

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl.
C07D 215/48 (2006.01)



[12] 发明专利申请公布说明书

[21] 申请号 200780038217.X

[43] 公开日 2009 年 10 月 28 日

[11] 公开号 CN 101568524A

[22] 申请日 2007.10.12

[21] 申请号 200780038217.X

[30] 优先权

[32] 2006.10.13 [33] DK [31] PA200601328

[86] 国际申请 PCT/EP2007/060888 2007.10.12

[87] 国际公布 WO2008/043839 英 2008.4.17

[85] 进入国家阶段日期 2009.4.13

[71] 申请人 锡耶纳技术研究大学

地址 意大利锡耶纳

[72] 发明人 G·卡姆皮亚尼 S·布逊尼

C·法特鲁索 S·弗朗斯施尼

Z·I·萨勒 K·S·尼尔森

J·施尔-克鲁戈 L·S·马德森

[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 王 健

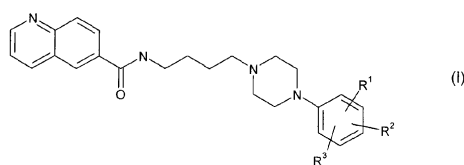
权利要求书 3 页 说明书 15 页

[54] 发明名称

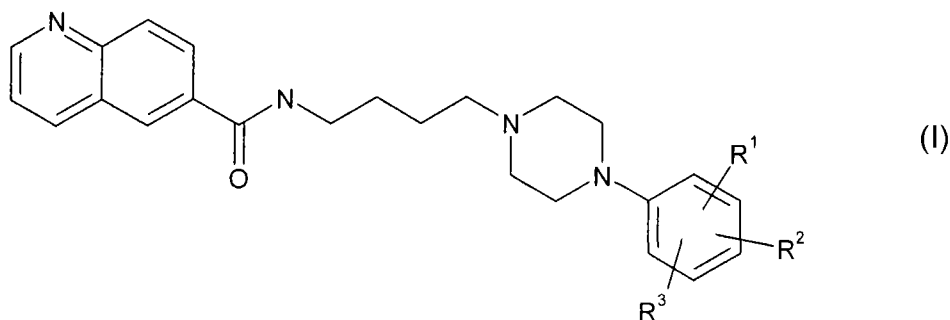
用于治疗神经精神障碍的芳基哌嗪衍生物

[57] 摘要

本发明提供了新颖的式(I)所示的芳基哌嗪衍生物,该衍生物具有医学用途,特别是作为多巴胺和5-羟色胺受体,优选为D₃、5HT_{1A}和5-HT_{2A}受体亚型的调节剂,以及特别用于治疗包括精神分裂症的神经精神障碍。



1. 式 I 所示的芳基哌嗪衍生物



其对映异构体或它的对映异构体的混合物，或其药学上可接受的盐，其中 R¹、R² 和 R³ 彼此独立地代表氢、甲基、羟基、甲氧基、卤素、三氟甲基、氰基或羧基。

2. 权利要求 1 的芳基哌嗪衍生物或其药学上可接受的盐，其中 R¹、R² 和 R³ 彼此独立地代表氢、甲基、羟基、甲氧基、卤素或三氟甲基。

3. 权利要求 1 的芳基哌嗪衍生物或其药学上可接受的盐，其中 R¹、R² 和 R³ 彼此独立地代表氢、卤素、羟基或三氟甲基。

4. 权利要求 1 的芳基哌嗪衍生物或其药学上可接受的盐，其中 R¹、R² 和 R³ 彼此独立地代表氢、氟、氯、溴或三氟甲基。

5. 权利要求 1 的芳基哌嗪衍生物或其药学上可接受的盐，其中 R¹、R² 和 R³ 中的一个代表氢或羟基；并且

R¹、R² 和 R³ 中的另外两个彼此独立地代表甲基、甲氧基、卤素、三氟甲基、氰基或羧基。

6. 权利要求 1 的芳基哌嗪衍生物或其药学上可接受的盐，其中 R¹、R² 和 R³ 中的两个代表氢；并且

R¹、R² 和 R³ 中的最后一个代表甲基、羟基、甲氧基、卤素、三氟甲

基、氰基或羧基。

7. 权利要求 1 的芳基哌嗪衍生物, 该衍生物是
N-(4-(4-苯基哌嗪-1-基)丁基)喹啉-6-甲酰胺; 或
喹啉-6-羧酸 {4-[4-(2,3-二氟-苯基)-哌嗪-1-基]-丁基}-酰胺;
其对映异构体或它的对映异构体的混合物, 或其药学上可接受的
盐。

8. 药物组合物, 其包含治疗有效量的权利要求 1-7 中任一项的芳基
哌嗪衍生物、或其药学上可接受的加成盐或其前药, 以及至少一种药学
上可接受的载体或稀释剂。

9. 权利要求 1-7 中任一项的芳基哌嗪衍生物、或其药学上可接受的
盐或其前药, 用作药物。

10. 权利要求 1-7 中任一项的芳基哌嗪衍生物、或其药学上可接受
的盐或其前药用于制备药物组合物的用途。

11. 权利要求 1-7 中任一项的芳基哌嗪衍生物、或其药学上可接受
的盐用于制备用于治疗、预防或缓解包括人类的哺乳动物的疾病或障碍
或病症的药物组合物的用途, 该疾病、障碍或病症对多巴胺和 5-羟色胺
受体的调节有应答。

