechanisms of action of atypical antipsychotic drugs. Implications for novel therapeutic strategies for schizophrenia. Schizophr Res. Mar-Apr ;4(2) :121-56.

[0238] Pliszka, S. R. (2005) The neuropsychopharmacology of attention-deficit/hyperactivity disorder. Biol Psychiatry. 2005 Jun 1 ;57(11) :1385-90. Review.

[0239] Ungerstedt, U. (1991). " Microdialysis-principles and applications for studies in animals and man. " J. Int. Med. 230 :365-373.

[0240] Ungerstedt, U. , M. Herrera-Marschitz, U. Jungnelius, L. Stahle, U. Tossman and T. **Zetterström** (1982). Dopamine Synaptic Mechanisms Reflected in Studies Combining Behavioural Recordings and Brain Dialysis. Advances in Dopamine Research. M. Kohksa. Oxford, Pergamon Press. 37 :219-231.

[0241] Devoto, P. , G. Flore, L. Pira, G. Longu and G. L. Gessa (2004). " Mirtazapine-in

duced corelease of dopamine and norepinephrine from noradrenergic neurons in the medial prefrontal and occipital cortex. " Eur J Pharmacol 487(1-3) :105-11.

[0242] Millan, M. J., F. Lejeune and A. Gobert (2000). " Reciprocal autoreceptor and heteroreceptor control of serotonergic, dopaminergic and noradrenergic transmission in the frontal cortex: relevance to the actions of antidepressant agents. " J Psychopharmacol 14(2) :114-38.

[0243] Tanda, G., E. Carboni, R. Frau and G. Di Chiara (1994). " Increase of extracellular dopamine in the prefrontal cortex: a trait of drugs with antidepressant potential? " Psychopharmacology (Berl) 115(1-2) :285-8.

[0244] Goldman-Rakic, P. et al. (2004) Targeting the dopamine D1 receptor in schizophrenia: insights for cognitive dysfunction. Psychopharmacology 174 :3-16.

[0245] Arnsten, A. (2004) Adrenergic targets for the treatment of cognitive deficits in schizophrenia. Psychopharmacology 174 :25-31.

[0246] 制备方法

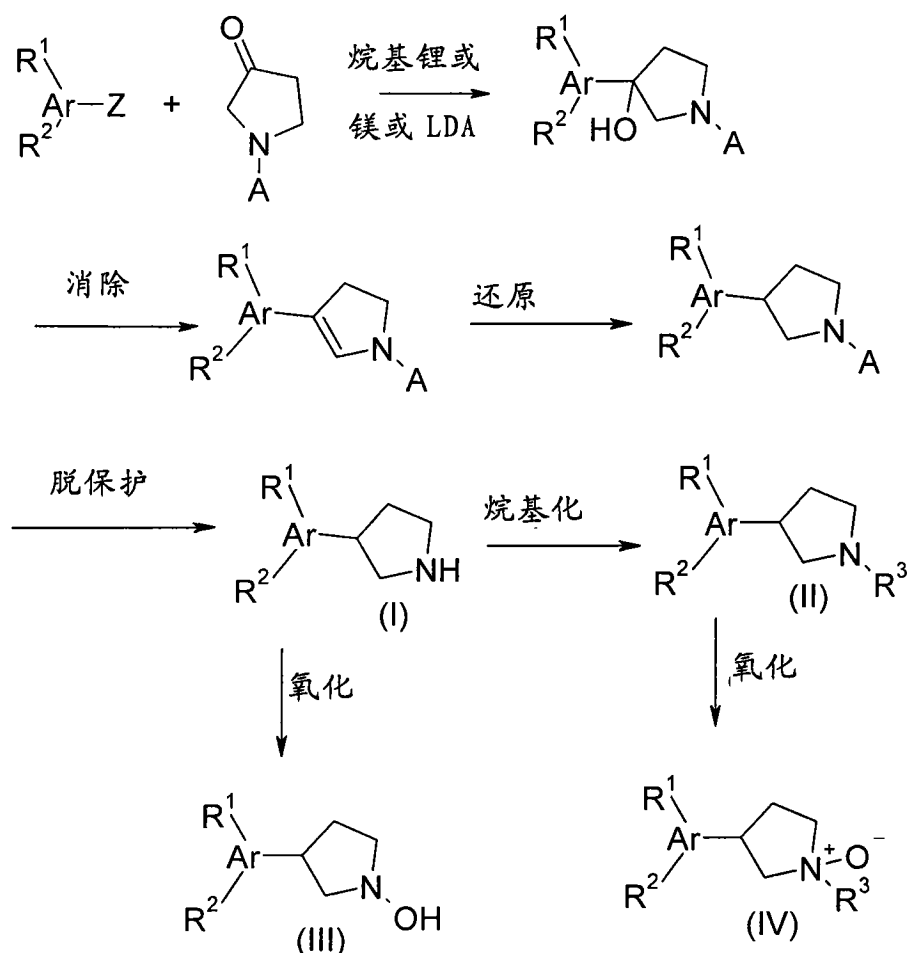
[0247] 可以如下面的方案 1 所述制备本发明的化合物。然而,本发明不限于这些方法。还可以如现有技术中关于结构上相关的化合物所描述的制备所述化合物。可以根据标准方法进行所述反应(例如, Comprehensive Organic Transformations :A Guide to Functional Group Preparations Richard C. Larock, 22 October, 1999 Wiley-VCH, ISBN :0471190314; 或 March ' s Advanced Organic Chemistry :Reactions, Mechanisms, and Structure, 第五版, Michael B. Smith, Jerry March, January 15, 2001 Wiley-Interscience, ISBN :0471585890) 或如操作实施例中所述进行。用于本申请中所描述的方法的原料是已知的或可以容易地通过常规方法由可商购的化学物品制备。

[0248] 本领域的技术人员将理解,为了在备选的方案中 - 和在一些情况下获得本发明化合物,更方便的方式 - 在上文所述的各个方法步骤可以以不同的顺序进行,和 / 或各个反应在整个路线中在不同的阶段进行(即,上文中与一个具体反应相关的那些反应的不同中间体可以进行化学转化)。

[0249] 在下述方案 1 中概述本发明化合物的合成。

[0250] 方案 1

[0251]



[0252] 在方案 1 中的取代基如下所示： Z 为离去基团， A 为烷基或保护基团， Ar 、 R^1 、 R^2 和 R^3 如上所定义。本发明中用作前药的 N-氧化物化合物可以通过标准 N-氧化方法从胺合成。（例如，Handbook of Reagents for Organic Synthesis—Oxidising and Reducing Agents, S. D. Burke, R. L. Danheiser (Eds.) ; John. Wiley & Sons, Chichester, 1999, ISBN 0-471-97926-0）。

[0253] 通过标准方法可以以任何纯度水平分离本发明的化合物，且纯化可以通过本领域技术人员已知的常规方法来实现，例如蒸馏、重结晶和色谱。

[0254] 药物组合物

[0255] 在另一方面，本发明提供新型药物组合物，其包括治疗有效量的本发明化合物。

[0256] 本发明涉及包含本发明化合物的药物组合物，其用于治疗 CNS 障碍中的用途。有机和无机酸均可以用来形成本发明化合物无毒的药学可接受的酸加成盐。合适的本发明化合物的酸加成盐包括与药学可接受的盐形成的那些，诸如如上所提到的。包含本发明化合物的药物组合物还可包括用于促进药物制剂生产或制剂给药的物质。这些物质是本领域技术人员熟知的，且例如可以是药学可接受的佐剂、载体和防腐剂。

[0257] 在临床实践中，根据本发明的化合物通常以药物制剂形式通过口服、直肠、鼻或注射给药，所述药学制剂包括为游离碱或药学可接受的无毒酸加成盐（诸如，盐酸盐、乙酸盐或氨基磺酸盐）的活性成分，与药学可接受的载体相关。所述载体可以为固体制剂、半固体制剂或液体制剂。通常，所述活性物质将组成制剂重量的 0.1 ~ 99%，更特别地为打算用于注射的制剂重量的 0.5 ~ 20% 和适合口服给药的制剂重量的 0.2 ~ 50%。

[0258] 为了制备用于口服施用的剂量单位形式的含有本发明化合物的药物制剂,所选的化合物可以与固体赋形剂(例如,乳糖、蔗糖、山梨糖醇、甘露醇、淀粉诸如马铃薯淀粉、玉米淀粉或支链淀粉,纤维素衍生物、粘结剂诸如明胶或聚乙烯吡咯烷,和润滑剂诸如硬脂酸镁、硬脂酸钙、聚乙二醇、蜡、石蜡等)混合,然后压制成片剂。如果需要包衣片剂,所述核(如上所述制备)可以用浓缩的糖溶液包衣,所述糖溶液可含有例如阿拉伯树胶、明胶、滑石、二氧化钛等。或者,所述片剂可以用本领域技术人员已知的聚合物包衣,所述聚合物溶于易挥发的有机溶剂或有机溶剂的混合物中。可以将染料加入到这些包衣中以易于区别含有不同活性物质或含有不同量活性化合物的片剂。

[0259] 为了制备软明胶胶囊,可以将所述活性物质与例如植物油或聚乙二醇混合。硬明胶胶囊可以含有活性物质的颗粒,使用所提到的用于片剂的赋形剂例如,乳糖、蔗糖、山梨糖醇、甘露醇、淀粉(例如,马铃薯淀粉、玉米淀粉或支链淀粉),纤维素衍生物或明胶。还可以将液体或半固体药物填充到硬明胶胶囊中。

[0260] 适合于口服给药的片剂和胶囊制剂的实例如下给出:

[0261]	片剂 I	mg/ 片
[0262]	化合物	100
[0263]	乳糖 Ph. Eur	182.75
[0264]	交联羧甲基纤维素钠	12.0
[0265]	玉米淀粉糊 (5% w/v 糊)	2.25
[0266]	硬脂酸镁	3.0
[0267]	片剂 II	mg/ 片
[0268]	化合物	50
[0269]	乳糖 Ph. Eur	223.75
[0270]	交联羧甲基纤维素钠	6.0
[0271]	玉米淀粉	15.0
[0272]	聚乙烯吡咯烷酮 (5% w/v 糊)	2.25
[0273]	硬脂酸镁	3.0
[0274]	片剂 III	mg/ 片
[0275]	化合物	1.0
[0276]	乳糖 Ph. Eur	93.25
[0277]	交联羧甲基纤维素钠	4.0
[0278]	玉米淀粉糊 (5% w/v 糊)	0.75
[0279]	硬脂酸镁	1.0
[0280]	胶囊	mg/ 胶囊
[0281]	化合物	10
[0282]	乳糖 Ph. Eur	488.5
[0283]	镁	1.5

[0284] 直肠施用的剂量单位可以是溶液或悬浮剂或可以制成包含活性物质与中性脂肪碱混合的栓剂形式,或者包括活性物质与植物油或石蜡油混合的明胶直肠胶囊。口服施用的液体制剂可以是糖浆或悬浮液的形式,例如含有约 0.2% 至约 20wt% 的本文所述活性物

质的溶液,余量为糖和乙醇、水、甘油和丙二醇的混合物。任选地,所述液体制剂可以含有着色剂、调味剂、糖精和作为增稠剂的羧甲基纤维素或本领域技术人员已知的其他赋形剂。

[0285] 通过注射用于肠胃外施用的溶液可制成活性物质的水溶性药学可接受的盐的水溶液,优选浓度为 0.5wt% 至约 10wt%。这些溶液还可以含有稳定剂和 / 或缓冲剂,且可以方便地以各种剂量单位安瓿提供。对待治疗患者的所述用途和给药对本领域的技术人员来说是显而易见的。

[0286] 对于鼻内给药或吸入给药,本发明的化合物可以以溶液、干粉或悬浮剂形式递送。给药可以经由由患者挤压或抽吸的泵喷雾容器或通过来自加压的容器或喷雾器的气溶胶喷雾呈递进行,使用合适的推进剂,例如,二氯二氟甲烷、三氯氟甲烷、二氧化碳或其他合适气体。还可以经由干粉吸入器以与载体物质(例如,糖类)结合的细分散粉末或微滴施用本发明化合物。所述吸入剂、泵喷雾或气溶胶喷雾可以单一剂量或多剂量。所述剂量可以通过递送标准量活性物质的阀来控制。

[0287] 还可以以受控释放制剂施用本发明的化合物。以所需速率释放所述化合物以在所需的一段时间内维持恒定的药学活性。所述剂量形式在预定的一段时间内给身体提供药物,因此在治疗范围内维持药物水平的时间比常规的非受控制剂长。所述化合物还可以制成其中活性化合物的释放被靶定的受控释放制剂。例如,所述化合物的释放可通过制剂的 pH 敏感性而被局限于消化系统的特定区域。所述制剂是本领域技术人员所熟知的。

[0288] 可在最新版的 Remington's Pharmaceutical Sciences (Maack Publishing Co., Easton, PA) 中找到关于配制和给药技术的进一步细节。

[0289] 根据所述障碍和待治疗的患者以及施用途径,可以以各种剂量施用所述组合物。所述剂量还取决于吸收能力与施用频率和途径的关系。可以每天施用所述剂量一次,两次或三次或三次以上。可以以 0.01mg-500mg/kg 体重 / 天的剂量给受试者施用本发明化合物,虽然根据待治疗的受试者的体重、性别和病症、待治疗的疾病状态和所选的具体给药途径进行变化是必须的。然而,为了治疗疾病,在人中最理想使用的是 0.1mg-10mg/kg 体重 / 天的范围内的剂量水平(单一剂量或分开剂量)。或者,所述剂量水平使得获得 0.1nM 至 10 μ M 化合物的血清浓度。

[0290] 在下面的实施例中进一步详细说明本发明,其无论以任何方式都不旨在限制本发明的范围。

[0291] 实施例 1:

[0292] 3-(3,4-二氯苯基)吡咯烷

[0293] 在 50psi 用氢处理 3-(3,4-二氯苯基)-2,5-二氢-1H-吡咯 (1.0g, 4.67mmol) 和氧化铂 (0.1g) 在甲醇 (20ml) 中的混合物 15h。将所述混合物通过硅藻土垫过滤,并且蒸发滤液。加入碳酸钠水溶液 (10%, 50ml) 用乙酸乙酯 (3x30ml) 萃取水相。干燥 (Na₂SO₄) 合并的有机相,过滤并蒸发。通过制备性 HPLC 然后在硅胶上通过快速色谱纯化得到标题化合物 (0.2g)。将该胺转化成盐酸盐并从甲醇 / 乙醚重结晶: M. p. 136-137°C. MS m/z (相对强度, 70eV) 217 (M⁺, 63), 215 (M⁺, bp), 172 (18), 151 (37), 115 (60)。

[0294] 实施例 2:

