



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 101472906 B

(45) 授权公告日 2012. 04. 25

(21) 申请号 200780022338. 5

(22) 申请日 2007. 06. 15

(30) 优先权数据

PA200600824 2006. 06. 16 DK

PA200601223 2006. 09. 22 DK

PA200601384 2006. 10. 25 DK

PA200700427 2007. 03. 20 DK

60/805, 014 2006. 06. 16 US

60/826, 666 2006. 09. 22 US

60/862, 826 2006. 10. 25 US

(85) PCT申请进入国家阶段日

2008. 12. 15

(86) PCT申请的申请数据

PCT/DK2007/050075 2007. 06. 15

(87) PCT申请的公布数据

W02007/144005 EN 2007. 12. 21

(73) 专利权人 H. 隆德贝克有限公司

地址 丹麦哥本哈根

(72) 发明人 B·邦-安德森 A·法尔特

A·摩克 H·洛佩茨德迪戈

R·霍尔姆 T·B·斯坦斯博尔

L·M·林加德 M·J·米利

M·H·罗克 J·布罗德森

M·约根森 N·穆尔

(74) 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司 72001

代理人 段晓玲 李连涛

(51) Int. Cl.

C07D 295/08 (2006. 01)

A61K 31/495 (2006. 01)

A61P 25/24 (2006. 01)

A61P 25/28 (2006. 01)

A61P 25/18 (2006. 01)

A61P 25/22 (2006. 01)

A61P 25/32 (2006. 01)

A61P 25/34 (2006. 01)

A61P 25/36 (2006. 01)

(56) 对比文件

CN 1561336 A, 2005. 01. 05, 说明书第 1 页第 5 行至第 22 页第 20 行.

CN 1561336 A, 2005. 01. 05, 说明书第 4, 7-8, 18 页以及权利要求 11-12.

W0 2005/094896 A2, 2005. 10. 13, 说明书第 [0001] 至 [0076] 段.

CN 1606548 A, 2005. 04. 13, 说明书第 1 页第 1 段至第 26 页第 2 段.

审查员 宫方斌

权利要求书 2 页 说明书 32 页 附图 18 页

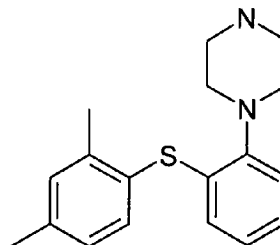
(54) 发明名称

作为用于治疗认知损伤的、具有结合的对血清素再吸收、5-HT₃ 和 5-HT_{1A} 活性的化合物的 1-[2-(2, 4-二甲基苯基硫烷基)-苯基]哌嗪

(57) 摘要

1-[2-(2, 4-二甲基苯基硫烷基)-苯基]哌嗪对 SERT、5-HT₃ 和 5-HT_{1A} 表现出有效的活性, 并且可以以原样用于治疗认知损伤患者、特别是抑郁

患者。



1. 晶体形式的化合物 1-[2-(2,4-二甲基苯基硫烷基)苯基]哌嗪氢溴酸盐,该化合物的 XRPD 如图 3 所示。

2. 根据权利要求 1 所述的化合物,该化合物的粒径分布对应于:

D98% :650-680 μm , D50% :230-250 μm , 和 D5% :40-60 μm ;

D98% :370-390, D50% :100-120 μm , D5% :5-15 μm ;

D98% :100-125 μm , D50% :15-25 μm , 和 D5% :1-3 μm , 或者

D98% :50-70 μm , D50% :3-7 μm , 和 D5% :0.5-2 μm 。

3. 一种药物组合物,其包含根据权利要求 1-2 的任意一项中所述的化合物以及可药用的赋形剂。

4. 根据权利要求 3 所述的组合物,所述组合物为通过湿法造粒制备的片剂,并且包含无水磷酸氢钙、玉米淀粉、PVP-VA 共聚物、微晶纤维素、羟基乙酸淀粉钠、滑石和硬脂酸镁。

5. 根据权利要求 4 所述的组合物,其包含:

HBr 盐	3-8%
无水磷酸氢钙	35-45%
玉米淀粉	15-25%
PVP-VA 共聚物	2-6%
微晶纤维素	20-30%
羟基乙酸淀粉钠	1-3%
滑石	2-6%
硬脂酸镁	0.5-2%。

6. 根据权利要求 4 所述的组合物,其包含:

HBr 盐	约 5%
无水磷酸氢钙	约 39%
玉米淀粉	约 20%
PVP-VA 共聚物	约 3%
微晶纤维素	约 25%
羟基乙酸淀粉钠	约 3%
滑石	约 4%
硬脂酸镁	约 1%。

7. 根据权利要求 1-2 的任意一项中所述的化合物在制备用于治疗疾病的药剂中的用途,所述疾病为:情感障碍、抑郁、焦虑、压力性尿失禁、呕吐、IBS、饮食紊乱、慢性疼痛、阿尔茨海默氏症、ADHD、PTSD、热潮、睡眠呼吸暂停、酗酒、尼古丁或碳水化合物成瘾、药物滥用、或者酒精或毒品滥用。

8. 根据权利要求 1-2 的任意一项中所述的化合物在制备药剂中的用途,其中所述药剂用于治疗下列疾病:严重抑郁性紊乱、产后抑郁症、与双相精神障碍有关的抑郁、阿尔茨海

默氏症、精神病、癌症、老龄或帕金森氏症、广泛性焦虑症、社交焦虑症、强迫症、惊恐障碍、恐慌发作、恐惧症、社交恐惧症、广场恐惧症、部分应答、治疗抵抗性抑郁、认知损伤、精神忧郁症。

作为用于治疗认知损伤的、具有结合的对血清素再吸收、
5-HT₃ 和 5-HT_{1A} 活性的化合物的 1-[2-(2,4- 二甲基苯基
硫烷基)- 苯基] 哌嗪

技术领域

[0001] 本发明涉及这样的化合物,该化合物表现出血清素再吸收的抑制活性、并对血清素受体 1A(5-HT_{1A}) 和血清素受体 3(5-HT₃) 具有活性,并且该化合物可以以原样用于治疗 CNS 相关的疾病。

背景技术

[0002] 选择性血清素再吸收抑制剂 (SSRI) 已经是多年来用于治疗某些 CNS 相关疾病 (特别是抑郁、焦虑和社交恐惧症) 的第一选择疗法,这是因为与之前使用的化合物 (即,传统的三环化合物) 相比,这些抑制剂是有效的、耐受性良好的并且具有有利的安全性。

[0003] 但是,使用 SSRI 进行治疗性的治疗受到大量的非响应者的阻碍,所述的非响应者即为对 SSRI 治疗不产生响应或对 SSRI 治疗仅产生有限程度的响应的患者。此外,通常,SSRI 治疗在治疗几个星期后才开始显示出效果。