12. 根据权利要求 11 的用途, 其中所述疾病或障碍或病症是神经
障碍或精神障碍, 特别是精神障碍、精神分裂症、抑郁症、帕金森氏病、
亨廷顿氏病、运动障碍、张力失常、焦虑、烦乱不安、强迫观念与行为的
障碍、躁狂症、老年病、痴呆、性功能障碍、肌肉-骨骼疼痛综合征、
与纤维肌痛有关的疼痛、睡眠障碍、物质滥用或成瘾以及药物成瘾者的
滥用倾向和戒断症状、可卡因滥用或成瘾。

13. 根据权利要求 12 的用途，其中所述疾病或障碍或病症是神经障碍或精神障碍，特别是精神障碍，优选为精神分裂症。

14. 诊断、治疗、预防或缓解包括人类的活动物体的疾病或障碍或病症的方法，所述疾病、障碍或病症对多巴胺和5-羟色胺受体，特别是D₃、D₂-样和5-HT₂受体亚型，优选为多巴胺 D₃受体亚型和/或D₃/5-HT_{1A}或D₃/5-HT_{2A}受体亚型的调节有应答，该方法包括对此需要的这种活动物体给予治疗有效量的根据权利要求1-7中任一项的芳基哌嗪衍生物、或其药学上可接受的盐或其前药的步骤。

用于治疗神经精神障碍的芳基哌嗪衍生物

技术领域

本发明提供了新颖的芳基哌嗪衍生物，该衍生物具有医学用途，特别是作为多巴胺和 5-羟色胺受体，优选为 D_3 、 $5HT_{1A}$ 和 $5-HT_{2A}$ 受体亚型的调节剂，以及特别用于治疗包括精神分裂症的神经精神障碍。

背景技术

多巴胺与中枢和外周神经系统中经由多巴胺能受体的若干重要的兴奋性和抑制性功能有关。多巴胺受体最初被分为两个主要类别： D_1 和 D_2 。目前所克隆的五个多巴胺受体均属于上述类别。因此， D_1 -样受体包括 D_1 和 D_5 ，而 D_2 -样受体包括 D_2 、 D_3 和 D_4 。

多巴胺受体，并且特别是 D_2 -样受体被认为是不同神经障碍和精神障碍，特别是包括精神分裂症的精神障碍的潜在的治疗靶点。与多巴胺受体有关的其它治疗适应症包括抑郁症、帕金森氏病、亨廷顿氏病、运动障碍（例如张力失常）、焦虑、烦乱不安、强迫观念与行为的障碍、躁狂症、老年病、痴呆、性功能障碍、肌肉-骨骼疼痛综合征（例如与纤维肌痛有关的疼痛）、物质滥用（可卡因滥用和成瘾）、药物成瘾者的滥用倾向和戒断症状以及睡眠障碍。

其它的治疗适应症还包括进食障碍，例如进食过量、强迫进食过量、不能调节进食、食欲亢进以及贪吃症。

本发明的化合物还可用于治疗由成瘾物质使用终止所引起的滥用倾向和戒断症状。这种成瘾物质包括含有烟碱的产品，例如烟草，阿片样物质，例如海洛因、可卡因和吗啡，大麻，苯二氮革类，苯二氮革-样药物以及酒精。成瘾物质的戒断通常是特征在于焦虑和挫折、愤怒、焦虑、专心困难、烦乱不安、心率减慢和胃口增加以及体重增加的创伤性体验。

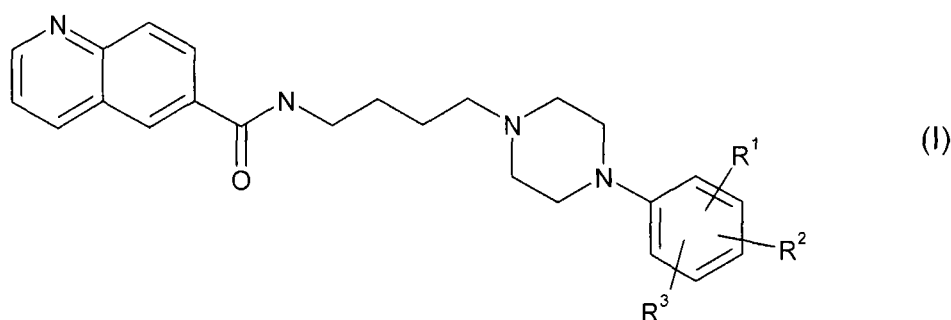
最终发现受体选择性配体在诊断方法中作为诊断工具使用，特别是用于体内受体成像（神经影像）。

WO 2006/072608描述了芳基哌嗪衍生物可用作多巴胺和5-羟色胺受体的调节剂。但是，一直没有报道本发明的芳基哌嗪衍生物。

发明内容

根据本发明，现已经发现一组特定的芳基哌嗪衍生物显示出作为多巴胺和5-羟色胺受体，优选D₃、5HT_{1A}和5HT_{2A}受体亚型的调节剂的优良活性，对hERG无显著活性，并且当该衍生物口服时具有良好的生物利用度。

因此，在本发明的第一方面，它提供了新颖的式I所示的芳基哌嗪衍生物



其对映异构体或它的对映异构体的混合物，或其药学上可接受的盐，其中，

R¹、R²和R³，彼此独立地代表氢、甲基、羟基、甲氧基、卤素、三氟甲基、氰基或羧基。

在另一方面，本发明涉及本发明的芳基哌嗪衍生物、或其药学上可接受的盐、或其前药用于制备药物组合物的用途。

从另一方面来看，本发明涉及芳基哌嗪衍生物、或其药学上可接受的盐、或其前药作为药物使用的用途，或用于制备用于治疗、预防或缓解包括人类的哺乳动物的疾病或障碍或病症的药物组合物的用