[0295] 3-(2,4-二氟苯基)吡咯烷

[0296] 将 1-苄基-3-(2,4-二氟苯基)-3-氟吡咯烷 (0.80g, 2.75mmol)、碳载钯 (0.08g)

和甲酸铵 (ammonium formiate) (1.73g, 27.5mmol) 于甲醇 (20ml) 的混合物回流 20 分钟。将所述混合物通过硅藻土垫过滤, 并且蒸发滤液。加入碳酸钠水溶液 (10%, 50ml) 且水相用乙酸乙酯 (2x50ml) 萃取。干燥有机相并蒸发得到标题化合物 (0.37g)。将该胺转化成草酸盐并从甲醇 / 乙醚重结晶 :M. p. 116-116°C . MS m/z (相对强度, 70eV) 183 (M+, bp), 153 (35), 140 (22), 133 (21), 127 (48)。

[0297] 实施例 3 :

[0298] 3-(3,5- 二氟苯基) 吡咯烷

[0299] 根据实施例 2 制备 :1- 苄基 -3-(3,5- 二氟苯基) -2,5- 二氢 -1H- 吡咯 (0.71g, 2.62mmol), 甲酸铵 (1.65g, 26.2mmol), 碳载钯 (0.07g), 甲醇 (50ml)。过滤并蒸发甲醇后, 加入碳酸钠水溶液 (10%, 50ml) 且水相用乙酸乙酯 (2x50ml) 萃取。蒸发合并的有机相, 加入盐酸水溶液 (5%, 40ml), 水相用两份乙醚洗涤然后通过加入碳酸钠水溶液碱化。加入乙酸乙酯并分离有机相, 干燥 (MgSO₄) 并蒸发。将该胺转化成草酸盐且从乙醇 / 乙醚重结晶 :M. p. 199-200°C . MS m/z (相对强度, 70eV) 183 (M+, bp), 153 (44), 151 (24), 133 (23), 127 (43)。

[0300] 实施例 4 :

[0301] 3-(3,4- 二氟苯基) -1- 甲基吡咯烷

[0302] 3-(3,4- 二氟苯基) 吡咯烷 (0.31g, 1.69mmol) 在甲酸 (4.9ml) 和甲醛 (40% 溶液, 4.4ml) 中的混合物在 100°C 加热 1h。加入水 (50ml) 且通过加入氢氧化钠水溶液 (5M, 20ml) 碱化该溶液。水相用乙酸乙酯 (2x50ml) 萃取, 干燥 (MgSO₄) 合并的有机相并在减压下蒸发得到粗产物 (0.33g)。通过快速色谱法纯化 (乙酸乙酯 / 甲醇 1 : 1), 标题化合物的产量 0.19g (57%)。将该胺转化为富马酸盐并从乙醇 / 二异丙基醚重结晶 :M. p. 140-142°C . MS m/z (相对强度, 70eV) 197 (M+, 71), 196 (23), 153 (13), 127 (19), 57 (bp)。

[0303] 实施例 5 :

[0304] 3-(3,4- 二氟苯基) 吡咯烷

[0305] 用氮气吹扫 1- 苄基 -3-(3,4- 二氟苯基) -2,5- 二氢 -1H- 吡咯 (1.96g, 7.23mmol) 和甲酸铵 (4.55g, 72.3mmol) 在甲醇 (20ml) 中的混合物, 之后加入碳载钯 (0.2g)。混合物回流 2h, 冷却到环境温度并通过硅藻土垫过滤。蒸发滤液, 粗产物用制备性 HPLC 纯化得到标题化合物 (0.3g)。将该胺转化成盐酸盐并从乙醇 / 乙醚重结晶 :M. p. 139-140°C . MS m/z (相对强度, 70eV) 183 (M+, bp), 153 (38), 151 (22), 133 (24), 127 (45)。

[0306] 下述制备物用于上述实施例的合成。

[0307] 制备 1 :

[0308] 1- 苄基 -3-(3,5- 二氟苯基) 吡咯烷 -3- 醇

[0309] 在氮气下在 -78°C, 向 1- 溴 -3,5- 二氟苯 (2.5g, 12.8mmol) 的无水乙醚 (30ml) 溶液中逐滴加入己基锂 (2.3M 于己烷中, 5.6ml, 12.8mmol)。搅拌混合物 1 分钟, 之后逐滴加入 1- 苄基吡咯烷 -3- 酮 (1.5g, 8.6mmol) 的无水乙醚 (20ml) 溶液。使所得的混合物回到环境温度, 加入水 (20ml) 且混合物用乙酸乙酯 (3x50ml) 萃取。用盐水洗涤合并的有机相, 干燥 (MgSO₄), 过滤并蒸发。通过快速柱色谱法纯化 (乙酸乙酯 / 异辛烷, 1 : 1) 得到标题化合物 (2.07g)。MS m/z (相对强度, 70eV) 289 (M+, 7), 198 (60), 134 (34), 133 (56), 132 (43), 91 (bp)。

[0310] 制备 2:

[0311] 1-苄基-3-(3,5-二氟苯基)-2,5-二氢-1H-吡咯

[0312] 将 1-苄基-3-(3,5-二氟苯基)吡咯烷-3-醇 (1.6g, 5.5mmol) 和多磷酸 (2g) 的混合物在 85℃ 加热 1.5h。使混合物冷却到环境温度, 加入水 (50ml), 且混合物用氢氧化钠水溶液 (5M) 碱化。加入二氯甲烷且干燥 (MgSO₄) 并且蒸发有机相。通过硅胶上的柱色谱法纯化得到标题化合物 (0.71g)。MS m/z (相对强度, 70eV) 271 (M⁺, bp), 270 (56), 369 (93), 180 (26), 91 (93)。

[0313] 制备 3:

[0314] 1-苄基-3-(3,4-二氟苯基)吡咯烷-3-醇

[0315] 在氮气下在 -78℃, 向 1-溴-3,4-二氟苯 (3.0g, 15.5mmol) 的无水乙醚 (25ml) 溶液逐滴加入正丁基锂 (2.5M 于己烷中, 6.25ml, 15.5mmol)。搅拌混合物 1h, 之后逐滴加入 1-苄基吡咯烷-3-酮 (2.7g, 15.5mmol) 的无水乙醚 (25ml) 溶液。使所得混合物回到环境温度, 搅拌 0.5h, 加入水 (20ml) 且混合物用乙酸乙酯 (2x50ml) 萃取。干燥 (Na₂SO₄) 合并的有机相, 过滤并蒸发。通过快速柱色谱法在硅胶 (乙酸乙酯 / 异辛烷, 1 : 1) 上纯化得到标题化合物 (2.7g)。MS m/z (相对强度, 70eV) 289 (M⁺, 9), 198 (bp), 134 (23), 133 (35), 132 (30), 91 (63)。

[0316] 制备 4:

[0317] 1-苄基-3-(3,4-二氟苯基)-2,5 和 2,3-二氢-1H-吡咯

[0318] 将 1-苄基-3-(3,4-二氟苯基)吡咯烷-3-醇 (1.6g, 5.5mmol) 和三氟乙酸 (20ml) 在 60℃ 加热 14h 并在 90℃ 加热 4h。蒸发该三氟乙酸, 加入碳酸钠水溶液 (10%, 50ml) 且水相用乙酸乙酯 (50ml) 萃取。加入水 (50ml) 且该溶液用氢氧化钠水溶液 (5M) 碱化。蒸发合并的有机相, 加入盐酸水溶液 (5%, 40ml), 用两份乙醚洗涤水相然后通过加入碳酸钠水溶液碱化。加入乙酸乙酯且分离有机相, 干燥 (MgSO₄) 并蒸发得到标题化合物。(1.96g) MS m/z (相对强度, 70eV) 271 (M⁺, 51), 270 (31), 269 (31), 180 (35), 91 (bp)。

[0319] 制备 5:

[0320] 1-苄基-3-(2,4-二氟苯基)吡咯烷-3-醇

[0321] 根据制备 1 制备: 1-溴-2,4-二氟苯 (7.49g, 38.5mmol), 无水乙醚 (60ml), 己基锂 (2.3M 于己烷中, 16.8ml, 38.5mmol) 和 1-苄基吡咯烷-3-酮 (4.5g, 25.7mmol)。产量: 5.7g。MS m/z (相对强度, 70eV) 289 (M⁺, 5), 198 (66), 133 (52), 132 (42), 91 (bp)。

[0322] 制备 6:

[0323] 1-苄基-3-(2,4-二氟苯基)-3-氟吡咯烷

[0324] 向冷却的 (0℃) 1-苄基-3-(2,4-二氟苯基)吡咯烷-3-醇 (1.9g, 6.57mmol) 的二氯甲烷 (50ml) 溶液中逐滴加入二乙基氨基三氟化硫 (0.86ml, 6.57mmol) 的二氯甲烷 (25ml) 溶液。搅拌混合物 0.5h, 之后加入碳酸钠水溶液 (50ml) 且分离各相。水相用二氯甲烷 (50ml) 萃取并且将合并的有机相干燥 (MgSO₄) 且蒸发。通过在硅胶上的快速柱色谱法纯化得到标题化合物 (0.8g)。MS m/z (相对强度, 70eV) 291 (M⁺, 59), 271 (35), 133 (64), 132 (49), 91 (bp)。

[0325] 制备 7:

[0326] 叔丁基 3-(3,4-二氯苯基)-3-羟基吡咯烷-1-甲酸酯

[0327] 在氮气下,向 4-溴-1,2-二氯苯(2.0g,8.85mmol)的无水四氢呋喃(35ml)溶液加入镁屑(0.21g,8.85mmol)。混合物回流 1h,冷却到环境温度并逐滴加入 1-N-boc-3-吡咯烷酮(1.63g,8.85mmol)的无水四氢呋喃(10ml)溶液。将得到混合物回流 3h,之后加入饱和氯化铵水溶液(40ml)并且混合物用乙酸乙酯(3x50ml)萃取。干燥(MgSO₄)合并的有机相,过滤并蒸发。通过在硅胶上的快速色谱法纯化(异辛烷/乙酸乙酯 1:1)得到标题化合物(1g)。MS m/z(相对强度,70eV) 332(M⁺,1),275(41),232(37),231(28),230(52),57(bp)。

[0328] 制备 8:

[0329] 3-(3,4-二氯苯基)-2,5-二氢-1H-吡咯

[0330] 将叔丁基 3-(3,4-二氯苯基)-3-羟基吡咯烷-1-甲酸酯(6.15g,18.5mmol)和三氟乙酸(20ml)在 70℃加热 14h。混合物冷却到 0℃并加入氢氧化钠水溶液(5N)直到 pH 达到 10。水相用乙酸乙酯(2x50ml)萃取干燥(Na₂SO₄)并蒸发。通过快速柱色谱法纯化(甲醇)得到标题化合物(1.g)。MS m/z(相对强度,70eV) 215(45),214(M⁺,72),213(76),212(bp),177(68)。

[0331] 采用下述测试来评价本发明的化合物。

[0332] 体内测试:神经化学

[0333] 在整个实验中使用重 220-320g 的雄性 Sprague-Dawley 大鼠。在给予所述测试物质后 60 分钟,将所述大鼠斩首。在斩首后直接从颅骨取出大脑并置于装满冰的有盖玻璃碗上。用两个薄的成一定角度的镊子切开大脑边缘系统(含有伏隔核(nucleus accumbens)-核和壳,大部分的嗅结节和腹侧苍白球(ventral pallidum))并直接放在干冰(二氧化碳 -78℃)上的金属薄片上。然后对纹状体和皮层解剖并同样放在干冰上。从斩首直到最后一个组织解剖经历的时间在 4-6 分钟间变化。采用与计算机连接的 Sartorius BP3105 对所述组织进行称重并用贴上标签的锡纸包装,然后贮藏于 -80℃的冷冻室中。要非常小心以确保组织冷冻直到神经化学分析的时间。随后就一元胺及其代谢物的含量对每一个脑部分进行分析。

[0334] 通过 HPLC 分离和电化学检测对脑组织匀浆中的一元胺传递物质(NE(去甲肾上腺素)、DA(多巴胺)、5-HT(5-羟色胺))以及其胺(NM(去甲变肾上腺素)、3-MT(3-甲氧酪胺))和酸(DOPAC(3,4-二羟基苯乙酸)、5-HIAA(5-羟基-吲哚乙酸)、HVA(高香草酸))代谢物进行定量。

[0335] 所述分析方法基于专用于胺或酸的两种色谱分离法。两种色谱系统共享一个共同的带有 10-通孔阀的自动注射器和用于在两个系统中同时注射的两个样品环。两个系统都装有反相柱(Luna C18(2),dp 3 μm,50*2mm i.d.,Phenomenex),和在玻碳电极的两个电压下实现电化学检测(MF-1000, Bioanalytical Systems, Inc.)。柱流出物经由 T 形连接流到检测池或废液口。这通过两个电磁线圈阀实现,其阻断废液或检测器出口。通过防止色谱前液到达检测器,获得更好的检测条件。用于酸系统的水性流动相(0.4ml/min)含有柠檬酸 14mM、柠檬酸钠 10mM、MeOH 15%(v/v)和 EDTA 0.1mM。相对 Ag/AgCl 参比电极的检测电位为 0.45 和 0.60V。用于胺系统的离子对水性流动相(0.5ml/min)含有柠檬酸 5mM、柠檬酸钠 10mM、MeOH 9%(v/v)、MeCN 10.5%(v/v)、癸烷磺酸 0.45mM 和 EDTA 0.1mM。相对 Ag/AgCl 参比电极的检测电位为 0.45 和 0.65V。

[0336] 体内测试:微透析

[0337] 在整个实验中使用重 220-320g 的雄性 Sprague-Dawley 大鼠。在实验之前,将动物成群豢养,每一个笼子中 5 只,自由获取水和食物。动物到来后,在实验中手术和使用前将其豢养至少 5 天。对于微透析,每一只大鼠只用一次。

[0338] 我们使用 I- 形探针 (Santiago 和 Westerink 1990) 的改良形式 (Waters, Lofberg 等人 1994)。我们使用的透析膜为 AN69 聚丙烯腈 / 甲磺酸钠 (sodium methallyl sulfonate) 的共聚物 (HOSPAL ;o. d. /i. d. 310/220 μ m ;Gambro, Lund, Sweden)。在背侧纹状体中,我们使用具有 3mm 暴露长度的透析膜的探针而在前额叶皮层中对应长度为 2.5mm。当将大鼠放置在 Kopf 立体定位仪上时,在异氟醚吸入麻醉下对大鼠进行手术。根据 (Paxinos and Watson 1986), 计算相对前囟的坐标 ;背侧纹状体 AP+1, ML $\pm$ 2.6, DV-6.2 ;Pf 皮层 (额叶前部的皮层), AP+3.2, 8° ML $\pm$ 1.2, DV-4.0。在立体定位指导下将透析探针定位在钻孔中并用 phosphatine 牙科粘固粉粘牢。