[0004] 为了避免 SSRI 治疗的这些缺点,精神病学家有时采用强化策略。例如,通过结合诸如碳酸锂或三碘化甲状腺素之类的情绪稳定剂或者通过平行采用电击疗法来强化抗抑郁剂的作用。

[0005] 已知,抑制血清素转运蛋白 (SERT)、以及对一种或多种血清素受体具有活性的这种结合是有利的。之前已经发现,血清素再吸收抑制剂与具有 5-HT_{2C} 拮抗作用或反向激动作用 (化合物对 5-HT_{2C} 受体具有负效力) 的化合物相结合会使最终区域中的 5-HT (血清素) 的水平大幅提高,如在微透析试验中测定的那样 (参见专利文献 WO 01/41701)。这在临床上可能意味着抗抑郁剂作用的起效更快,并且可能意味着血清再吸收抑制剂 (SRI) 的治疗作用得以强化或增强。

[0006] 类似的,已经报道心得乐 (其作为一种 5-HT_{1A} 部分激动剂) 与血清素再吸收抑制剂相结合会快速起效 [Psych. Res., 125, 81-86, 2004]。

[0007] 诸如抑郁、焦虑和精神分裂症之类的 CNS 相关疾病经常与诸如认知障碍或损伤之类的紊乱或功能障碍并存发生 [Scand. J. Psych., 43, 239-251, 2002 ; Am. J. Psych, 158, 1722-1725, 2001]。

[0008] 推测有多种神经递素与调节认知过程的神经元事件有关。具体而言,胆碱能体系在认知过程中起到重要作用,因此影响胆碱能体系的化合物可潜在地用于治疗认知损伤。已知,影响 5-HT_{1A} 受体和 / 或 5-HT₃ 受体的化合物也影响了胆碱能体系,并且这些化合物可以以原样用于治疗认知损伤。

[0009] 因此,预计发挥 5-HT_{1A} 和 / 或 5-HT₃ 受体活性的化合物可用于治疗认知损伤。此外还发挥 SERT 活化作用的化合物可特别用于治疗抑郁症患者的认知损伤,这是因为这种化合物还提供了治疗抑郁症的快速起效作用。

[0010] WO 03/029232 公开了例如化合物 1-[2-(2,4- 二甲基苯基 - 硫烷基) 苯基] 哌嗪

(实施例 1e 所述) 作为具有 SERT 活化作用的化合物。

发明内容

[0011] 另人惊奇的是, 本发明人发现 1-[2-(2,4- 二甲基苯基硫烷基 (sulfanyl)) 苯基] 哌嗪发挥了 SERT 抑制作用、5-HT₃ 拮抗作用和 5-HT_{1A} 部分激动作用的结合作用。因此, 在本发明的一个实施方案中, 提供了化合物 I 及其可药用的盐, 所提供的化合物 I 为 1-[2-(2,4- 二甲基苯基硫烷基) 苯基] 哌嗪, 条件是所述化合物并非为非晶体形式的游离碱。

[0012] 在一个实施方案中, 本发明提供了化合物 I 在治疗中的用途。

[0013] 在一个实施方案中, 本发明提供了包含化合物 I 的药物组合物。

[0014] 在一个实施方案中, 本发明提供了治疗方法, 该方法包括向需要化合物 I 的患者给药有效量的化合物 I。

[0015] 在一个实施方案中, 本发明提供了化合物 I 在药物制备中的用途。

附图说明

[0016] 图 1 : 晶体碱的 XRPD。

[0017] 图 2 : α 型氢溴酸盐的 XRPD。

[0018] 图 3 : β 型氢溴酸盐的 XRPD。

[0019] 图 4 : γ 型氢溴酸盐的 XRPD。

[0020] 图 5 : 氢溴酸盐半水合物的 XRPD。

[0021] 图 6 : 乙酸乙酯溶剂化物与 α 型氢溴酸盐的混合物的 XRPD。

[0022] 图 7 : 盐酸盐的 XRPD。

[0023] 图 8 : 盐酸盐一水合物的 XRPD。

[0024] 图 9 : 甲磺酸盐的 XRPD。

[0025] 图 10 : 富马酸盐的 XRPD。

[0026] 图 11 : 马来酸盐的 XRPD。

[0027] 图 12 : 内消旋 - 酒石酸盐的 XRPD。

[0028] 图 13 : L-(+)- 酒石酸盐的 XRPD。

[0029] 图 14 : D-(-)- 酒石酸盐的 XRPD。

[0030] 图 15 : 硫酸盐的 XRPD。

[0031] 图 16 : 磷酸盐的 XRPD。

[0032] 图 17 : 硝酸盐的 XRPD。

[0033] 图 18 : 本发明的化合物在皮内福尔马林测试中的作用。X 轴示出了给药化合物的量; Y 轴示出舔舐爪子所花费的时间 (秒)。图 18a : 在 0-5 分钟内的响应; 图 18b : 在 20-30 分钟内的响应。

[0034] 图 19a : 在给药 1-[2-(2,4- 二甲基苯基硫烷基) 苯基] 哌嗪 HBr 盐时, 自由运动大鼠的前额叶皮层中胞外乙酰胆碱的水平。

[0035] 图 19b : 在给药 1-[2-(2,4- 二甲基苯基硫烷基) 苯基] 哌嗪 HBr 盐时, 自由运动大鼠的腹侧海马中胞外乙酰胆碱的水平。

[0036] 图 20 : 在获得 (acquisition) 前 60 分钟时给予的 1-[2-(2,4- 二甲基苯基硫烷基)

苯基]哌嗪 HBr 盐对 Sprague-Dawley 大鼠的关联性条件化恐惧所产生的影响。在对足进行电击 US 之前的 58 秒适应时间（电击前获得）内对冻结行为评分（白色柱）。在训练过程后 24h 时测定冻结行为（保持测试）（黑色柱）。

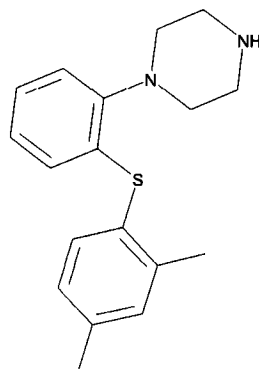
[0037] 图 21：在保持测试前 1h 时给予的 1-[2-(2,4-二甲基苯基硫烷基)苯基]哌嗪 HBr 盐对 Sprague-Dawley 大鼠的关联性条件化恐惧的所产生的影响。在对足进行电击 US 之前的 58 秒期间（获得）内对冻结行为评分（白色柱）。在训练过程后 24h 时测定冻结行为（保持测试）（黑色柱）。