途，该疾病或障碍或病症对多巴胺和 5-羟色胺受体的调节有应答。

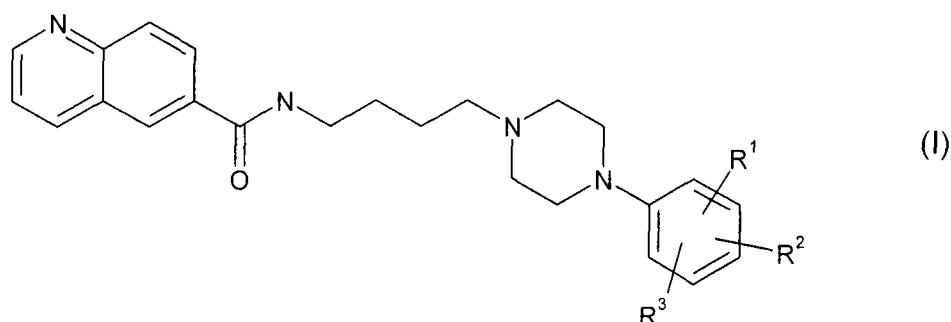
在最后一方面，本发明提供诊断、治疗、预防或缓解包括人类的活动物体的疾病或障碍或病症的方法，该疾病、障碍或病症对多巴胺和 5-羟色胺受体，特别是 D_3 、 D_2 -样和 5-HT₂ 受体亚型，优选多巴胺 D_3 受体亚型和/或 $D_3/5\text{-HT}_{1A}$ 或 $D_3/5\text{-HT}_{2A}$ 受体亚型的调节有应答，该方法包括对此需要的这种活动物体给予治疗有效量的本发明的芳基哌嗪衍生物、或其药学上可接受的盐、或其前药的步骤。

根据下面详细的描述和实施例，本发明的其它目的对于本领域的技术人员是显而易见的。

发明详述

根据本发明，现已经发现一组特定的芳基哌嗪衍生物显示出作为多巴胺和 5-羟色胺受体调节剂的优良的生物学特征。

因此，在本发明的第一方面，它提供了新颖的式 I 所示的芳基哌嗪衍生物



其对映异构体或它的对映异构体的混合物，或其药学上可接受的盐，其中， R^1 、 R^2 和 R^3 彼此独立地代表氢、甲基、羟基、甲氧基、卤素、三氟甲基、氰基或羧基。

在一个优选的实施方案中，本发明的芳基哌嗪衍生物是式 I 化合物，其中 R^1 、 R^2 和 R^3 彼此独立地代表氢、甲基、甲氧基、卤素、三氟甲基、氰基或羧基。

在另一个优选的实施方案中，本发明的芳基哌嗪衍生物是式 I 化合物，其中 R^1 、 R^2 和 R^3 彼此独立地代表氢、甲基、羟基、甲氧基、卤素或三氟甲基。

在一个更优选的实施方案中， R^1 、 R^2 和 R^3 彼此独立地代表氢、甲基、甲氧基、卤素或三氟甲基。

在一个还更优选的实施方案中， R^1 、 R^2 和 R^3 彼此独立地代表氢、羟基或卤素。

在一个还更优选的实施方案中， R^1 、 R^2 和 R^3 彼此独立地代表氢或卤素。

在一个第三优选的实施方案中，本发明的芳基哌嗪衍生物是式 I 化合物，其中 R^1 、 R^2 和 R^3 彼此独立地代表氢、卤素、羟基或三氟甲基。

在一个更优选的实施方案中， R^1 、 R^2 和 R^3 彼此独立地代表氢、卤素或三氟甲基。

在一个还更优选的实施方案中， R^1 、 R^2 和 R^3 彼此独立地代表氢或卤素。

在一个第四优选的实施方案中，本发明的芳基哌嗪衍生物是式 I 化合物，其中 R^1 、 R^2 和 R^3 彼此独立地代表氢、氟、氯、溴或三氟甲基。

在一个更优选的实施方案中， R^1 、 R^2 和 R^3 彼此独立地代表氢或氟。

在一个第五优选的实施方案中，本发明的芳基哌嗪衍生物是式 I 化合物，其中 R^1 、 R^2 和 R^3 中的一个代表氢或羟基；并且 R^1 、 R^2 和 R^3 中的另外两个彼此独立地代表甲基、甲氧基、卤素、三氟甲基、氰基或羧基。

在一个更优选的实施方案中， R^1 、 R^2 和 R^3 中的一个代表氢；并且 R^1 、 R^2 和 R^3 中的另外两个代表甲基、甲氧基、卤素、三氟甲基、氰基或羧基。

在一个还更优选的实施方案中， R^1 、 R^2 和 R^3 中的一个代表氢或羟基；并且 R^1 、 R^2 和 R^3 中的另外两个代表卤素，并且特别是氟。

在一个还更优选的实施方案中， R^1 、 R^2 和 R^3 中的一个代表氢或羟基；并且 R^1 、 R^2 和 R^3 中的另外两个代表卤素，并且特别是氟。

在一个还更优选的实施方案中， R^1 、 R^2 和 R^3 中的一个代表氢；并且 R^1 、 R^2 和 R^3 中的另外两个代表卤素，并且特别是氟。

在一个第六优选的实施方案中，本发明的芳基哌嗪衍生物是式 I

化合物，其中 R^1 、 R^2 和 R^3 中的两个代表氢；并且 R^1 、 R^2 和 R^3 中的最后一个代表甲基、羟基、甲氧基、卤素、三氟甲基、氰基或羧基。