[0339] 在透析实验前,将大鼠单独豢养在笼中 40 个小时,使它们从手术中恢复并在下述实验期间使药物与麻醉剂相互作用的风险最小。在这段时间中,大鼠可自由获取食物和水。在实验当天,大鼠经由转环与微灌注泵相连并被置于笼中,在笼中它们可以在其限制内自由移动。灌注介质是含有下述物质 (mmol/l) 的林格氏溶液 :NaCl ;140, CaCl₂ ;1.2, KCl ;3.0, MgCl₂ ;1.0 和抗坏血酸 ;0.04, 根据 (Moghaddam 和 Bunney 1989)。设置泵的灌注速度为 2 μ l/min 和每 20 分钟收集 40 μ l 样品。

[0340] 通过 HPLC 分离和电化学检测对脑组织匀浆中的一元胺类传递物质 (NE (去甲肾上腺素)、DA (多巴胺)、5-HT (5-羟色胺)) 以及其胺 (NM (去甲变肾上腺素), 3-MT (3-甲氧基-酪胺)) 和酸 (DOPAC (3,4-二羟基苯乙酸)、5-HI AA (5-羟吲哚乙酸)、HVA (高香草酸)) 代谢物进行定量。

[0341] 通过 HPLC 分离和电化学检测对微透析样品中的一元胺类传递物质 (NA、DA、5-HT) 以及其胺 (NM、3-MT) 和酸 (DOPAC、5-HIAA、HVA) 代谢物进行定量。

[0342] 所述分析方法基于专用于胺或酸的两种色谱分离法。两种色谱系统共享一个共同的带有 10- 通孔阀的自动注射器和用于在两个系统中同时注射的两个样品环 (用于酸的为 5 μ l, 用于碱的为 20 μ l)。通过反相色谱分离酸而在柱交换装置中通过反相分离然后反相离子对然后来分离碱。

[0343] 使用三种不同长度的分离柱 (Luna C18(2), dp 3 μ m, 2mm i. d., Phenomenex)。在玻碳电极上实现电化学检测 (MF-1000, Bioanalytical Systems, Inc.)。

[0344] 用于酸系统的水性流动相 (0.6ml/min) 含有柠檬酸 40mM、磷酸氢二钾 10mM、MeOH 8% (v/v) 和 EDTA 0.1mM。柱长度为 30mm。相对 Ag/AgCl 参比电极的检测电位为 0.70V。

[0345] 用于胺系统的离子对水性流动相 (0.4ml/min) 含有柠檬酸 5mM、柠檬酸钠 10mM、MeCN 10% (v/v)。THF 4% (v/v)、十二烷基硫酸 0.05mM 和 EDTA 0.1mM。柱长度为 50mm。相对 Ag/AgCl 参比电极的检测电位为 0.45 和 0.65V。

[0346] 用于联合的反相分离的水性流动相 (0.4ml/min) 与离子对流动相一致,但是除去十二烷基硫酸。柱长度为 20mm。为了最优化,随时间可以进行分析条件的微小改变。

[0347] 实验后,将大鼠与灌注泵分开并斩首。将其大脑快速取出并固定在 Accustain 溶液中 (Sigma, Sweden) 用于后续的探针定位观察。动物伦理委员会 (**Göteborg**, Sweden)

批准了在这些实验中采用的程序。

[0348] 参考文献 1 的比较实施例 16 使用了较早的分析程序。在该程序中,分离胺而无需进行柱转换且离子对条件被略微不同地优化。关于参考文献 1 的比较实施例 16,通过注射克他命和甲苯噻嗪来诱导麻醉,并将大脑固定在 Neo-fix 溶液中 (Kebolab, Sweden) 用于后续的探针定位观察。

[0349] 参考文献

[0350] Moghaddam, B. and B. S. Bunney (1989). " Ionic Composition of Microdialysis Perfusing Solution Alters the Pharmacological Responsiveness and Basal Outflow of Striatal Dopamine. " J. Neurochem. 53 :652-654.

[0351] Paxinos, G. and C. Watson (1986). The Rat Brain in Stereotaxic Coordinates. New York, Academic Press.

[0352] Santiago, M. and B. H. C. Westerink (1990). " Characterization of the in vivo release of dopamine as recorded by different types of intracerebral microdialysis probes. " Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol. 342 :407-414.

[0353] Waters, N., L. Lofberg, S. Haadsma-Svensson, K. Svensson, C. Sonesson and A. Carlsson (1994). " Differential effects of dopamine D2 and D3 receptor antagonists in regard to dopamine release, in vivo receptor displacement and behaviour. " J Neural Transm Gen Sect 98(1) :39-55.