[0038] 图 22：在获得过程后即刻给予的 AA21004 对 Sprague-Dawley 大鼠的关联性条件化恐惧的所产生的影响。在对足进行电击 US 之前的 58 秒期间（电击前获得）内对冻结行为评分（白色柱）。在训练过程后 24h 时测定冻结行为（保持测试）（黑色柱）。

具体实施方式

[0039] 本发明涉及化合物 I (1-[2-(2,4-二甲基苯基硫烷基)苯基]哌嗪) 及其可药用的盐,所述化合物 I 的结构如下:

[0040]



[0041] 条件是化合物 I 并非为非晶体形式的游离碱。

[0042] 在一个实施方案中,所述的可药用的盐为非毒性酸的酸加成盐。所述的盐包括由有机酸制成的盐,所述的有机酸例如有马来酸、富马酸、苯甲酸、抗坏血酸、琥珀酸、草酸、二亚甲基水杨酸、甲磺酸、乙二磺酸、乙酸、丙酸、酒石酸、水杨酸、柠檬酸、葡萄糖酸、乳酸、苹果酸、杏仁酸、肉桂酸、宁康酸、天门冬氨酸、硬脂酸、棕榈酸、衣康酸、乙醇酸、对氨基苯甲酸、谷氨酸、苯磺酸、茶碱乙酸以及 8- 卤代茶碱乙酸 (例如 8- 溴代茶碱乙酸)。所述的盐还可以由无机盐制得,例如盐酸、氢溴酸、硫酸、氨基磺酸、磷酸和硝酸。特别提及由甲磺酸、马来酸、富马酸、内消旋酒石酸、(+)- 酒石酸、(-)- 酒石酸、盐酸、氢溴酸、硫酸、磷酸和硝酸制成的盐。清楚地提及氢溴酸盐。

[0043] 由于口服剂型 (特别是片剂) 易于给药以及由此形成的更好的顺应性,所以患者通常优选这种剂型。对于片剂而言,优选的是活性组分为晶体。在一个实施方案中,本发明的化合物为晶体。

[0044] 在一个实施方案中,本发明的晶体为溶剂化物,即,其中溶剂分子形成了晶体结构的部分的晶体。所述的溶剂化物可以由水形成,在这种情况下,所述的溶剂化物通常被称为水合物。可供选用的其他方式是,所述的溶剂化物可以由诸如乙醇、丙酮或乙酸乙酯之类的其他溶剂形成。溶剂化物的确切的量通常取决于多种条件。例如,当温度升高或相对湿度

降低时,水合物通常会失去水。

[0045] 在一个实施方案中,本发明的化合物为非溶剂化的晶体。

[0046] 一些化合物在暴露于潮湿环境中时是吸湿性的,即,吸收水。吸湿性通常被认为是存在于药物配制剂(特别是在干态配制剂中,例如片剂)中的化合物的不理想的性质。在一个实施方案中,本发明提供了具有低吸湿性的晶体。对于使用了晶体活性组分的口服剂型而言,如果所述的晶体被良好的定义,则是有利的。就这一点而言,术语“良好定义”具体是指化学计量被良好地定义,即,构成盐的离子间的比例为小的整数之间的比例,例如 1:1、1:2、2:1、1:1:1 等。在一个实施方案中,本发明的化合物是被良好定义的晶体。

[0047] 本发明的晶体化合物可以以一种以上的形式存在,即,它们可以以多晶型存在。如果化合物可以以一种以上的形式结晶,则形成多晶型。本发明旨在涵盖既可以为纯的化合物又可以为它们的混合物的所有这些多晶型。

[0048] 在一个实施方案中,本发明的化合物为纯化形式。术语“纯化形式”欲指根据情况,化合物基本不含其他化合物,或者相同化合物的其他形式。

[0049] 在一个实施方案中,本发明提供了本发明化合物的晶体盐,其 XRDP 如图 1-17 所示,具体如图 2、3、4 和 5 所示。

[0050] 下表表示了本发明化合物的主要的 XRDP 反射(reflection)。

[0051] 选择的 X-射线峰值位置($^{\circ} 2\theta$),所有值 $\pm 0.1^{\circ}$

[0052]

晶体碱	11.10	16.88	17.42	22.23	
- 氢溴酸盐(α)	5.85	9.30	17.49	18.58	
- 氢溴酸盐(β)	6.89	9.73	13.78	14.62	
- 氢溴酸盐(γ)	11.82	16.01	17.22	18.84	
- 氢溴酸盐(水合物)	10.69	11.66	15.40	17.86	
- 氢溴酸盐(乙酸乙酯溶剂化物)	8.29	13.01	13.39	16.62	
- 盐酸盐	9.41	12.37	19.66	22.55	
- 盐酸盐(一水合物)	7.72	13.45	15.39	17.10	
- 甲磺酸盐	8.93	13.39	15.22	17.09	
- 富马酸氢盐	5.08	11.32	17.12	18.04	
- 马来酸氢盐	9.72	13.19	14.72	17.88	
- 内消旋酒石酸氢盐	9.51	10.17	16.10	25.58	
- L-(+)-酒石酸氢盐	13.32	13.65	14.41	15.80	
- D-(-)-酒石酸氢盐	13.32	13.65	14.41	15.80	
- 硫酸氢盐	11.82	17.22	17.72	20.13	
- 磷酸二氢盐	7.91	11.83	15.69	17.24	
- 硝酸盐	12.50	17.41	18.12	18.47	

[0053] 例如,如图 2-5 所证实的那样,本发明的化合物(在此情况中为氢溴酸盐)可以以多种形式(即,多晶型)存在。多晶型可以具有不同的性质,如实施例 4d 所示。由 DSC 测定的较高的熔点证实, β 型氢溴酸盐是更稳定的,并且溶解度更低。此外, β 型氢溴酸盐的低吸湿度和溶解度的结合是吸引人的,这使得该化合物特别适用于制备片剂。因此,在一个实施方案中,本发明提供了 1-[2-(2,4-二甲基苯基硫烷基)苯基]哌嗪的氢溴酸盐,其以大约 6.89、9.73、13.78 和 14.62($^{\circ} 2\theta$)角发生 XRDP 反射,XRPD 的具体情况如图 3 所示。

[0054] 活性组分的溶解度对于剂型的选择也是有重要意义的,这是因为剂型对生物利用度可以具有直接影响。对于口服剂型而言,通常认为活性组分具有较高的溶解度是有利的,