在一个更优选的实施方案中， R^1 、 R^2 和 R^3 中的两个代表氢；并且 R^1 、 R^2 和 R^3 中的最后一个代表甲基、甲氧基、卤素、三氟甲基、氰基或羧基。

在一个还更优选的实施方案中， R^1 、 R^2 和 R^3 中的两个代表氢；并且 R^1 、 R^2 和 R^3 中的最后一个代表羟基。

在最优选的实施方案中，本发明的芳基哌嗪衍生物是

N-(4-(4-苯基哌嗪-1-基)丁基)喹啉-6-甲酰胺；或

喹啉-6-羧酸 {4-[4-(2,3-二氟-苯基)-哌嗪-1-基]-丁基}-酰胺；

其对映异构体或它的对映异构体的混合物，或其药学上可接受的盐。

认为在本文中所描述的两个或多个实施方案的任意组合包含在本发明的范围之内。

药学上可接受的盐

本发明的芳基哌嗪衍生物可以适合于预期给药的任何形式提供。

合适的形式包括本发明的芳基哌嗪衍生物的药学上（生理学上）可接受的盐和前药（predrug）或前药（prodrug）形式。

药学上可接受的盐的实例包括，但不限于无毒的无机和有机酸盐，例如盐酸盐、氢溴酸盐、硝酸盐、高氯酸盐、磷酸盐、硫酸盐、甲酸盐、乙酸盐、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、双氢萘酸盐、庚酸盐、延胡索酸盐、谷氨酸盐、羟乙酸盐、乳酸盐、马来酸盐、丙二酸盐、扁桃酸盐、甲磺酸盐、萘-2-磺酸盐衍生的盐、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。所述盐可通过本领域描述的和公知的方法形成。

立体同分异构体

本发明的一些芳基哌嗪衍生物可以 (+) 和 (-) 形式以及外消旋形式

(±)存在。这些同分异构体的外消旋体以及个体同分异构体本身包括在本发明的范围之内。

外消旋体形式可通过公知的方法和技术被拆分为旋光对映体。分离非对映异构体的盐的一种方法是通过使用光学活性酸，并且通过碱处理释放光学活性胺。用于将外消旋体拆分为旋光对映体的另一种方法是基于在光学活性基质上的色谱。可进行立体选择合成方法。因此，本发明的外消旋化合物可被拆分为它们的旋光对映体，例如通过 D-或 L-盐（酒石酸盐、扁桃酸盐或樟脑磺酸盐）的分步结晶。

用于生产本发明的化学化合物的原料和/或中间体化合物还可通过本发明芳基哌嗪衍生物与光学活性的活化羧酸（例如那些衍生自 (+) 或 (-) 苯丙氨酸、(+) 或 (-) 苯基甘氨酸、(+) 或 (-) 樟脑酸）反应形成非对映异构体的酰胺或通过根据本发明使用的原料或中间体化合物与光学活性的氯甲酸酯等反应形成非对映异构体的氨基甲酸酯进行拆分。

用于拆分旋光同分异构体的其它的方法是本领域公知的。所述方法包括被 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。

光学活性化合物还可由光学活性原料制备。

制备方法

本发明的芳基哌嗪衍生物可通过常规化学合成方法，例如在工作实施例中所描述的那些方法制备。

通常，酰胺可通过标准操作将酸或酰氯转化为相应的羟基酰胺制备。酯可通过酸性原料与 1, 4-二羟基丁烷反应获得。在末端羟基被溴取代之后，羟基酰胺在碱的存在下经芳基哌嗪处理产生所需的最终产物。基于含醚范围的化合物可由适合的苯酚开始合成，然后经 1, 4-二羟基丁烷或 1, 5-二羟基戊烷缩合，随后转化为如上所述的最终产物。

本发明中间体化合物可通过与光学活性的活化羧酸（例如那些衍生自 (+) 或 (-) 苯丙氨酸、(+) 或 (-) 苯基甘氨酸、(+) 或 (-) 樟脑酸）

反应形成的非对映异构体的酰胺或通过中间体化合物与光学活性的氯甲酸酯等反应形成非对映异构体的氨基甲酸酯进行拆分。

生物学活性

本发明的芳基哌嗪衍生物被发现具有对多巴胺和 5-羟色胺受体的选择性。因此，在优选的实施方案中，本发明涉及本发明的芳基哌嗪衍生物用于治疗、预防或缓解包括人类的哺乳动物的疾病或障碍或病症的用途，该疾病或障碍或病症对多巴胺和 5-羟色胺受体，特别是 D_3 、 $5HT_{1A}$ 和 $5-HT_{2A}$ 受体亚型的调节有应答。

此外，本发明的芳基哌嗪衍生物对 hERG 没有显著活性，并且当其口服给药时具有良好的生物利用度。

因此，在优选的实施方案中，本发明涉及本发明的芳基哌嗪衍生物用于治疗、预防或缓解包括人类的哺乳动物的疾病或障碍或病症的用途，该疾病或障碍或病症对多巴胺和 5-羟色胺受体的调节有应答。

在更优选的实施方案中，所述疾病、障碍或病症是神经障碍或精神障碍，特别是精神障碍，包括精神分裂症、抑郁症、帕金森氏病、亨廷顿氏病、运动障碍（特别是张力失常）、焦虑、烦乱不安、强迫观念与行为的障碍、躁狂症、老年病、痴呆、性功能障碍、肌肉-骨骼疼痛综合征（特别是与纤维肌痛有关的疼痛）、睡眠障碍、物质滥用或成瘾、以及药物成瘾者的滥用倾向和戒断症状、可卡因滥用或成瘾。