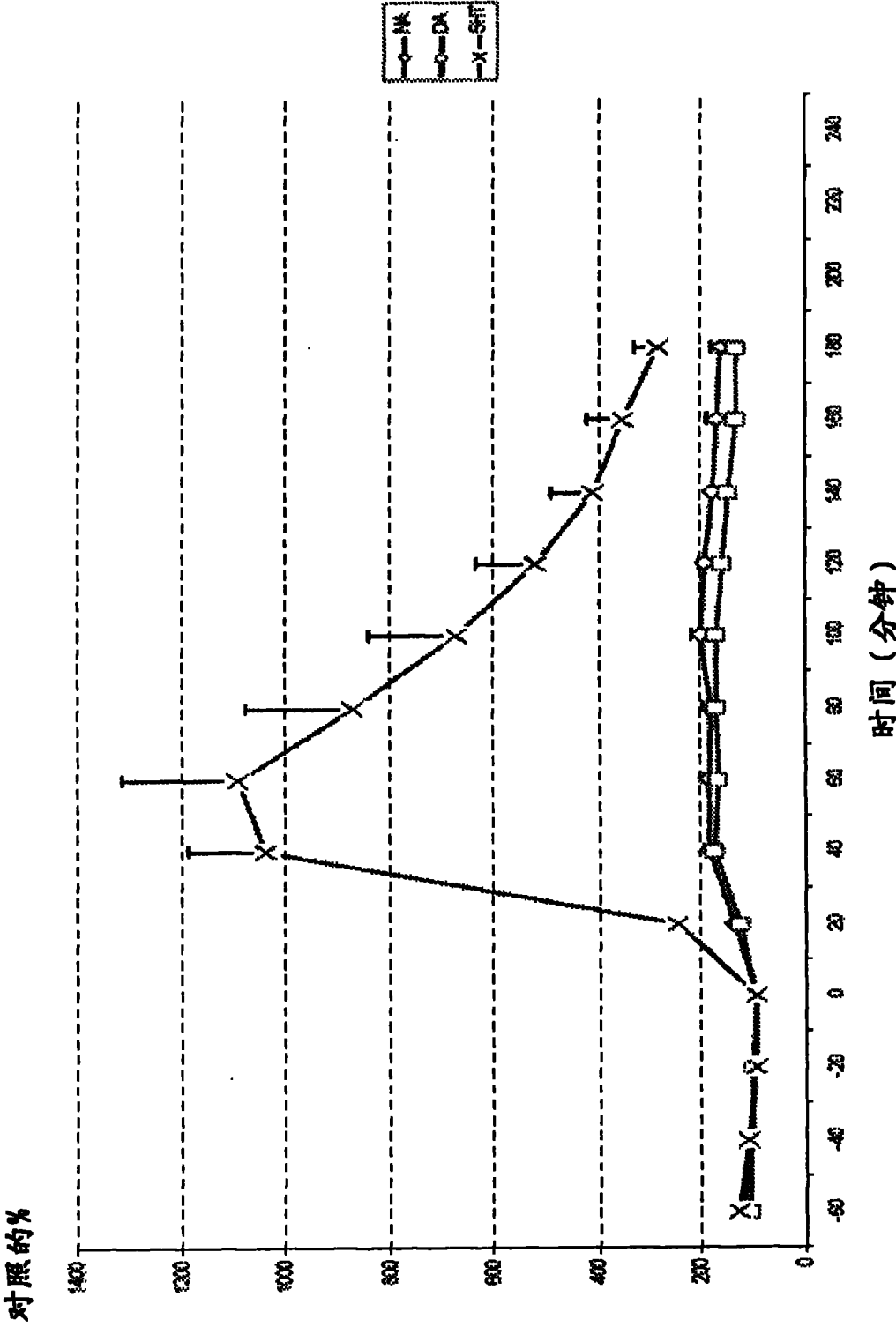


图 1

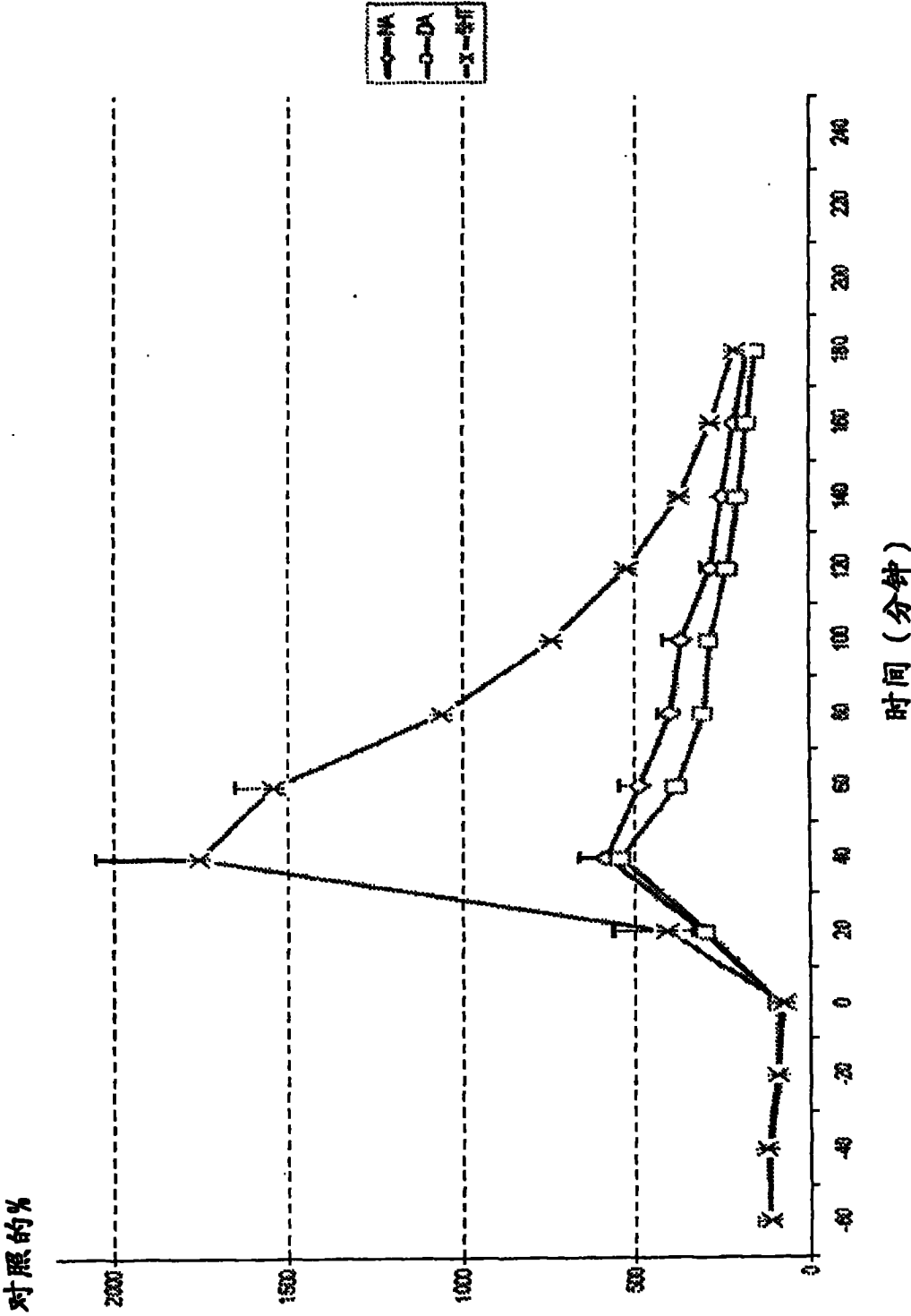


图 2

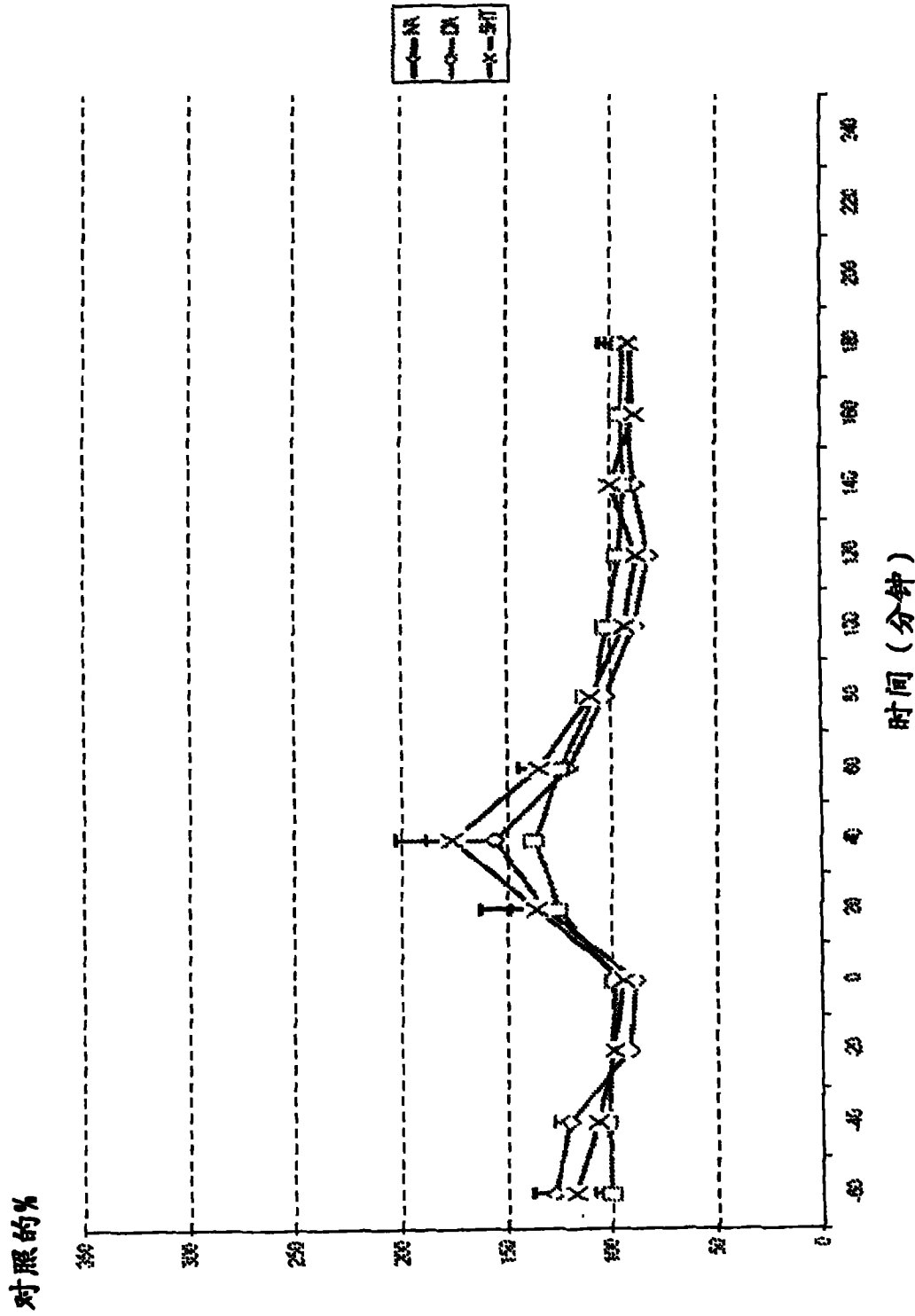


图 3

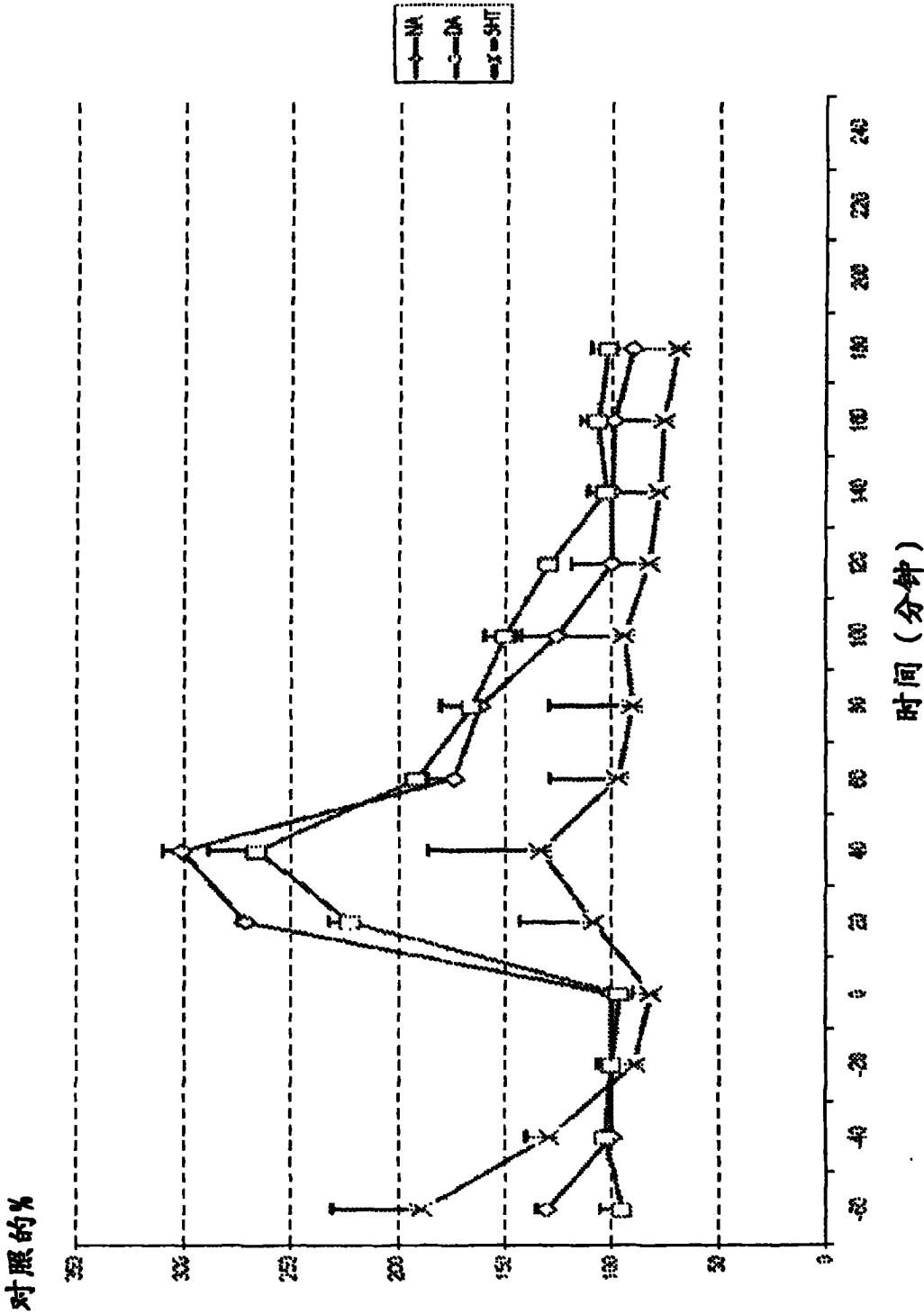


图 4