这是因为其使得生物利用度提高。

[0055] 脑皮层和海马胆碱能神经传递对于认知是非常重要的,并且大量的临床前观察指出生物素受体 $1A(5-HT_{1A})$ 对于所述体系的重要性。T. Koyama 在 *Neurosci. Lett.*, 265, 33-36, 1999 中报道, $5-HT_{1A}$ 激动剂 BAYX3702 增多了大鼠中乙酰胆碱由脑皮层和海马中的流出。有趣的是, $5-HT_{1A}$ 拮抗剂 WAY-100635 能够消除 BAYX3702 的影响,表明 BAYX3702 的影响是 $5-HT_{1A}$ 介导的。

[0056] 大量的研究已经报道了 $5-HT_{1A}$ 调节剂对认知损伤的作用。A. Meneses 在 *Neurobiol. Learn. Memory*, 71, 207-218, 1999 中报道, 部分 $5-HT_{1A}$ 激动剂 (±)-8-羟基-2-(二正丙基氨基)-1,2,3,4-四氢化萘, HCl (8-OH-DPAT) 促进了正常大鼠的学习巩固,并且使意识损伤大鼠的认知功能正常化。

[0057] 这些临床前的观察结果似乎在临床中也有所反映。T. Sumiyoshi 在 *Am. J. Psych.*, 158, 1722-1725, 2001 报道了这样的研究,其中使患者接受典型的抗精神病药物(例如氟哌丁苯、舒必利和胍迷清,这些都不具有 $5-HT_{1A}$ 活性)、以及安慰剂或坦度螺酮(其为 $5-HT_{1A}$ 激动剂)。在抗精神病药物的基础上接受坦度螺酮的患者表现为它们的认知能力得到改善,而接受安慰剂的患者则没有得到这种改善。类似的,非典型的抗精神病药物(例如氯氮平,其也为 $5-HT_{1A}$ 激动剂)增强了精神分裂症患者的认知能力,而典型的抗精神病药物(例如氟哌丁苯,其不具有 $5-HT_{1A}$ 活性)则不具有这种增强效果,参见 Y. Chung, *Brain Res.*, 1023, 54-63, 2004。

[0058] 如上所述,胆碱能体系被认为与调节认知的神经元事件有关,并且胆碱能体系可受到血清素受体 $3(5-HT_3)$ 的抑制控制 [(Giovannini 等, *JPharmacol Exp Ther* 1998, 285 : 1219-1225 ;Costall 和 Naylor, *Current DrugTargets-CNS & Neurobiol Disord* 2004, 3 : 27-37)]。

[0059] 在小鼠的适应测试中,在大鼠的 T 迷宫强制交替的作业中,以及在绒猴的目标分辨及倒序学习的作业中,恩丹西酮减小了由毒蝇碱、东莨菪碱或在基底核中出现的胆碱能途径的损毁而引起的损伤 (Barnes 等, *Pharmacol Biochem Behav* 1990, 35 :955-962 ; Carey 等, *Pharmacol Biochem Behav* 1992, 42 :75-83)。Boast 等人 (*Neurobiol Learn Mem* 1999, 71 :259-271) 使用 MK-801 (一种 NMDA 受体的非竞争性拮抗剂) 来破坏在延迟的、与样品八臂迷宫作业非匹配的系统训练中训练的大鼠的认知能力。恩丹西酮显示出阻断了认知损伤。此外,在乙醇对小鼠的消极躲避中的遗忘作用的研究中,乙醇的这种遗忘作用可以由恩丹西酮部分地恢复至正常 (Napiorkowska-Pawlak 等, *Fundam Clin pharmacol* 2000, 14 :125-131)。因此,在临床前的模型中,在胆碱能体系被损伤之后, $5-HT_3$ 的拮抗作用可以促进胆碱能的传递 (Diez-Ariza 等, *Psychopharmacology* 2003, 169 :35-41 ;Gil-Bea 等, *Neuropharmacol* 2004, 47 :225-232),表明了采用上述治疗方法来治疗认知紊乱的基础。

[0060] 在健康雄性受试对象的随机双盲交叉研究中,语言和空间记忆的评估情况以及持续不变的记忆力证明, $5-HT_3$ 拮抗剂 (阿洛司琼) 减弱了东莨菪碱诱导的语言和空间记忆的缺陷 (Preston, *Recent Advances in the treatment of Neurodegenerative disorders and cognitive function*, 1994, (编辑) Racagni 和 Langer, Basel Karger, 89-93 页)。

[0061] 总之,据信,发挥 $5-HT_{1A}$ 部分激动剂活性以及 $5-HT_3$ 拮抗剂活性的化合物特别可用于治疗认知损伤。另外发挥血清素再吸收抑制作用的化合物特别可用于治疗与抑郁有关的

认知损伤,这是因为血清素再吸收的抑制作用结合 5-HT_{1A} 的部分激动作用将使得在治疗抑郁症的过程中可以快速起效。

[0062] 如实施例 1 所示,本发明的化合物是人血清素转运体的有效抑制剂,即,它们抑制了血清素的再吸收。此外,所述的化合物是小鼠、大鼠、豚鼠和犬 5-HT₃ 受体的有效拮抗剂。在人 5-HT₃ 受体(其被克隆到卵母细胞中)中,发现所述的化合物在低浓度(IC₅₀ 约为 30nM)时为拮抗剂,而在较高浓度(ED₅₀ = 2.1 μM)时,所述化合物表现出激动剂性质。本发明的化合物以高浓度的随后应用没有显示出任何激动响应,这可能是由于在体外快速脱敏或直接拮抗所导致。因此,低浓度的本发明的化合物对人 5-HT₃ 受体显示出显著的拮抗作用,这在其他种类动物的 5-HT₃ 受体中也可以观察到。

[0063] 在大鼠和小鼠的脑匀浆中,本发明的化合物以极低的亲和性与 5-HT_{1A} 受体结合。但是,本发明的化合物以 40nM 的 K_i 与人 5-HT_{1A} 受体结合。此外,功能数据表明,本发明的化合物为人 5-HT_{1A} 受体的部分激动剂,显示为 85% 的效力。

[0064] 预计,本发明中对 SERT、5-HT₃- 和 5-HT_{1A} 受体的活性有助于所述化合物在人体内的性能(profile)。

[0065] 如实施例 26 所示,本发明的化合物使得大鼠的前额叶皮层和腹侧海马中的乙酰胆碱的胞外水平增加。这些临床前的发现希望能转化为治疗认知损伤的临床效果,这样,在例如阿尔茨海默氏症中,在对认知损伤的治疗中使用了乙酰胆碱酯酶的抑制剂。对上述立场的进一步支持可以在实施例 27 中找到,其中所得数据表明,本发明的化合物增强了大鼠的背景记忆。总之,本发明化合物的药理学性能与对乙酰胆碱水平的作用相结合,并且大鼠的记忆强烈地表明,本发明的化合物可用于治疗认知损伤。