在一个更优选的实施方案中，疾病、障碍或病症是神经障碍或精神障碍，特别是精神障碍，优选为精神分裂症。

在另一个优选的实施方案中，根据本发明所预期的疾病、障碍或病症是精神分裂症或帕金森氏病。

在一个第三优选的实施方案中，根据本发明所预期的疾病、障碍或病症是进食障碍、进食过量、强迫进食过量、不能调节进食、食欲亢进或贪吃症。

在一个第四优选的实施方案中，根据本发明所预期的疾病、障碍或病症由成瘾物质使用终止所引起的滥用倾向或戒断症状。这种成瘾物质包括含有烟碱的产品，例如烟草，阿片样物质，例如海洛因、可

卡因和吗啡，大麻，苯二氮革类，苯二氮革-样药物以及酒精。成瘾物质的戒断通常是特征在于焦虑和挫折、愤怒、焦虑、专心困难、烦乱不安、心率减慢和胃口增加以及体重增加的创伤性体验。

在另外的优选的实施方案中，本发明的芳基哌嗪衍生物在诊断方法中作为诊断工具使用，特别是用于体内受体成像（神经影像）。

药物组合物

在另一方面，本发明提供了新颖的药物组合物，该组合物包含治疗有效量的本发明的芳基哌嗪衍生物。

在用于治疗的本发明的芳基哌嗪衍生物可以化学原料化合物的形式给予时，优选在组合物中引入任选的在生理学上可接受的盐的形式的活性成分以及一种或多种佐剂、赋形剂、载体、缓冲剂、稀释剂和/或其它常规药物助剂。

在一个优选的实施方案中，本发明提供药物组合物，其包含本发明的芳基哌嗪衍生物或其药学上可接受的盐或衍生物，以及本领域公知并使用的一种或多种药学上可接受的载体，和任选的其它治疗和/或预防成分。所述载体必须是“可接受的”，其含义是该载体与其它制剂成分是相容的，并且对其接受者无害。

本发明的药物组合物可通过适合于所需治疗的任何便利的途径给予。优选的给药途径包括口服，特别是以片剂、胶囊、糖衣丸、粉末或液体形式口服，以及非肠道给药，特别是经皮、皮下、肌肉内、或静脉内注射给药。本发明的药物组合物可通过本领域的技术人员使用适合于所需制剂的标准方法和常规技术制备。当需要时，使用适合于提供活性成分持续释放的组合物。

在制剂技术和给药方面的其它细节可参考最新版的 Remington's Pharmaceutical Sciences (Maack Publishing Co., Easton, PA)。

实际剂量取决于待治疗疾病的性质和严重性，并且在医生的判断范围之内，而且可随着本发明特定情况通过剂量滴定而改变以产生所需治疗效果。但是，目前预期含有约 0.1-约 500mg 活性成分/单位剂量，优选为约 1-约 100mg 活性成分/单位剂量，最优选为约 1-约 10mg

活性成分/单位剂量的药物组合物适用于治疗性处理。

活性成分可以一个或几个剂量/天给予。在某种情况中，在低至 $0.1 \mu\text{g/kg i.v.}$ 和 $1 \mu\text{g/kg p.o.}$ 的剂量可获得满意的结果。目前，剂量范围的上限被认为是约 10 mg/kg i.v. 和 100 mg/kg p.o. 。优选的范围是约 $0.1 \mu\text{g/kg}$ -约 10 mg/kg/天 i.v. ，以及约 $1 \mu\text{g/kg}$ -约 100 mg/kg/天 p.o. 。

治疗方法

在另一方面中，本发明提供了用于诊断、治疗、预防或缓解包括人类的活动物体的疾病或障碍或病症的方法，该疾病、障碍或病症对多巴胺和 5-羟色胺受体的调节有应答，并且该方法包括对此需要的包括人类的活动物体给予治疗有效量的本发明的芳基哌嗪衍生物。

在本发明的上下文中，术语“治疗”涵盖了治疗、预防 (prevention)、预防 (prophylaxis) 或缓解，并且术语“疾病”涵盖了与所讨论的疾病有关的疾病 (illnesses)、疾病 (diseases)、障碍和病症。

根据本发明优选的适应症预期为上述那些。

目前预期活性药物成分 (API) 的合适剂量在约 0.1 -约 1000 mg API/天 ，更优选为约 10 -约 500 mg API/天 ，最优选为约 30 -约 100 mg API/天 ，但是取决于确切的给药方式、给药的形式、所考虑的适应症、受试者并且特别是所参加的受试者的体重，以及进一步主管医生或兽医的偏好和经验。