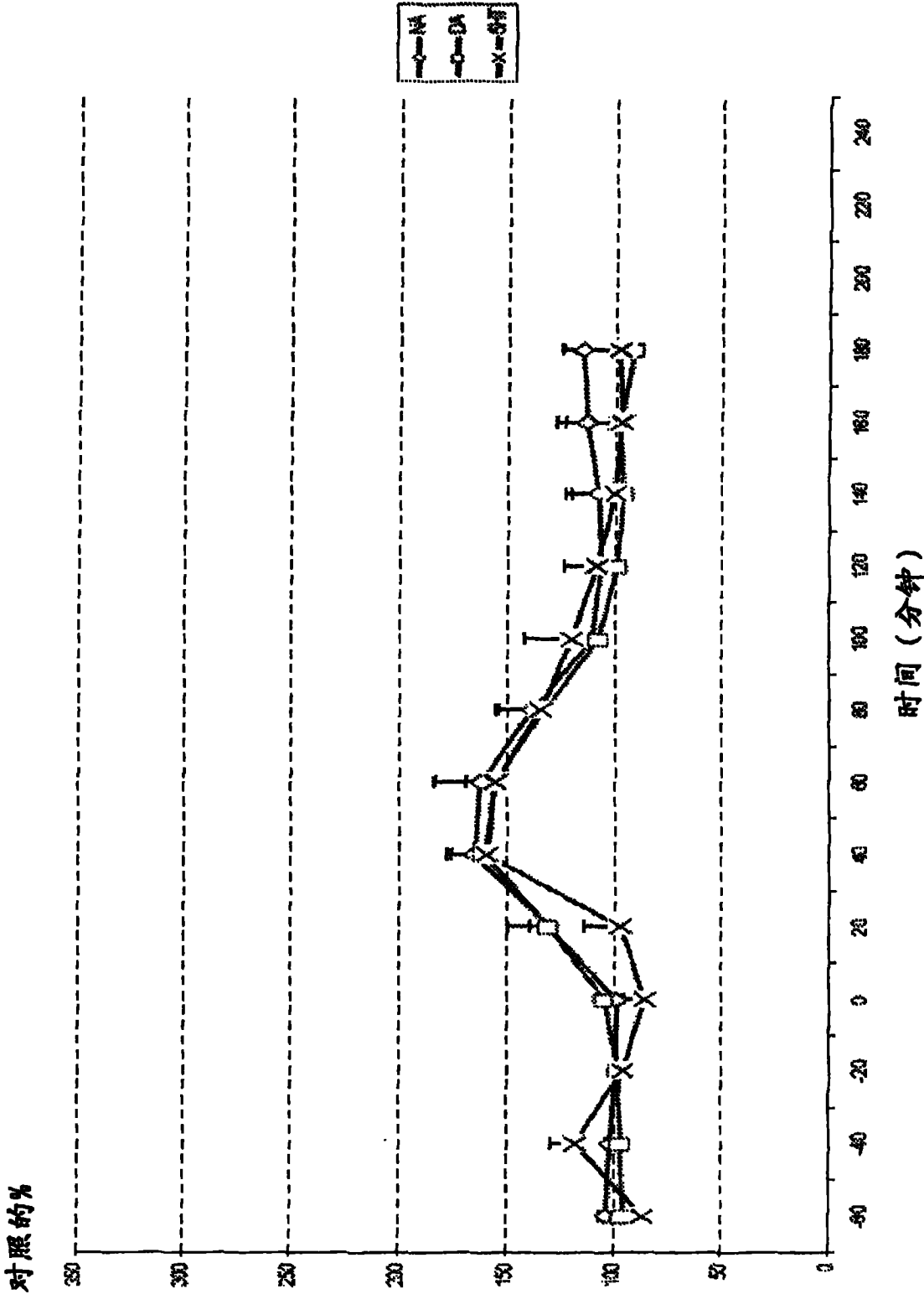


图 5

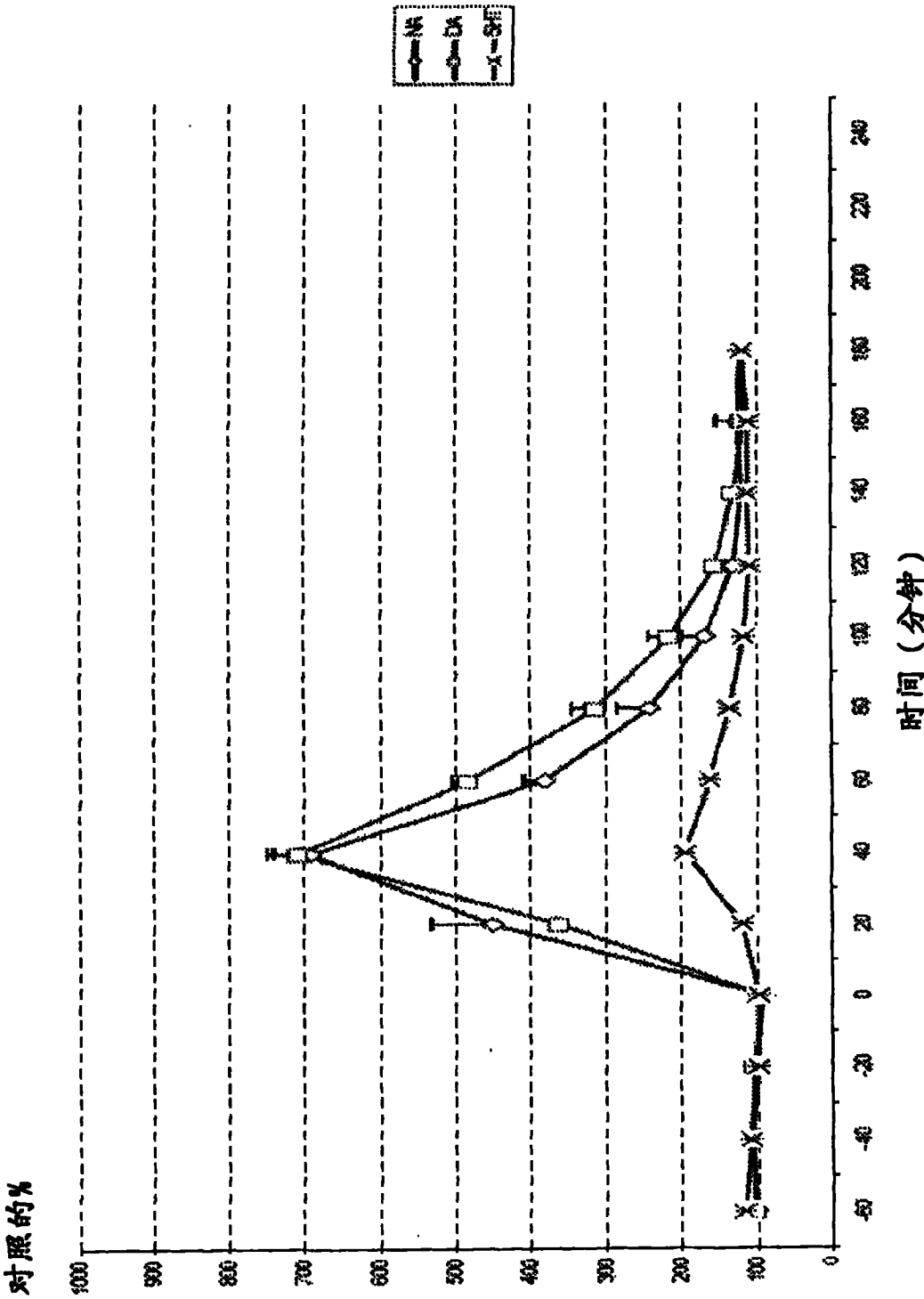


图 6

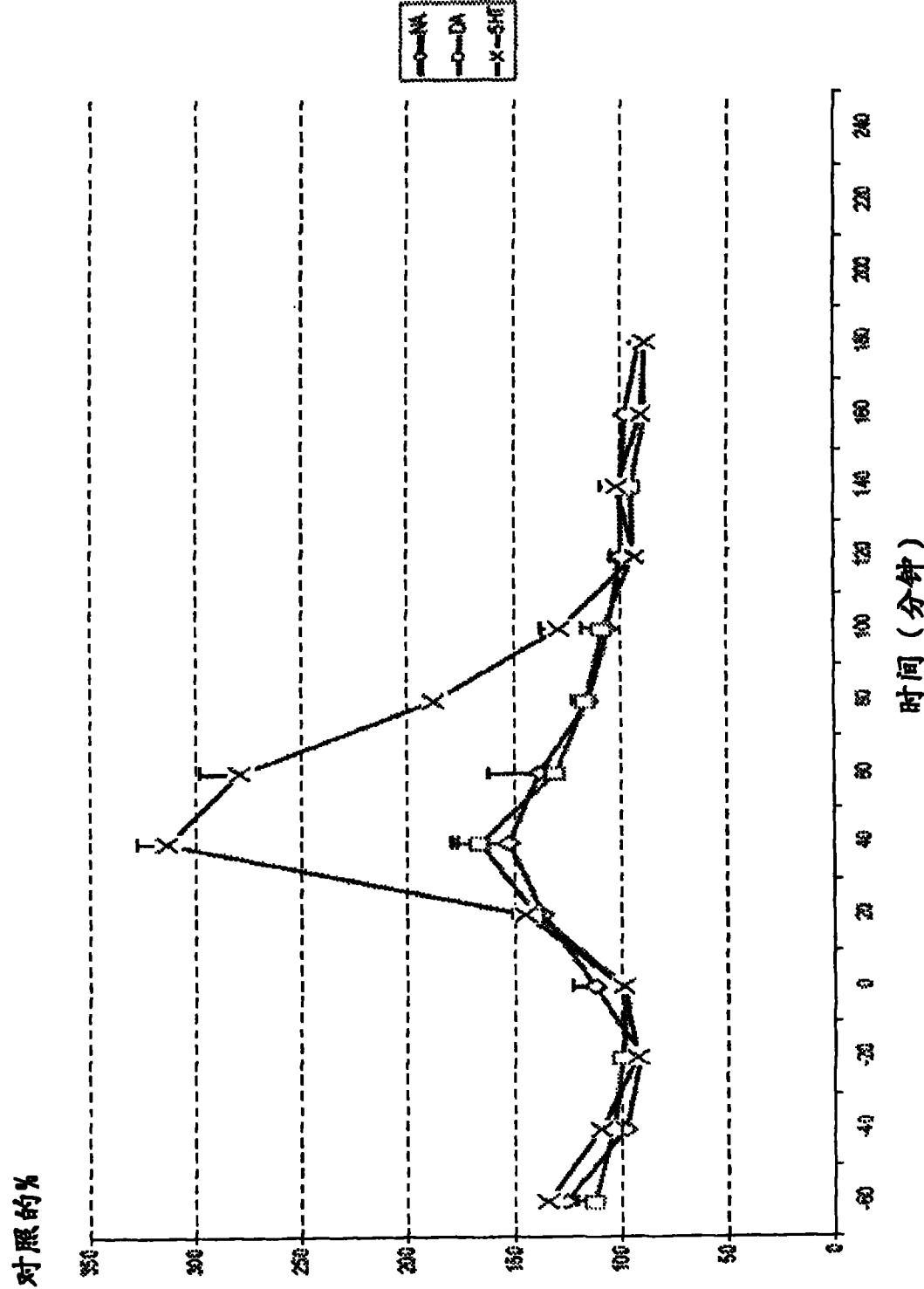


图 7

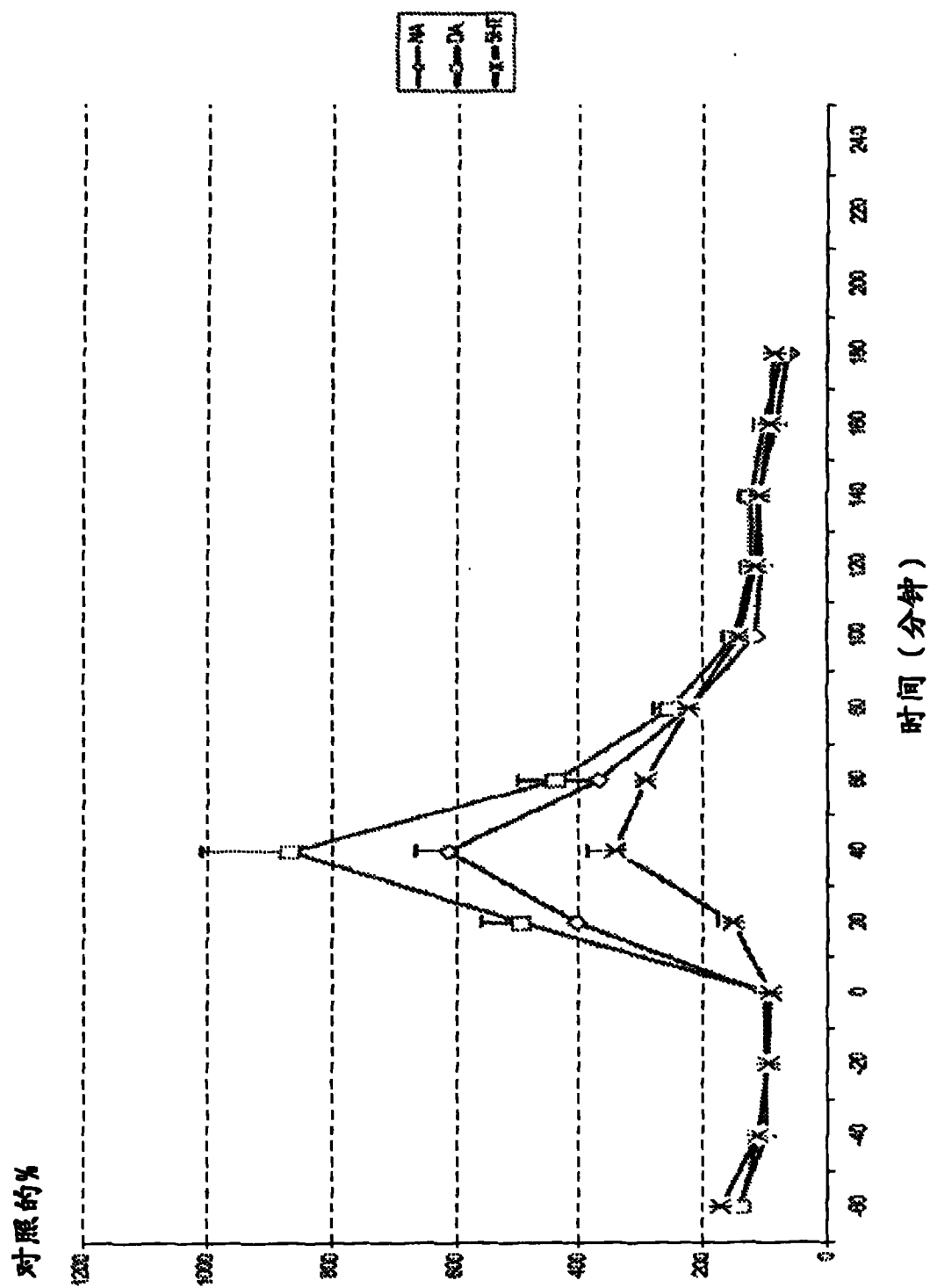


图 8

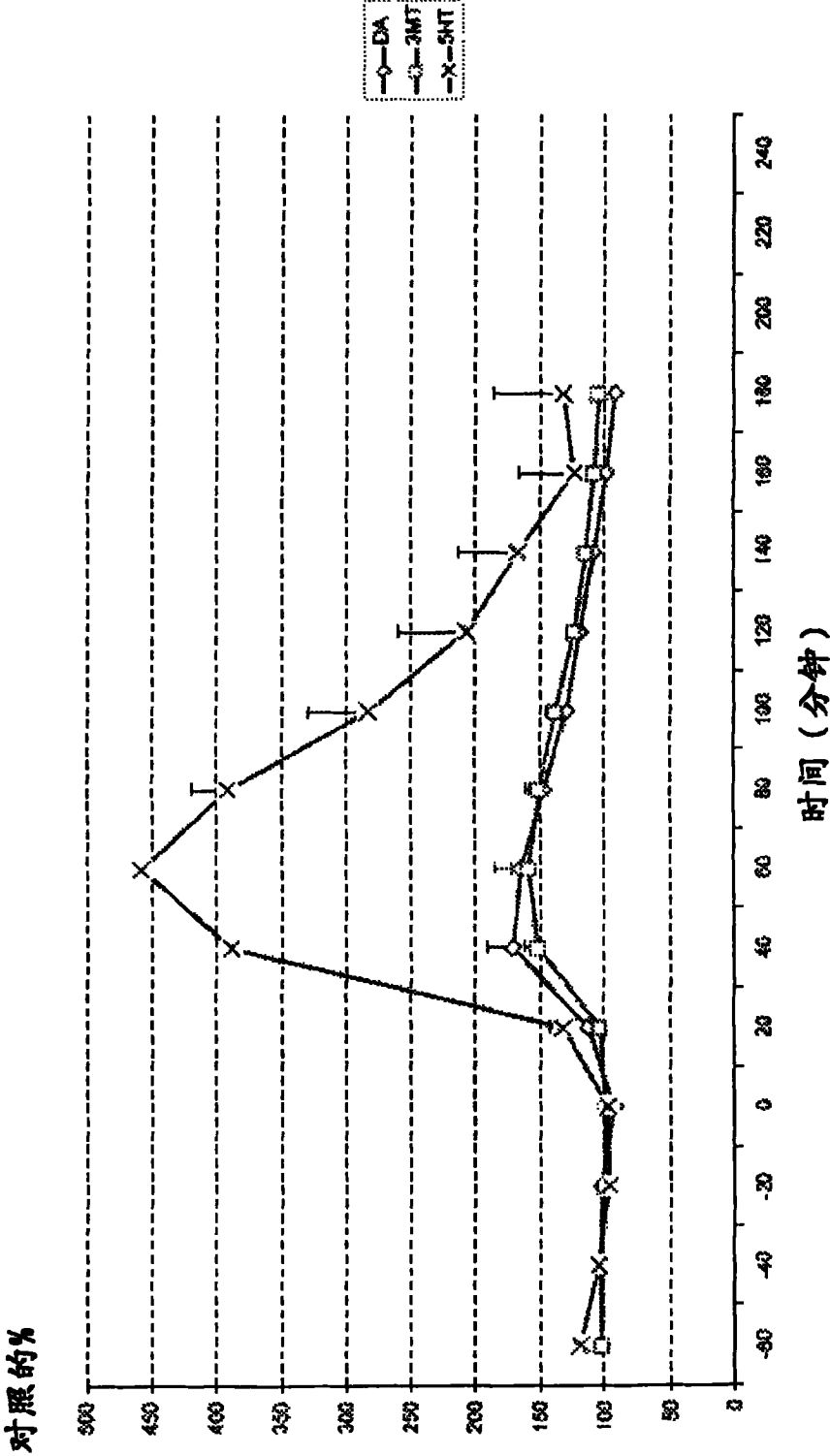