[0066] 在一个实施方案中,本发明涉及治疗认知缺陷或认知损伤的方法,该方法包括向需要本发明化合物的患者给药治疗有效量的该化合物。

[0067] 认知缺陷或认知损伤包括认知功能或认知领域(例如工作记忆、注意力和警觉性、语言学习和记忆、视觉学习和记忆、推理和对问题的解决,如执行功能、处理速度和/或社会认知)的衰退。具体而言,认知缺陷和认知损伤可以表现为缺乏注意力、思维瓦解、思维缓慢、理解困难、注意力集中困难、解决问题的能力发生损伤、记忆力差、思想表达困难和/或难以使思想、感情和行为一体化、或难以消除无关的思想。术语“认知缺陷”和“认知损伤”是指相同的意思,并可互换使用。

[0068] 在一个实施方案中,所述的患者还被诊断出具有其它 CNS 紊乱,例如情感紊乱,如抑郁;广义抑郁(generalised depression);严重抑郁性紊乱(major depressive disorder);焦虑症,包括广泛性焦虑症和惊恐障碍;强迫症;精神分裂症;帕金森氏症;痴呆;AIDS 痴呆;ADHD;年龄有关的记忆损伤;或阿尔茨海默氏症。

[0069] 认知损伤是抑郁症(例如严重抑郁性紊乱)的典型特征之一。从抑郁状态的改善还将使认知损伤得到改善的意义上来说,认知紊乱在一定程度上可能次于抑郁。但是,还有清楚的证据表明,认知紊乱事实上与抑郁无关。例如,已经有研究显示,在从抑郁中恢复过来时,认知损伤仍会持续[J. Nervous Mental Disease, 185, 748-754, 197]。此外,抗抑郁剂对抑郁和认知损伤的不同效果进一步为以下观点提供了支持,所述的观点为:虽然抑郁和认知损伤经常并存发生,但是抑郁与认知损伤无关。尽管血清素和去甲肾上腺素药物使抑郁症状得到相当大的改善,但是许多研究已经表明,调节去甲肾上腺素体系不会如同调节

血清素那样的改善认知功能 [Brain Res. Bull, 58, 345-350, 2002 ;Hum Psychopharmacol, 8, 41-47, 1993]。

[0070] 据信,通过给药本发明的化合物来治疗抑郁患者的认知损伤是特别有利的。预计,本发明化合物的多元药理学 (multifaceted pharmacology) (具体而言为对 SERT、5-HT₃ 和 5-HT_{1A} 的活性) 使得认知功能得以改善、以及使对抑郁状态的治疗得以快速起效。

[0071] 在中老年人中,认知损伤是特别重要的考虑。认知损伤通常随着年龄的增加而变严重,并且随着抑郁症的发生而进一步变严重。因此,在一个实施方案中,待治疗认知损伤的患者为中老年人,特别是患有抑郁症的中老年人。

[0072] 如上文所述,在精神分裂症患者中,认知功能通常受到损伤。此外,许多研究已经断定,在精神分裂症中,认知功能与职业功能有关 [Schizophrenia Res., 45, 175-184, 2000]。在一个实施方案中,待治疗认知损伤的患者为精神分裂症患者。

[0073] 5-HT₃ 受体拮抗剂已经又被提出用于治疗诸如呕吐、化疗诱导的呕吐、成瘾、药物滥用、疼痛、肠易激综合征 (IBS)、精神分裂症和饮食紊乱 [Eur. J. Pharmacol, 560, 1-8, 2007 ;Pharmacol. Therapeut., 111, 855-876, 2006 ;Alimentary Pharmacol. Ther., 24, 183-205, 2006]。

[0074] 临床研究表明,将米氮平和 SSRI 相结合来治疗临床响应不充分的抑郁患者要优于单独使用 SSRI 来治疗临床响应不充分的抑郁患者 (治疗难治性抑郁症、TRD 或抵抗性抑郁症) [Psychother. Psychosom., 75, 139-153, 2006]。米氮平为 5-HT₂ 和 5-HT₃ 的拮抗剂,其为以下观点提供了支持,所述的观点为:本发明的化合物可用于治疗 TRD。

[0075] 热潮是与绝经过渡期有关的症状。一些妇女可能遭受这种症状通常达到会干扰睡眠或行为的程度,并达到需要治疗的程度。几十年来,已经建立使用雌激素的激素取代疗法来进行实践,但是最近,对其副作用 (例如乳腺癌和心脏事件) 提出了关注。使用 SSRI 进行的临床试验表明,这些化合物对热潮具有效果,但效果小于雌激素 [J. Am. Med. Ass., 295, 2057-2071, 2006]。然而,使用抑制血清素再吸收的化合物 (例如本发明的化合物) 来治疗热潮可能是不能或不愿接受雌激素的妇女的可供选用的治疗方法。

[0076] 睡眠呼吸、阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征或阻塞性睡眠呼吸障碍为一种紊乱,其有效的药物疗法仍有待确定。但是,许多动物研究表明,5-HT₃ 拮抗剂 (例如本发明的化合物) 可以有效地治疗这些疾病 [Sleep, 21, 131-136, 1998 ;Sleep, 8, 871, 878, 2001]。

[0077] 在一个实施方案中,本发明涉及治疗疾病的方法,该方法包括向需要本发明化合物的患者给药治疗有效量的该化合物,其中所述的疾病选自:情感障碍、抑郁、严重抑郁性紊乱、产后抑郁症、与双相精神障碍有关的抑郁、阿尔茨海默氏症、精神病、癌症、老龄或帕金森氏症、焦虑、广泛性焦虑症、社交焦虑症、强迫症、惊恐障碍、恐慌发作、恐惧症、社交恐惧症、广场恐惧症、压力性尿失禁、呕吐、IBS、饮食紊乱、慢性疼痛、部分应答、治疗抵抗性抑郁、阿尔茨海默氏症、认知损伤、ADHD、精神忧郁症、PTSD、热潮、睡眠呼吸暂停、酗酒、尼古丁或碳水化合物成瘾、药物滥用及酒精或毒品滥用。在一个实施方案中,待治疗上述所列疾病中的任意一种疾病的患者最初被诊断为患有所述的疾病。

[0078] 公知的是,使用一般的抗抑制剂并使用特别的 SSRI 来进行治疗可能与性功能障碍有关,而这通常会导致治疗中断。多达 30-70% 的涉及 SSRI 的患者报道发生了性功能缺陷 [J. Clin. Psych., 66, 844-848, 2005], 这种缺陷包括:性欲降低,性高潮延迟、降低或缺