实施例

本发明还根据下述实施例进行举例说明，该实施例并非意欲以任何方式限制要求保护的本发明的范围。

实施例 1

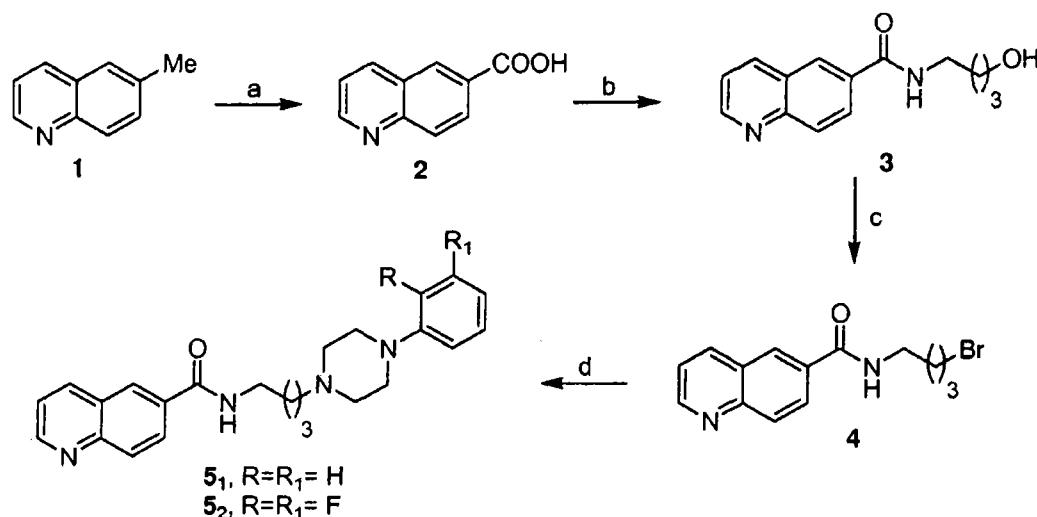
制备实施例

为了获得 S_1 和 S_2 所遵循的合成策略在下面的方案 1 中报道。

通过使用三氧化铬使市售的 6-甲基喹啉在酸性介质中被氧化为

相应的喹啉-6-羧酸 (2)。所述酸 2 在 1-羟基苯并三唑 (HOBt) 和 1,3-二环己基碳二亚胺 (DCC) 的存在下借助于与 4-氨基丁醇的偶联反应转化为羟基酰胺 3。后者在羟基基团溴化之后生成溴-衍生物 4，该溴-衍生物 4 在碱的存在下经适当的芳基哌嗪处理生成所需的产物 (5_{1,2})。

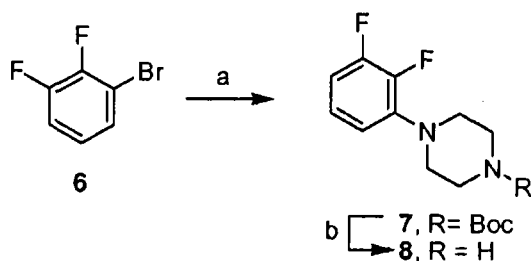
方案 1



a) CrO₃、H₂O/H₂SO₄ 回流; b) 4-氨基-1-丁醇、EDC、HOBt、TEA、CH₂Cl₂ 干燥, rt; c) CBr₄、PPh₃、CH₃CN, rt; d) 用于 5₁ 的 1-苯基哌嗪或用于 5₂ 的 8、TEA、CH₃CN, 回流。

根据方案 2 通过标准的钯催化反应以及随后经三氟乙酸 (TFA) 脱保护, 从 Boc-哌嗪和 1-溴-2,3-二氟苯 (6) 中获得合成 5₂ 所必需的 2,3-二氟苯基哌嗪。

方案 2



a) Boc-哌嗪、Pd₂(dba)₃、BINAP、NaOtBu、甲苯; b) TFA、CH₂Cl₂。

实验部分

试剂购自 Aldrich 并且按原样使用。反应过程使用配备有 UV 检测的 Merk 硅胶 60 F254 (0.040-0.063 mm) 通过 TLC 监测。Merk 硅胶 60 F254 (0.040-0.063 mm) 用于柱色谱。

使用电热 8103 装置在 Pyrex 毛细管中测定熔点，并且未校正。

^1H NMR 和 ^{13}C NMR 在 Varian 300 MHz 光谱仪上记录，并使用 TMS 作为内标。分裂模式被描述为单峰(s)、双峰(d)、三重峰(t)、四重峰(q)、双双峰(dd)和宽峰(br)；化学位移(δ)的数值以 ppm 表示并且偶合常数(J)以赫兹表示。

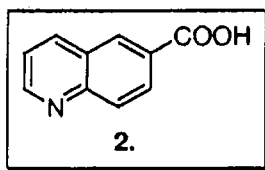
ESI-MS 谱通过 Agilent 1100 系列 LC/MSD 谱仪和 LCQDeca-THERMOFINNIGAN 谱仪进行。

元素分析在 Perkin Elmer 240C 元素分析仪上进行，并且除非另有说明否则所述结果在理论值的 $\pm 0.4\%$ 之内。

产率是指纯产物，并且并未优化。所有湿敏性反应在氩气氛下使用烘干的玻璃器皿和无水溶剂进行。所有有机层使用无水硫酸钠干燥。

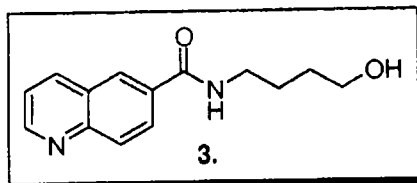
为了试验，化合物 5_{1,2} 通过标准操作转化为相应的盐酸盐。

6-喹啉羧酸 (2) (中间体化合物)



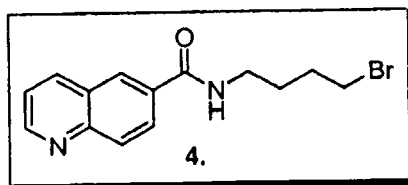
在 0°C 在氩气氛下，向 6-甲基喹啉(100.0 mg, 0.70 mmol)在 H_2O (1.0 mL) 和 H_2SO_4 (0.25 mL) 的溶液中，分份加入三氧化铬(272.0 mg, 2.72 mmol)，并且在回流 24 小时。在冷却时分离的硫酸氢盐的结晶沉淀通过过滤取出，溶解在 10% 氢氧化钠水溶液中，并且在用己烷洗涤后经乙酸再沉淀产生 85.0 mg 的标题化合物(70%的产率)，该化合物不经进一步纯化在下述步骤中使用。 ^1H NMR, 300 MHz, ($\text{DMSO}-d_6$) δ 7.61 (dd, 1H, $J_1 = 8.3$ Hz, $J_2 = 4.2$ Hz), 8.08 (d, 1H, $J = 8.8$ Hz), 8.20 (dd, 1H, $J_1 = 8.8$ Hz, $J_2 = 1.7$ Hz), 8.56 (d, 1H, $J = 8.2$ Hz), 8.67 (m, 1H), 9.00 (dd, 1H, $J_1 = 4.1$ Hz, $J_2 = 1.5$ Hz), 13.20 (br s, 1H); ^{13}C NMR, 300 MHz, ($\text{DMSO}-d_6$) 122.9, 127.9, 129.2, 129.5, 130.0, 131.7, 138.2, 150.0, 153.4, 167.7; ESI-MS m/z 196 $[\text{M}+\text{Na}]^+$, 174 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。分析($\text{C}_{10}\text{H}_7\text{NO}_2$) C, H, N。