图 9

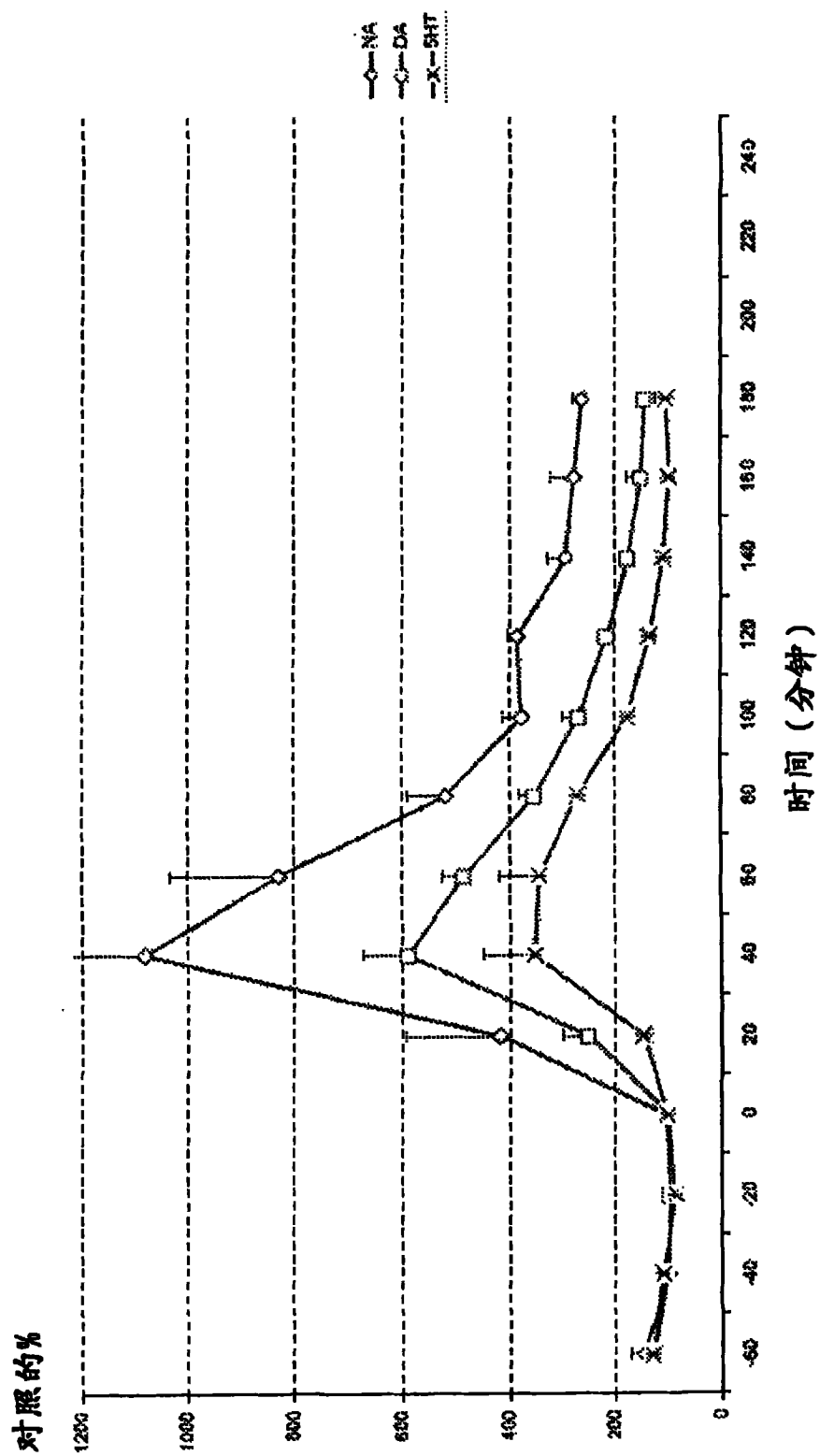


图 10

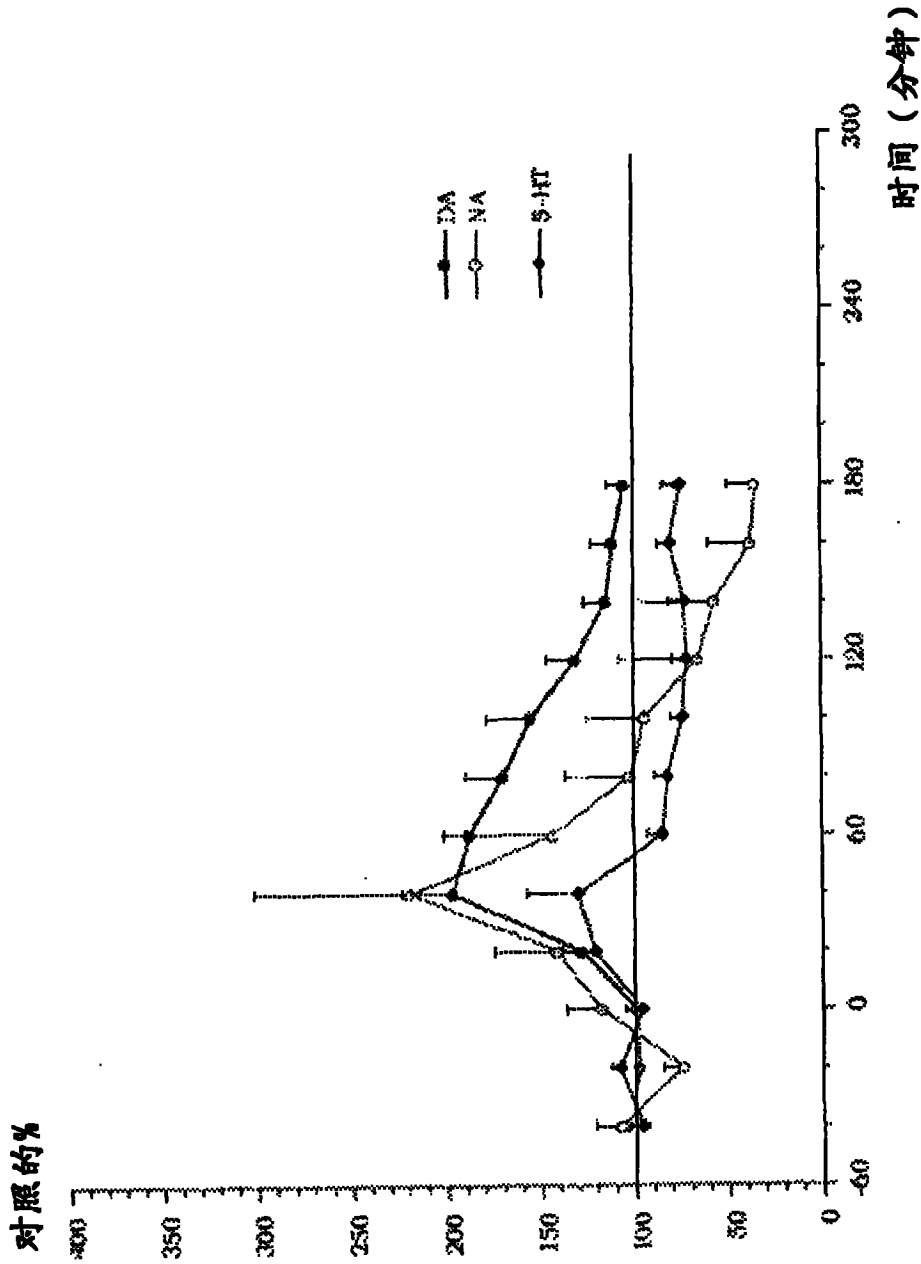


图 11

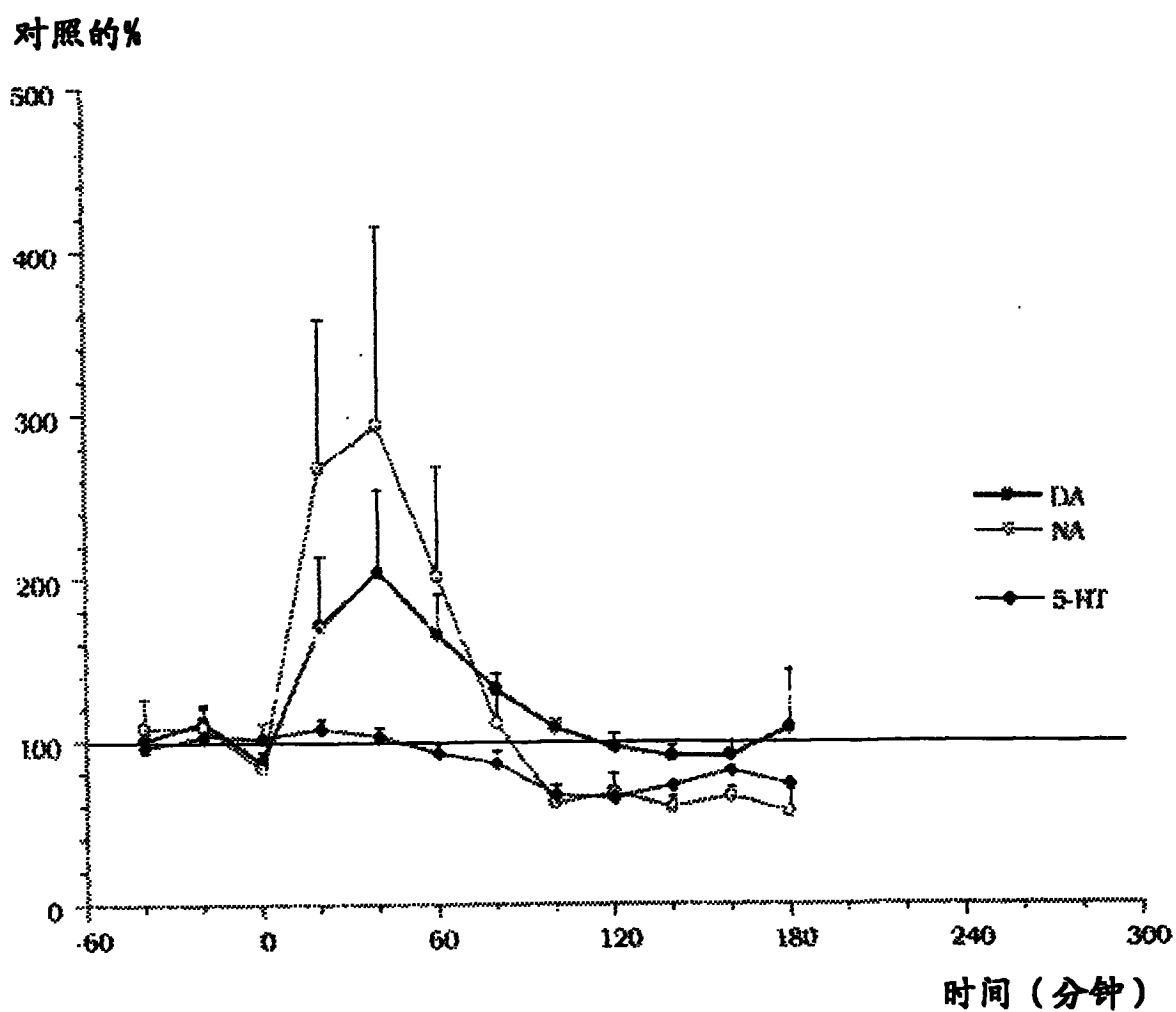


图 12

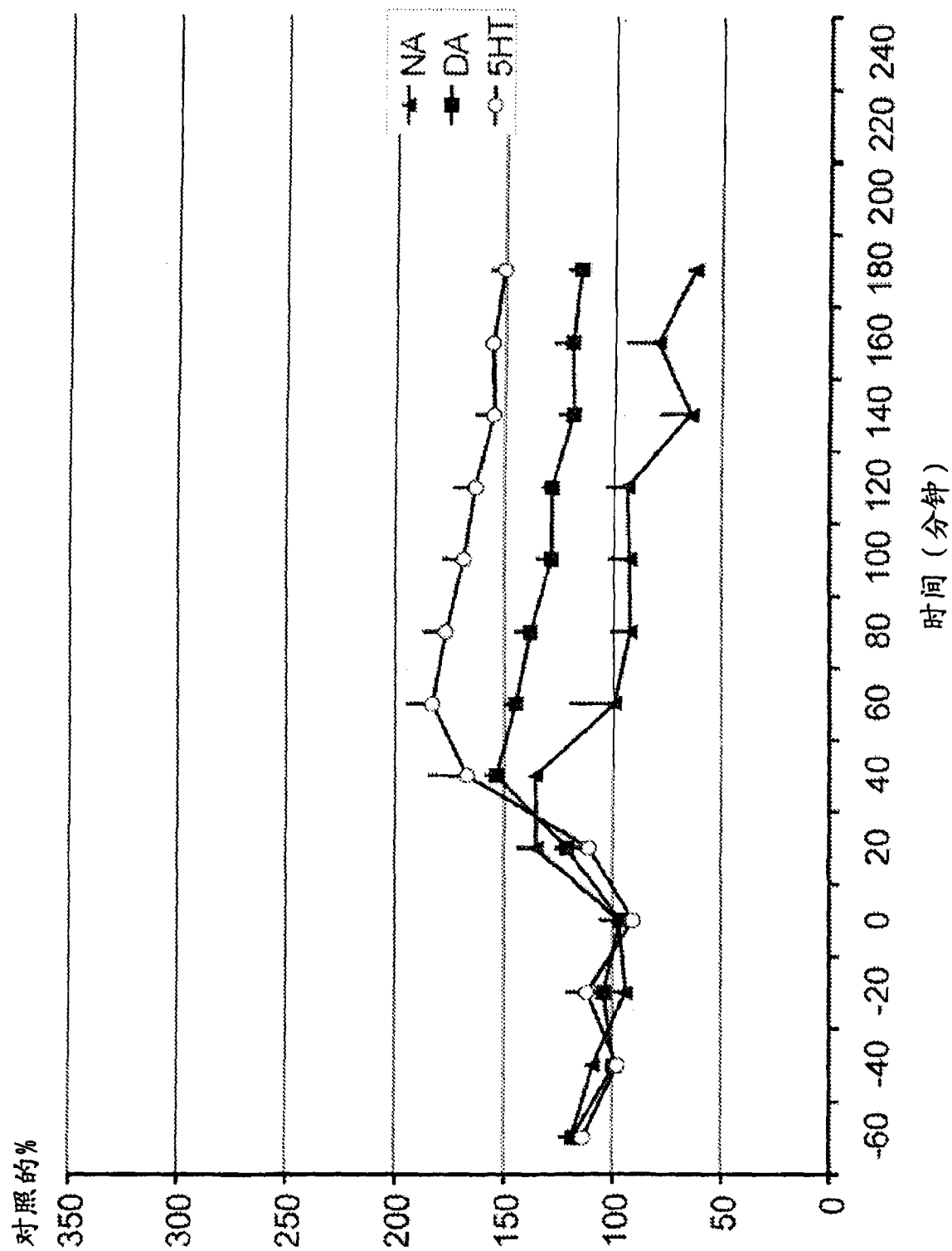


图 13