乏,性刺激减退以及勃起功能障碍。在临床试验中,共有 114 名受试对象已经接受了本发明的化合物:在这 114 名受试对象中,只有 1 名受试对象报道发生了性功能障碍。这些数据表明,使用本发明的化合物进行临床干预另人吃惊地几乎不与性功能缺陷有关。

[0079] 如上所述,本发明的化合物特别良好地适用于治疗慢性疼痛。慢性疼痛包括以下这些迹象,例如幻肢痛、神经性疼痛、糖尿病神经病变、带状疱疹后遗神经痛(PHN)、腕管综合征(CTS)、HIV 神经病变、复杂性局部疼痛综合征(CPRS)、三叉神经痛/三叉神经性疼痛/痛性抽搐、外科手术(例如术后镇痛)、糖尿病血管并发症、与胰岛素有关的毛细管抵抗或糖尿病症状、与心绞痛有关的疼痛、与月经有关的疼痛、与癌症有关的疼痛、牙痛、头痛、偏头痛、紧张性头痛、三叉神经痛、颞颌关节综合症、肌筋膜疼痛肌肉损伤综合症、纤维肌痛综合症、骨关节疼痛(骨关节炎)、风湿性关节炎、与风湿性关节炎、与烧伤有关的风湿性关节炎和与烧伤有关的外伤导致的水肿、由于骨关节炎而导致的扭伤或骨折疼痛、骨质疏松症、骨转移或未知的原因、痛风、纤维组织炎、肌筋膜疼痛、胸廓出口综合症、上背疼痛或下背疼痛(其中背部疼痛由系统性、局部或原发性脊柱疾病(神经根病变))、盆底疼痛、心源性胸痛、非心源性胸痛、与脊髓损伤(SCI)相关的疼痛、卒中后疼痛、癌症神经病变、AIDS 疼痛、镰状细胞疼痛或老年疼痛。

[0080] 实施例 16 中列出的数据表明,本发明的化合物可用于治疗疼痛,并且该化合物甚至可以具有镇痛效果,在神经性疼痛的动物模型中进行的额外的研究可证实上述观察结果。

[0081] 在本文中所用的化合物的“治疗有效量”是指在治疗干预的过程中,足以治愈、减轻或部分抑制所给疾病及其并发症的临床表现的量,其中所述的治疗干预包括给药所述的化合物。将足以达到上述目的的量定义为“治疗有效量”。用于各种目的的有效量取决于疾病或损伤的严重程度以及受试对象的体重和总体状态。应该理解,采用常规的试验方法,通过构建值的矩阵并对该矩阵中不同的点进行测验可以确定合适的剂量,这些技术均在经过训练的医生这样的普通技术人员所掌握的范围之内。

[0082] 本文中使用的术语“治疗”和“处理”是指对患者进行管理和看护以达到抗击诸如疾病或紊乱之类的症状的目的。上述术语还包括针对患者所患有的给定的症状而采取的治疗的全部范围,例如给药所述的活性化合物以减轻所述的症状或并发症,延迟疾病、紊乱或症状的进程,减轻或缓解所述的症状或并发症,和/或治愈或消除疾病、紊乱或症状以及预防所述的症状,其中预防应理解为对患者进行管理和看护以达到抗击疾病、症状或紊乱的目的,其包括给药所述的活性化合物以预防所述的症状或并发症的发作。然而,预防性(预防的)和治疗性(治愈性)治疗是本发明的两个独立的方面。待治疗的患者优选为哺乳动物,特别是人。

[0083] 通常,本发明的治疗方法涉及每日给药本发明的化合物。这可以包括每日一次给药、每日两次给药、甚至更频繁的给药。

[0084] 在一个实施方案中,本发明涉及本发明的化合物在制造用于治疗以下疾病的药物中的用途,所述疾病为:情感障碍、抑郁、严重抑郁性紊乱、产后抑郁症、与双相精神障碍有关的抑郁、阿尔茨海默氏症、精神病、癌症、老龄或帕金森氏症、焦虑、广泛性焦虑症、社交焦虑症、强迫症、惊恐障碍、恐慌发作、恐惧症、社交恐惧症、广场恐惧症、压力性尿失禁、呕吐、IBS、饮食紊乱、慢性疼痛、部分应答、治疗抵抗性抑郁、阿尔茨海默氏症、认知损伤、ADHD、精

神忧郁症、PTSD、热潮、睡眠呼吸暂停、酗酒、尼古丁或碳水化合物成瘾、药物滥用及酒精或毒品滥用。

[0085] 在一个实施方案中,本发明涉及用于治疗以下疾病的本发明的化合物,所述疾病为:情感障碍、抑郁、严重抑郁性紊乱、产后抑郁症、与双相精神障碍有关的抑郁、阿尔茨海默氏症、精神病、癌症、老龄或帕金森氏症、焦虑、广泛性焦虑症、社交焦虑症、强迫症、惊恐障碍、恐慌发作、恐惧症、社交恐惧症、广场恐惧症、压力性尿失禁、呕吐、IBS、饮食紊乱、慢性疼痛、部分应答、治疗抵抗性抑郁、阿尔茨海默氏症、认知损伤、ADHD、精神忧郁症、PTSD、热潮、睡眠呼吸暂停、酗酒、尼古丁或碳水化合物成瘾、药物滥用及酒精或毒品滥用。

[0086] 可以以多种方式来评价本发明的化合物对人的认知的效果。可以在多个测试中来评价所述的效果,其中向健康志愿者给药本发明的化合物,然后在认知测试(例如听觉词语学习测试(AVLT)、威斯康星卡片分类测试(WCST)或注意力持续性测试)中测定该健康志愿者的认知能力[Psychopharmacol, 163, 106-110, 2002; Psychiatry Clin. Neurosci., 60, 70-76, 2006]。当然,还可以使用相同的测试方法在患有认知损伤的患者中评价所述的效果。可供选用的其他方式是,可以采用认知模型,其中诱导出健康志愿者的认知损伤,并且对本发明化合物的复原效果进行测定。认知损伤可以通过例如东莨菪碱、睡眠剥夺、酒精和色氨酸消耗来诱导。

[0087] 可以通过本领域中常规的方法来制备本发明的药物配制剂。特别提及的是片剂,片剂可以通过将活性组分与普通的佐剂和/或稀释剂混合,随后将所得的混合物在常规的制片机中压制来制备。佐剂或稀释剂的实例包括:无水磷酸氢钙、PVP、PVP-VA共聚物、微晶纤维素、羟基乙酸淀粉钠、玉米淀粉、甘露醇、马铃薯淀粉、滑石、硬脂酸镁、明胶、乳糖、树胶等。可以使用为了达到上述目的而通常使用的任何其他佐剂或添加剂(例如着色剂、调味剂、防腐剂等),前体条件是这些佐剂或添加剂与所述的活性组分相容。