N-(4-羟基丁基)喹啉-6-甲酰胺 (3) (中间体化合物)



在 0℃ 在氩气氛下，向 6-喹啉羧酸 (2) (200.0 mg, 1.16 mmol) 在干燥的二氯甲烷 (20.0 mL) 的溶液中加入三乙胺 (162.0 μL, 1.16 mmol)、1-羟基苯并三唑水合物 (171.0 mg, 1.27 mmol) 和 N-(3-二甲基氨基丙基)-N'-乙基碳二亚胺盐酸盐 (243.0 mg, 1.27 mmol); 该悬浮液加热至室温并搅拌 1h。然后，加入 4-氨基-1-丁醇 (117.0 μL, 1.27 mmol) 并且该混合物在室温搅拌过夜。使所得的悬浮液挥发，并且借助于快速色谱法 (10% 甲醇在氯仿中) 纯化粗产物产生 275.0 mg 的 3，为白色固体 (97% 的产率)。Mp (甲醇) 121-122℃; ¹H NMR, 300 MHz, (CDCl₃) δ 1.67-1.84 (m, 4H), 2.13 (br s, 1H); 3.48-3.59 (m, 2H), 3.76 (m, 2H), 7.02 (br s, 1H), 7.43 (m, 1H), 8.01-8.12 (m, 2H), 8.20 (d, 1H, *J* = 8.5 Hz), 8.30 (m, 1H), 8.94 (m, 1H)。ESI-MS *m/z* 511 [2M+Na]⁺, 267 [M+Na]⁺, 245 [M+H]⁺。分析 (C₁₄H₁₆N₂O₂) C, H, N。

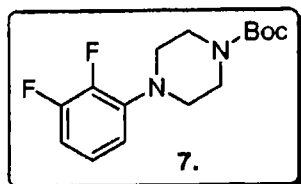
N-(4-溴丁基)喹啉-6-甲酰胺 (4) (中间体化合物)



在室温在剧烈搅拌下，向 N-(4-羟基丁基)喹啉-6-甲酰胺 (5) (500.0 mg, 2.05 mmol) 在干燥的乙腈 (30.0 mL) 中的溶液中加入三苯基膦 (808.0 mg, 3.08 mmol) 和四溴化碳 (1021.0 mg, 3.08 mmol)。在 2h 后，所述混合物经 15% NaOH 淬灭并且经 EtOAc (3 x 10mL) 提取。干燥有机层并且使其挥发。对残余物进行色谱 (10% 甲醇在氯仿中) 产生 480.0 mg 的 4 (75% 的产率)，为黄色固体。¹H NMR, 300 MHz, (CDCl₃) δ 1.66 (m, 2H), 1.77 (m, 2H), 3.26 (m, 2H), 3.36 (m, 2H), 7.22 (dd, 1H, *J*₁ = 8.2 Hz, *J*₂ = 4.4 Hz), 7.79 (br s, 1H),

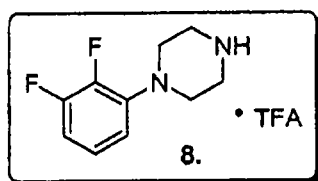
7.88 (m, 2H), 7.97 (dd, 1H, $J_1 = 8.9$ Hz, $J_2 = 1.9$ Hz), 8.17 (d, 1H, $J = 1.5$ Hz), 8.75 (dd, 1H, $J_1 = 4.3$ Hz, $J_2 = 1.6$ Hz); ESI-MS m/z 637 $[2M+Na]^+$, 330 $[M+Na]^+$, 308 $[M+H]^+$. 分析 ($C_{14}H_{15}BrN_2O$) C, H, N.

4-(2,3-二氟苯基)哌嗪-1-羧酸叔丁酯 (7) (中间体化合物)



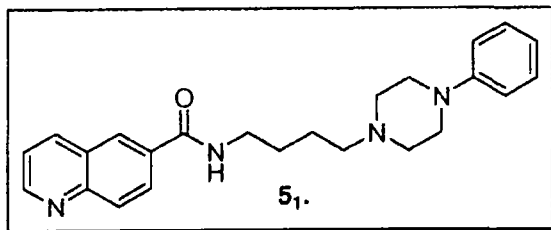
在密封的试管中, 将 1-溴-2,3-二氟苯 (517 mg, 2.68 mmol) $Pd_2(dba)_3$ (2%)、BINAP (4%) 和叔丁醇钠 (386.4 mg, 4.02 mmol) 加入到 N-Boc-哌嗪 (500 mg, 2.68 mmol) 中, 并且该固体溶解在干燥的甲苯 (5 mL) 中。所述混合物在 70°C 搅拌 90 min, 经 Celite® 过滤, 经乙酸乙酯洗涤, 并且有机层在减压下挥发。粗制物经快速色谱法 (40% 乙酸乙酯在己烷中) 纯化产生 7, 为淡黄色 (pale yellow) 固体 (95% 的产率): 1H NMR, 300MHz, ($CDCl_3$) δ 1.38 (s, 9H), 2.91 (m, 4H), 3.48 (m, 4H), 6.55 (m, 1H), 6.66 (m, 1H), 6.83 (m, 1H)。ESI-MS m/z 321 $[M+Na]^+$, 221, 199. 分析 ($C_{15}H_{20}F_2N_2O_2$) C, H, N.