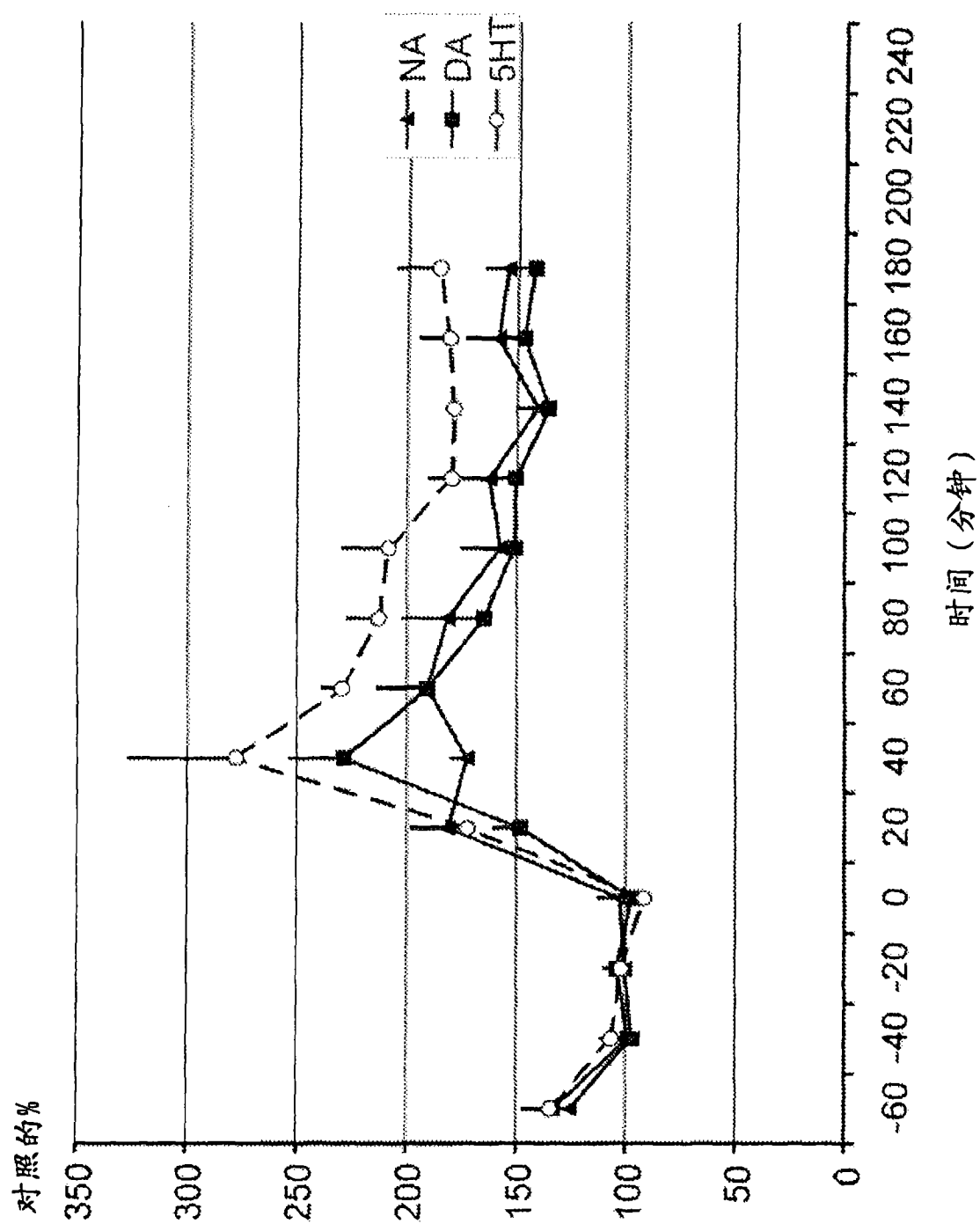


图 14

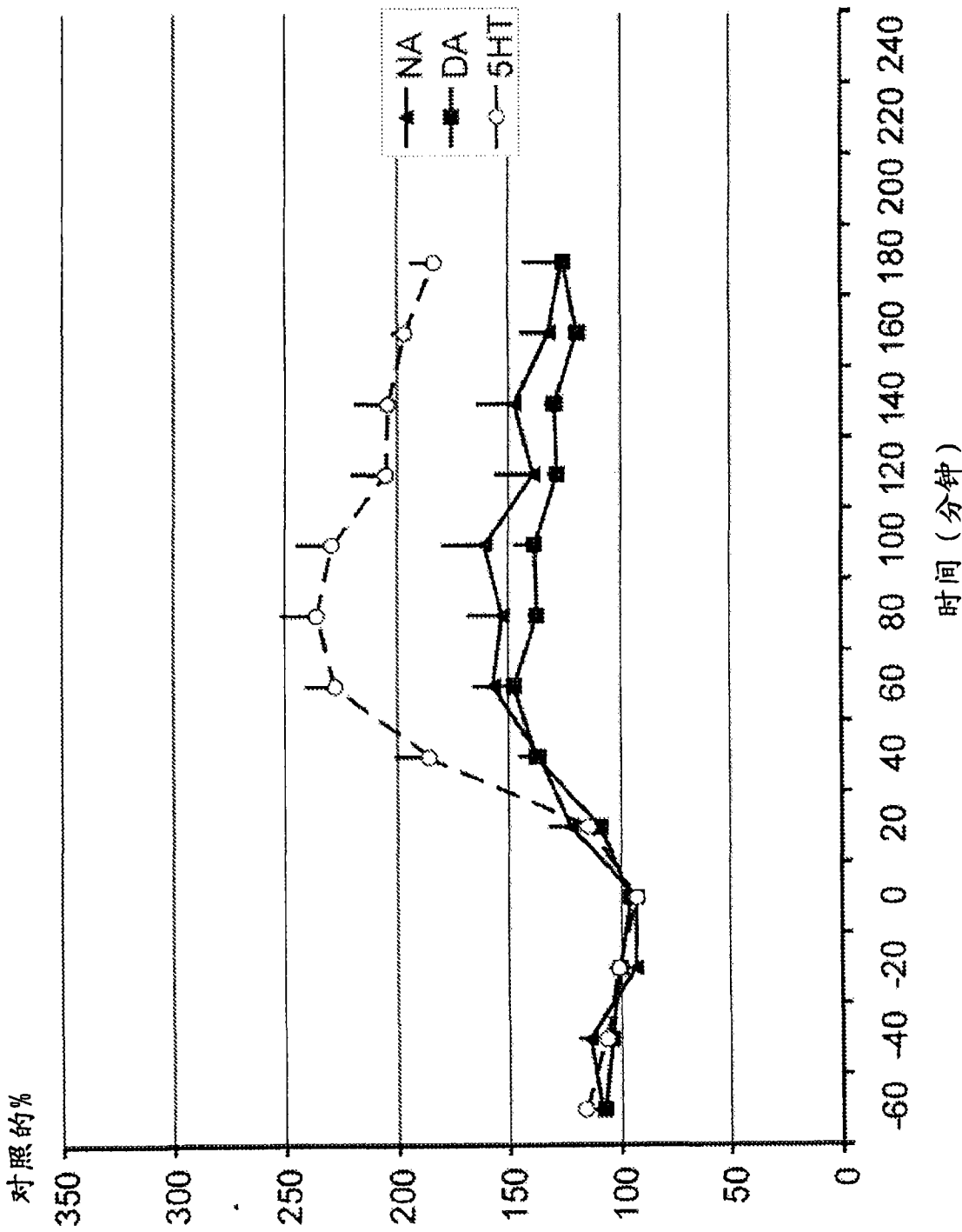


图 15

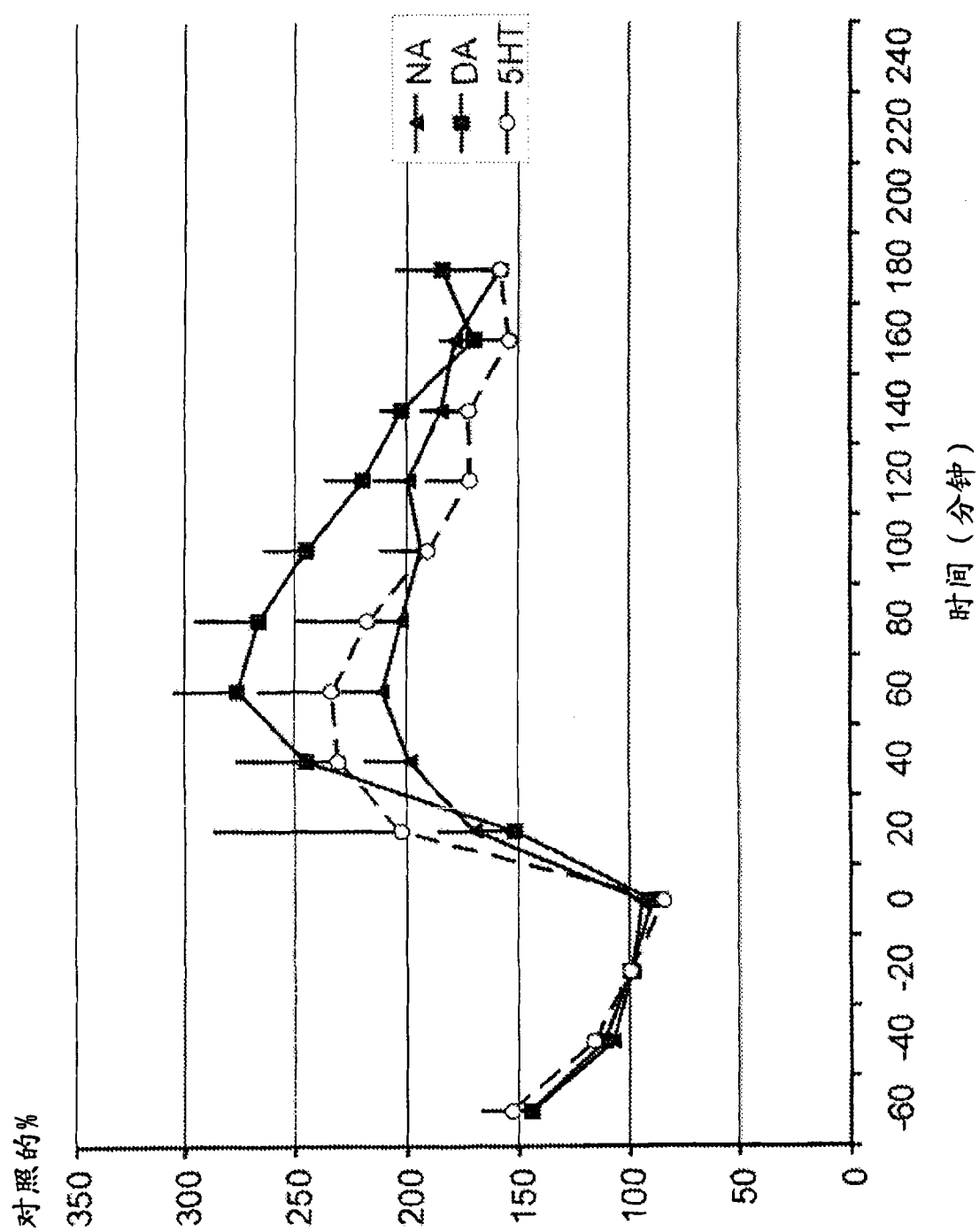


图 16

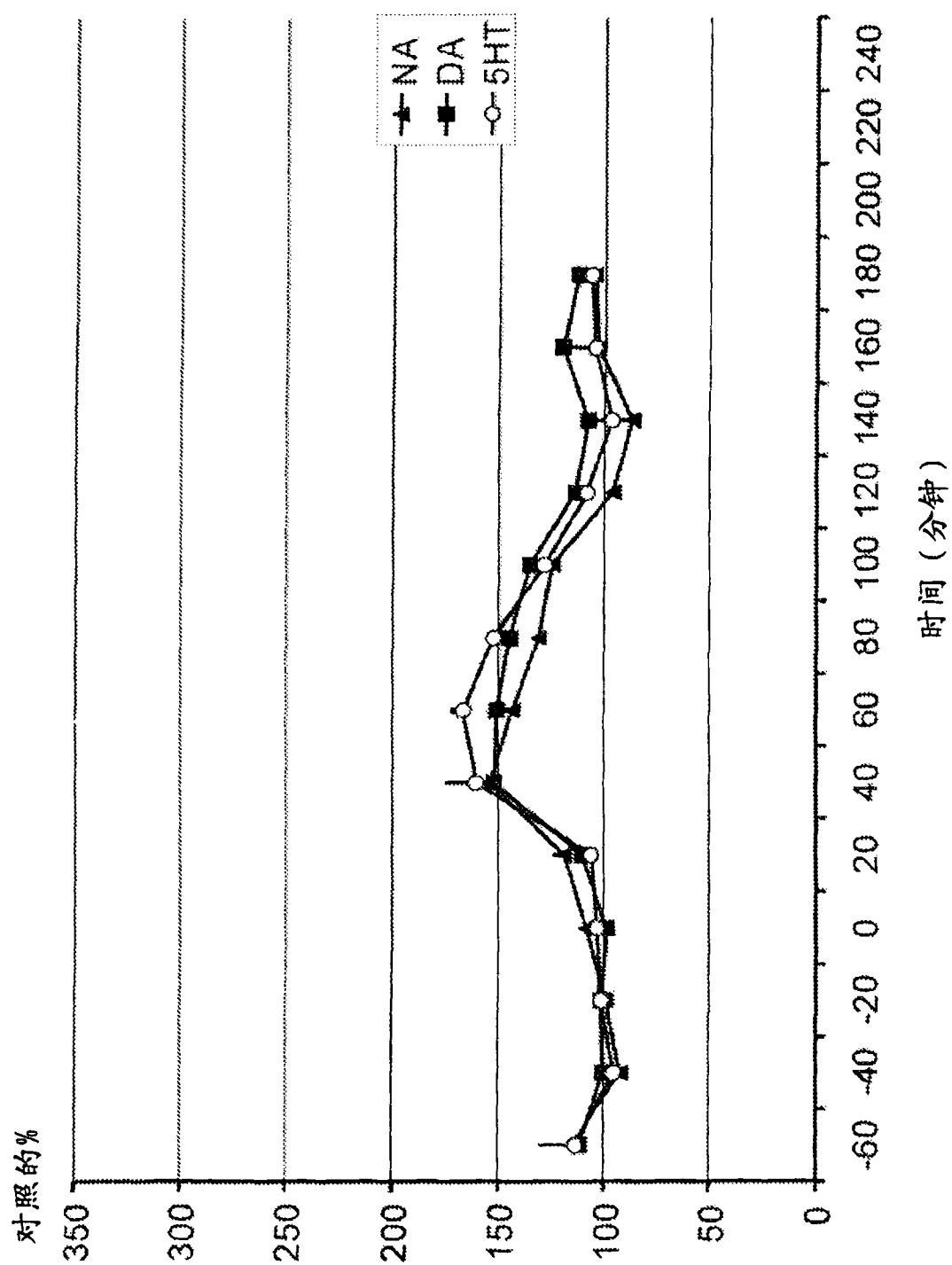


图 17

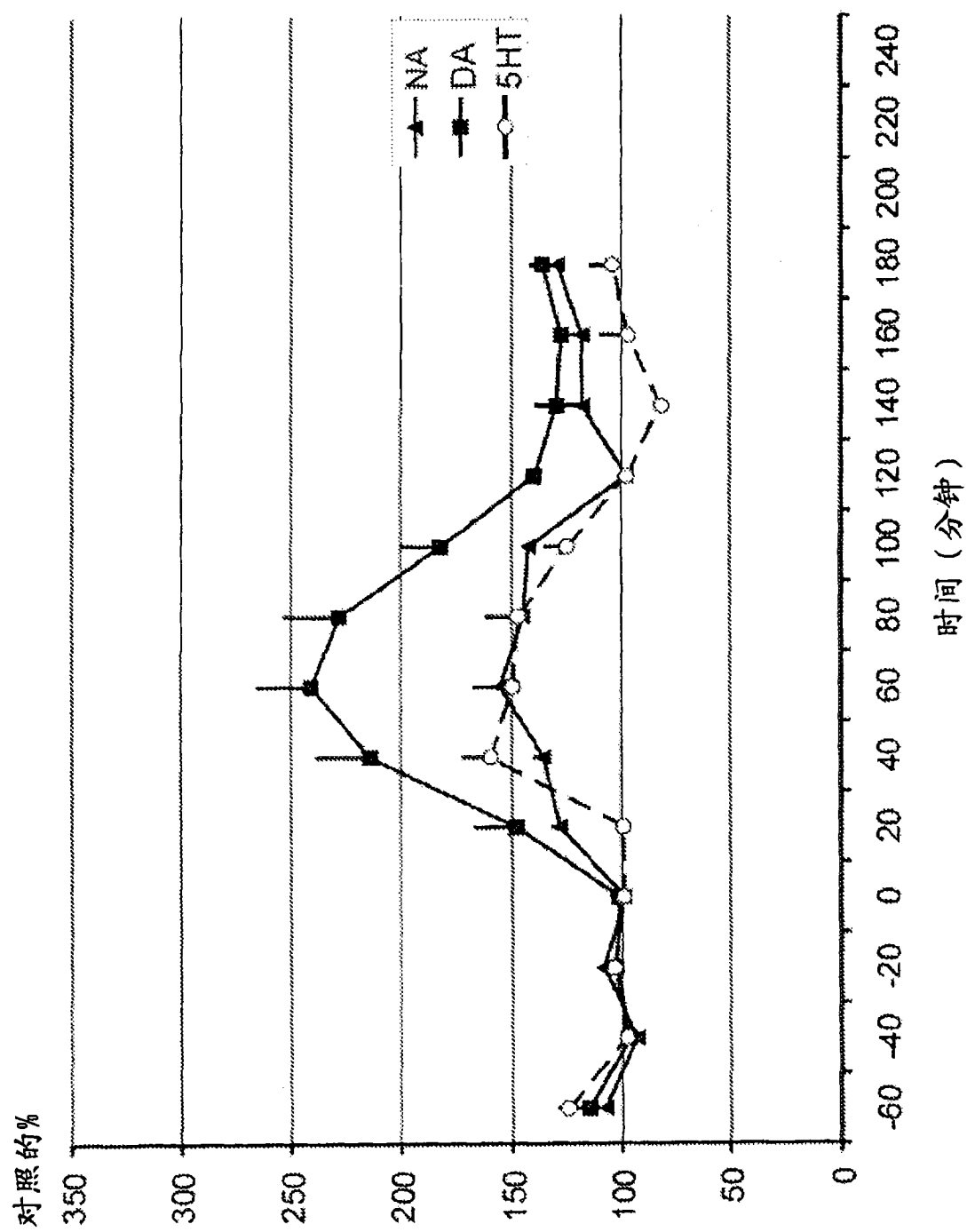