[0088] 通过以下过程来制备用于注射的溶液:将活性组分和可行的添加剂溶解于用于注射的部分溶剂(优选为无菌水)中,将所得溶液调至所需的体积,将该溶液灭菌,并将该溶液填充至合适的安瓿或小瓶中。可以加入本领域中通常使用的任何合适的添加剂,例如张度剂、防腐剂、抗氧化剂等。

[0089] 本发明的药物组合物或根据本发明制造的那些物质可以通过任何合适的途径给药,所述途径例如为:片剂、胶囊、粉末、糖浆等形式可以口服给药,或者注射溶液形式可以肠胃外给药。为了制备所述的组合物,可以采用本领域公知的方法,并且可以使用本领域中通常使用的任何可药用的载体、稀释剂、赋形剂或其他添加剂。

[0090] 方便地是,本发明的化合物以单位剂量形式给药,所述的单位剂量包含约1至50mg的所述化合物。据信,根据5-HT₃活性的浓度依赖情况来设定使用上限。每日的总药量通常为约1-20mg,例如约1至10mg、约5-10mg、约10-20mg或约10-15mg的本发明的化合物。特别提及的是每日药量为5、10、15或20mg。

[0091] 包含本发明化合物的片剂可以通过润湿的颗粒方便地制备。采用该方法,将干态的固体(活性组分、填料、粘结剂等)共混,并用水或其他的润湿剂(例如酒精)弄湿,然后制成为潮湿固体的团聚物或颗粒。持续进行润湿制丸块处理,直到得到所需的均匀的粒径,然后将颗粒状的产物干燥。本发明的化合物通常与乳糖一水合物、玉米淀粉和共聚维酮(copovidone)在高剪切混合机中与水一起混合。形成颗粒后,将这些颗粒在具有合适筛目

的筛网中过筛,并干燥。接着,将所得的干燥的颗粒与微晶纤维素、交联羟甲纤维素钠和硬脂酸镁混合,然后压片。可供选用的其他方式是,可以使用甘露醇、玉米淀粉和共聚维酮来制得本发明化合物的湿法造粒,然后将该颗粒与微晶纤维素、羟基乙酸淀粉钠和硬脂酸镁混合,之后进行压片。可供选用的其他方式是,通过使用无水磷酸氢钙、玉米淀粉和共聚维酮来制得本发明化合物的湿法造粒,然后将该颗粒与微晶纤维素、羟基乙酸淀粉钠(A型)、滑石和硬脂酸镁混合,之后进行压片。共聚维酮为PVP-VA共聚物。

[0092] 在一个实施方案中,本发明的化合物为氢溴酸盐(例如β型),并且合适的片剂可以如下构成(其中所示的百分含量为w/w%):

[0093]	HBr 盐	2-20%
[0094]	乳糖一水合物	30-50%
[0095]	淀粉	15-30%
[0096]	共聚维酮	3-5%
[0097]	微晶纤维素	15-25%
[0098]	交联羟甲纤维素钠	2-5%
[0099]	硬脂酸 Mg	0.5-5%
[0100]	特别是,所述的片剂可以如下构成:	
[0101]	HBr 盐	3-4%
[0102]	乳糖一水合物	44-46%
[0103]	淀粉	22-23%
[0104]	共聚维酮	3-4%
[0105]	微晶纤维素	20-22%
[0106]	交联羟甲纤维素钠	3-3.5%
[0107]	硬脂酸 Mg	0.5-1%
[0108]	或者	
[0109]	HBr 盐	15-16%
[0110]	乳糖一水合物	35-38%
[0111]	淀粉	18-20%
[0112]	共聚维酮	3-4%
[0113]	微晶纤维素	20-22%
[0114]	交联羟甲纤维素钠	3-3.5%
[0115]	硬脂酸 Mg	0.5-1%
[0116]	或者	
[0117]	HBr 盐	1-2%
[0118]	乳糖一水合物	44-46%
[0119]	淀粉	20-24%
[0120]	共聚维酮	3-4%
[0121]	微晶纤维素	22-24%
[0122]	交联羟甲纤维素钠	3-4%
[0123]	硬脂酸 Mg	0.5-1%

[0124] 在一个实施方案中,本发明的化合物为氢溴酸盐(例如 β 型),并且合适的片剂可以构成如下:

[0125]	HBr 盐	2-30%
[0126]	甘露醇	25-45%
[0127]	玉米淀粉	10-20%
[0128]	共聚维酮	2-4%
[0129]	微晶纤维素	22-27%
[0130]	羧基乙酸淀粉钠	4-5%
[0131]	硬脂酸 Mg	0.25-5% (例如 0.25-2%)

[0132] 特别是,所述的片剂可以如下构成:

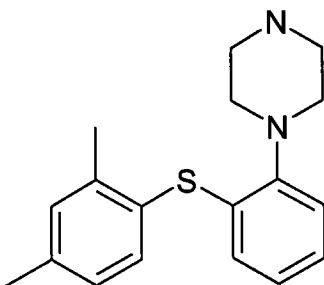
[0133]	HBr 盐	20-22%
[0134]	甘露醇	35-36%
[0135]	玉米淀粉	10-12%
[0136]	共聚维酮	2.5-3%
[0137]	微晶纤维素	24-25%
[0138]	羧基乙酸淀粉钠	3-4%
[0139]	硬脂酸 Mg	0.25-1%
[0140]	或者	
[0141]	HBr 盐	12-13%
[0142]	甘露醇	36-37%
[0143]	玉米淀粉	18-19%
[0144]	共聚维酮	3-4%
[0145]	微晶纤维素	24-25%
[0146]	羧基乙酸淀粉钠	3-4%
[0147]	硬脂酸 Mg	0.25-1%
[0148]	或者	
[0149]	HBr 盐	25-27%
[0150]	甘露醇	27-29%
[0151]	玉米淀粉	13-15%
[0152]	共聚维酮	3-4%
[0153]	微晶纤维素	24-25%
[0154]	羧基乙酸淀粉钠	3-5%
[0155]	硬脂酸 Mg	0.25-1%
[0156]	或者	
[0157]	HBr 盐	3-4%
[0158]	甘露醇	40-42%
[0159]	玉米淀粉	20-22%
[0160]	共聚维酮	3-4%
[0161]	微晶纤维素	26-28%