1-(2,3-二氟苯基)哌嗪三氟乙酸盐 (8) (中间体化合物)



将三氟乙酸 (4 mL) 加入到 7, 在冰浴上冷却, 并且该混合物在室温搅拌 60min。粗制物浓缩并且经二乙醚洗涤, 直到该固体无色。

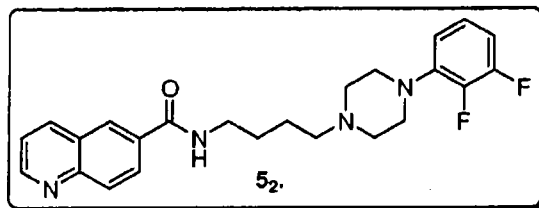
N-(4-(4-苯基哌嗪-1-基)丁基)喹啉-6-甲酰胺 (化合物 5₁)



在氩气氛下, 向 N-(4-溴丁基)喹啉-6-甲酰胺 (4) (480.0 mg, 1.56

mmol) 在干燥乙腈 (30.0 mL) 中的搅拌溶液加入 1-苯基哌嗪 (238.0 μL , 1.56 mmol) 和三乙胺 (240.0 μL , 1.72 mmol), 并且该溶液在搅拌下回流过夜。除去溶剂, 并且对粗产物进行色谱 (10% 甲醇在氯仿中) 产生 390.0 mg 的 5_1 (65% 的产率), 为白色固体: mp (甲醇) 151–152 $^{\circ}\text{C}$; ^1H NMR, 300 MHz, (CDCl_3) δ 1.65–1.75 (m, 4H), 2.45 (m, 2H), 2.58 (m, 4H), 3.14 (m, 4H), 3.54 (m, 2H), 6.84 (m, 3H), 7.07 (br s, 1H), 7.23 (m, 2H), 7.41 (m, 1H), 8.03 (m, 1H), 8.13 (m, 2H), 8.26 (m, 1H), 8.95 (m, 1H); ^{13}C NMR (CDCl_3); 24.7, 27.6, 40.4, 49.2, 53.4, 58.1, 116.2, 120.0, 122.1, 127.5, 127.8, 129.3, 130.1, 133.1, 137.1, 149.5, 151.4 (2C^{IV}), 125.1, 167.3; ESI-MS m/z 411 $[\text{M}+\text{Na}]^+$, 389 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。分析 ($\text{C}_{24}\text{H}_{28}\text{N}_4\text{O}$) C, H, N。

N-(4-(2,3-二氟苯基-1-基)丁基)喹啉-6-甲酰胺 (化合物 5_2)



在氩气氛下, 向 N-(4-溴丁基)喹啉-6-甲酰胺 (4) (120.0 mg, 0.39 mmol) 在干燥的乙腈 (10.0 mL) 中的搅拌溶液加入 1-(2,3-二氟苯基)哌嗪三氟乙酸盐 (8) (181 mg, 0.585 mmol) 和三乙胺 (109 μL , 0.78 mmol), 并且该溶液在搅拌下回流过夜。除去溶剂, 并且对粗产物进行色谱 (10% 甲醇在氯仿中) 产生 100.0 mg 的 5_2 (60% 的产率), 为无定形固体: ^1H NMR, 300 MHz, (CDCl_3) δ 1.72 (m, 4H), 2.47 (t, 2H, $J = 6.9$ Hz), 2.61 (m, 4H), 3.06 (m, 4H), 3.54 (q, 2H, $J = 6.1$ Hz), 6.55 (t, 1H, $J = 7.8$ Hz), 6.76 (m, 1H), 6.92 (m, 2H), 7.45 (m, 1H), 8.03 (m, 1H), 8.15 (m, 1H), 8.25 (m, 1H), 8.29 (m, 1H), 8.97 (m, 1H)。ESI-MS m/z 447 $[\text{M}+\text{Na}]^+$, 425 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。分析 ($\text{C}_{24}\text{H}_{26}\text{F}_2\text{N}_4\text{O}$) C, H, N。

实施例 2

生物学活性

体外结合研究

使用下述具体测定条件通过 MDS Pharma Services 完成的标准受体结合测定确定本发明化合物 5 对多巴胺和 5-羟色胺受体亚型的亲和力。

从这些测定中,发现本发明化合物 5 对多巴胺 D3 具有选择性,并且具有亚纳摩尔范围的 K_i 。

多巴胺 D3 (MDS 目录 No. 219800)

人类重组 CHO 细胞

配体 = 0.7 nM [^3H]-螺哌隆

非特异性的 = 25 μM S(-)-舒必利

5-羟色胺 5-HT_{1A} (MDS 目录 No. 271110)

人类重组 (CHO 细胞)

配体 = 1.5 nM [^3H] 8-OH-DPAT

非特异性的 = 10 μM 麦角苄酯

5-羟色胺 5-HT_{2A} (MDS 目录 No. 271650)

人类重组 (CHO 细胞)

配体 = 0.5 nM [^3H] 酮色林

非特异性的 = 1 μM 米安色林