图 18

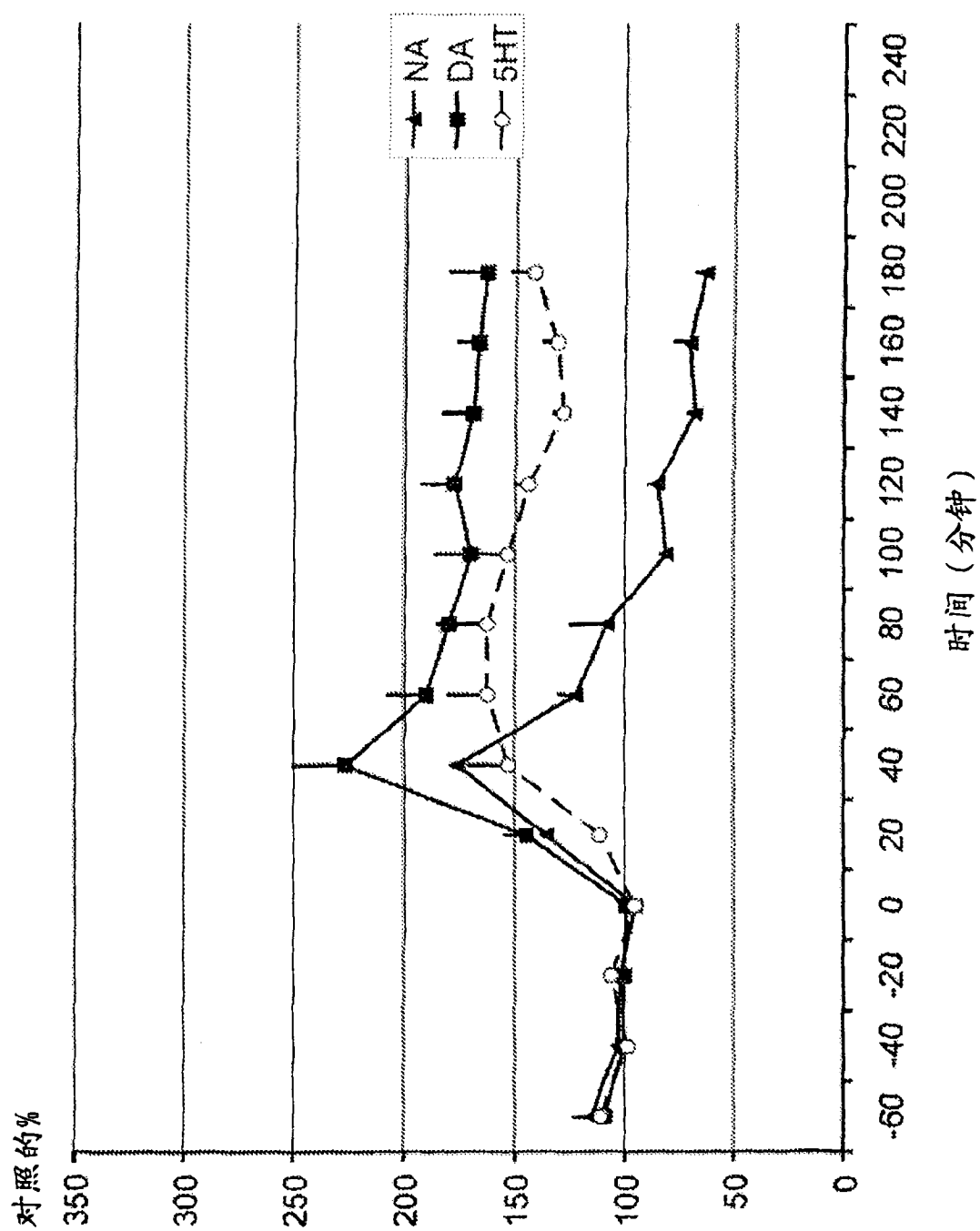


图 19

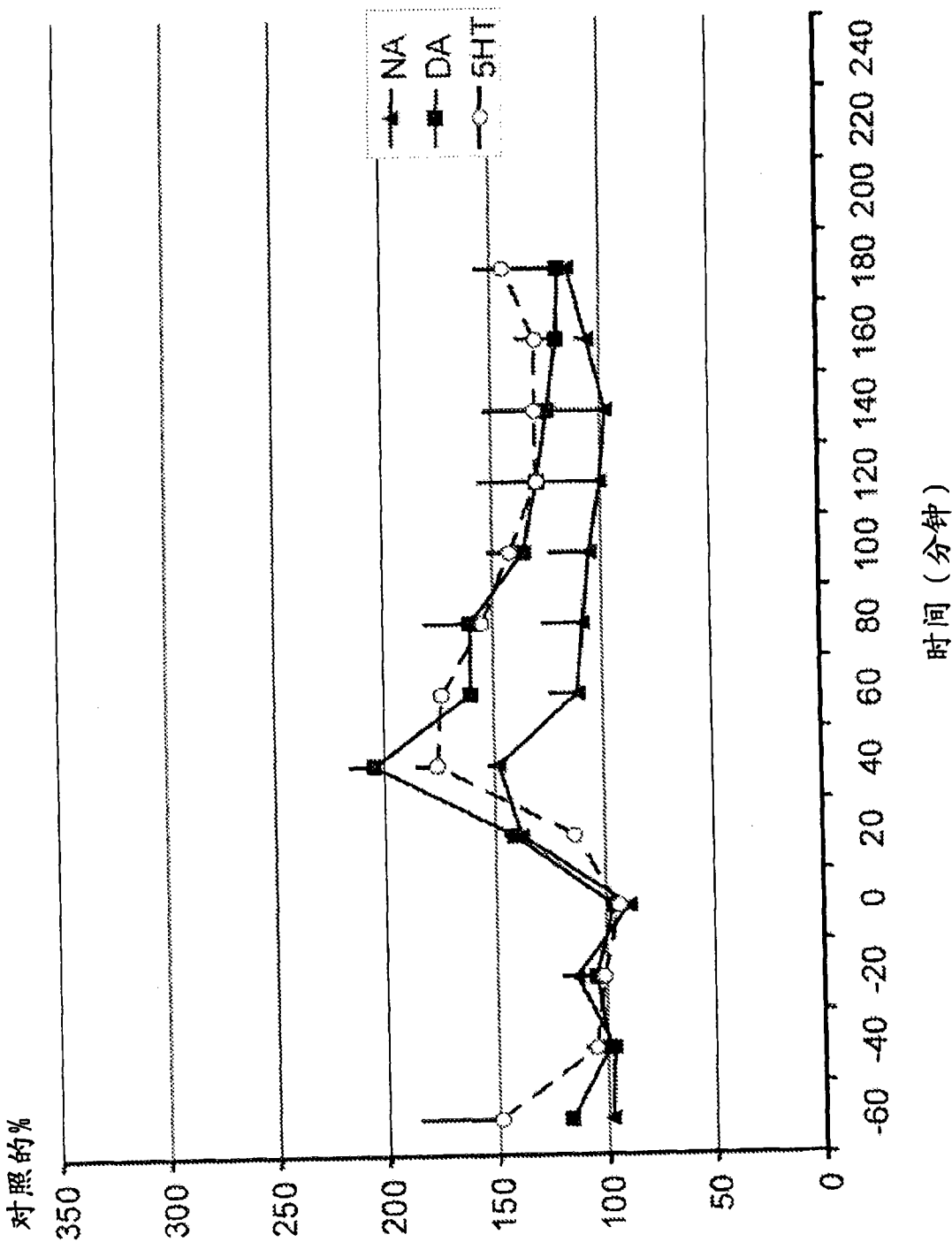


图 20

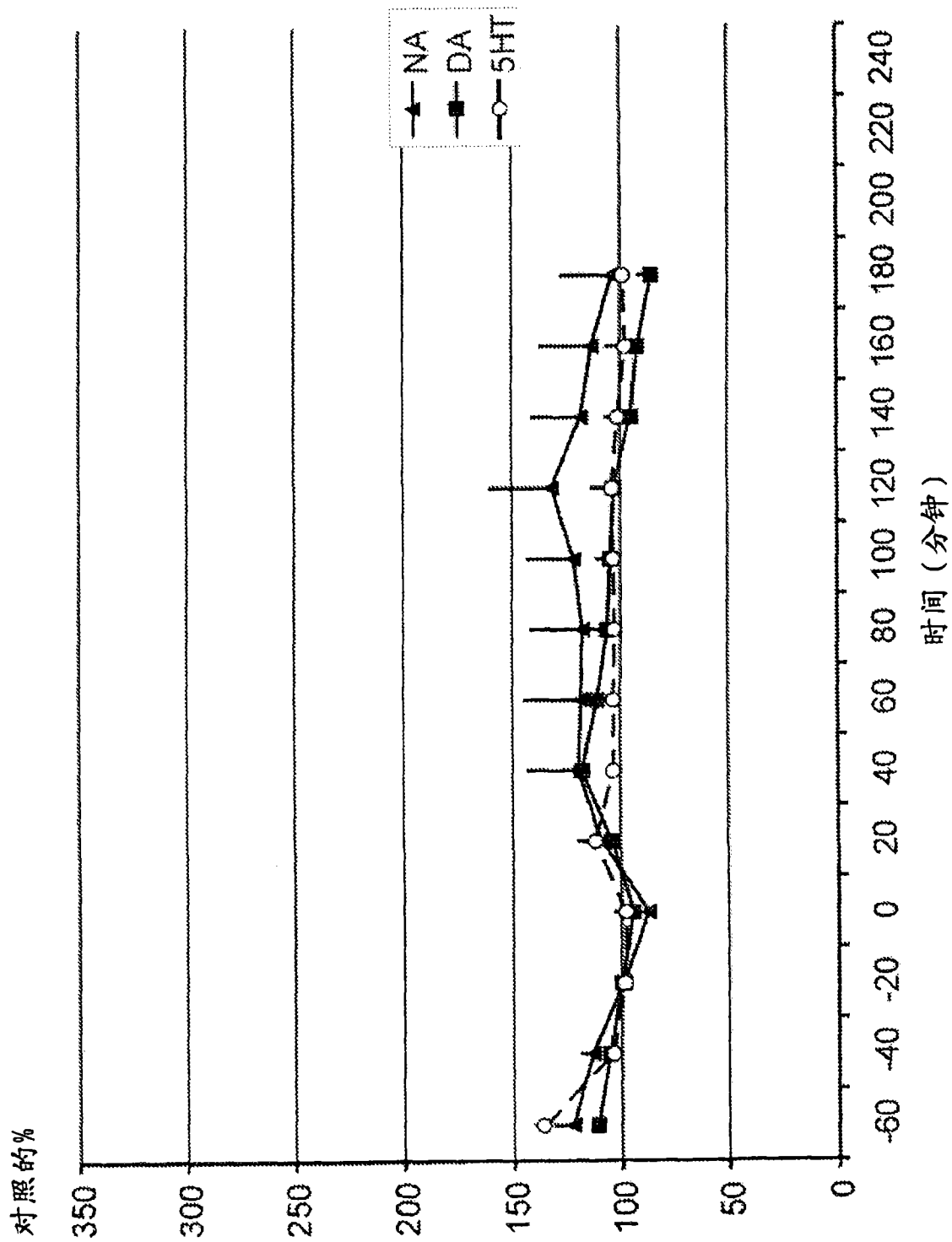


图 21

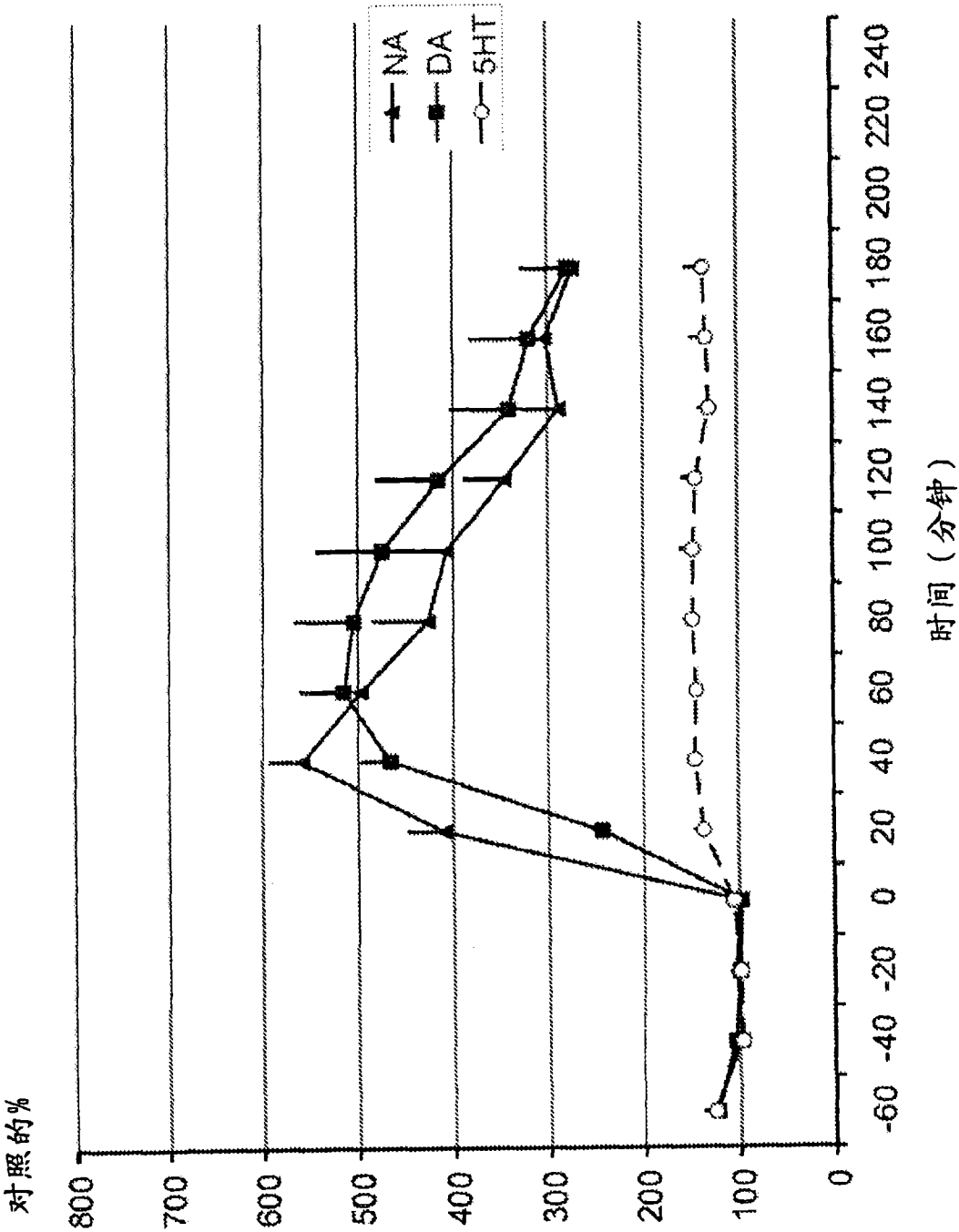


图 22