- [0162] 羟基乙酸淀粉钠 3-5%
- [0163] 硬脂酸 Mg 0.5%
- [0164] 在一个实施方案中,本发明的化合物为氢溴酸盐,并且合适的片剂可以构成如下:
- [0165] HBr 盐 3-8%
- [0166] 无水磷酸氢钙 35-45%
- [0167] 玉米淀粉 15-25%
- [0168] 共聚维酮 2-6%
- [0169] 微晶纤维素 20-30%
- [0170] 羟基乙酸淀粉钠 1-3%
- [0171] 滑石 2-6%
- [0172] 硬脂酸镁 0.5-2%
- [0173] 特别是,所述的片剂可以如下构成:
- [0174] HBr 盐 约 5%
- [0175] 无水磷酸氢钙 约 39%
- [0176] 玉米淀粉 约 20%
- [0177] 共聚维酮 约 3%
- [0178] 微晶纤维素 约 25%
- [0179] 羟基乙酸淀粉钠 约 3%
- [0180] 滑石 约 4%
- [0181] 硬脂酸镁 约 1%
- [0182] 通过选择本发明化合物的正确的量、以及合适尺寸的片剂可以得到具有不同量的活性化合物(例如对应于 2.5、5、10、20、25、30、40、50、60 或 80mg 的游离碱)的片剂。
- [0183] 用于制备包含本发明化合物的片剂的晶体的尺寸是重要的。如果晶体太小,它们可能会粘附在制片机的活塞上。另一方面,晶体也不能太大。当晶体的尺寸增大时,在肠内的溶解速率下降。因此,如果晶体太大,则它们可能会损害化合物的生物利用度。可以使用分位数(quantiles)来描述粒径分布,例如 D5%、D10%、D50%、D90%、D95%和 D98%。如本文所用,“粒径分布”是指在 Sympatec Helos 设备中,在 1 巴的分散压力下,通过激光衍射测定的当量球直径的累积的体积尺寸分布。
- [0184] 在一个实施方案中,本发明化合物的晶体,特别是 β 型的氢溴酸盐的粒径分布对应于 D98% :650-680 μm ; D50% :230-250 μm ; 以及 D5% :40-60 μm 。在另一实施方案中,所述的粒径分布对应于 D98% :370-390 μm ; D50% :100-120 μm ; D5% :5-15 μm 。在其他实施方案中,所述的粒径分布对应于 D98% :100-125 μm ; D50% :15-25 μm ; D5% :1-3 μm 。在其他实施方案中,所述的粒径分布对应于 D98% :50-70 μm ; D50% :3-7 μm ; 以及 D5% :0.5-2 μm 。
- [0185] 可以根据 WO 2003/029232 所公开的那样制备本发明的游离碱。可以通过将所述的游离碱溶解于合适的溶剂中、加入相应的酸、然后进行沉淀来制备本发明的盐。沉淀可以通过加入第二溶剂和 / 或蒸发和 / 或冷却来完成。可供选用的其他方式是,本发明的游离碱和本发明最终的化合物可以通过如下所述的钯催化的反应来合成。
- [0186] 可以通过亲核的芳香取代或铜媒介的乌尔曼反应来形成芳香碳-杂原子键。最

近,发现钯显示出为形成所述键(特别是形成 C-N 和 C-S 键)的有效的催化剂,例如参见 US 5, 573, 460。

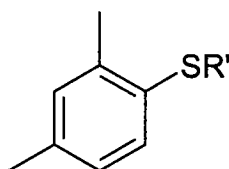
[0187] 在一个实施方案中,本发明提供一种用于制备化合物

[0188]



[0189] 的方法,该方法包括在 60°C -130°C 的温度下,在溶剂、碱以及由钯源和膦配体构成的钯催化剂存在下,使化合物 II 与式 III 所示的化合物和式 IV 所示的化合物反应,其中化合物 II 如下所示:

[0190]

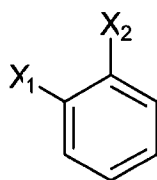


[II]

[0191] 其中 R' 表示氢或一价金属离子,

[0192] 式 III 所示的化合物如下:

[0193]

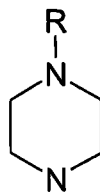


[III]

[0194] 其中 X₁ 和 X₂ 独立地表示卤素,

[0195] 式 IV 所示的化合物如下:

[0196]

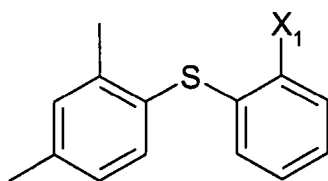


[IV]

[0197] 其中 R 表示氢或保护基团。

[0198] 在一个实施方案中,将上述方法分成若干子方法,其中在第一反应中使化合物 II 与化合物 III 反应,从而提供以下式所示的化合物:

[0199]



[0200] 接着,将该化合物纯化至合适的程度,然后使其与化合物 IV 反应,从而得到 4-[2-(2,4-二甲基苯基硫烷基)苯基]哌嗪。

[0201] 由于一锅法合成的简单性,所以一锅法合成是特别有用的,其中所述的一锅法合成即为在反应或所述过程开始的时候将所有的反应物混合在一起的合成方法。另一方面,可能的不需要的副反应数目急剧增多,这也意味着不需要的副产物的数目和/或量会增多,因此所需的产物的产率降低。具体就本发明的方法而言,可以观察到,哌嗪具有两个氮,每个氮都可潜在地参与 C-N 键的形成。另人吃惊的是,已经发现本发明的方法可以以一锅法来进行,其中本发明的一锅法合成即为将化合物 II、化合物 III 和化合物 IV 从开始的时候就混合起来,同时使纯的化合物保持高产率的方法。

[0202] 化合物 II 为硫醇或相应的硫醇盐。从职业健康的观点而言,有益的是使用诸如 Li^+ 、 Na^+ 或 K^+ 硫醇盐之类的硫醇盐以避免与硫醇有关的气味问题。但是,在一个实施方案中, R' 为氢。

[0203] 化合物 III 为 1,2-二卤素活化的苯,并且所述的卤素可以为 Cl、Br 和 I 中的任意。具体而言,化合物 II 为 1-溴-2-碘-苯或 1,2-二溴-苯。

[0204] 在本发明的方法中使用的溶剂可以选自有机溶剂或这些溶剂的混合物,并且所述溶剂的沸腾温度在反应温度(即,60-130°C)的范围内。代表性地,所述溶剂选自:甲苯、二甲苯、三乙胺、三丁胺、二噁烷(dioxan)、N-甲基吡咯烷酮或它们的任何混合物。特别提及的是以甲苯作为溶剂。

[0205] 本方法的关键点在于钯催化剂的使用,不使用该钯催化剂,则所述的反应不能发生。钯催化剂由钯源和膦配体构成。可用的钯源包括处于不同氧化状态的钯,例如 0 价钯和 II 价钯。可以在本发明的方法中使用的钯源的实例为 Pd_2dba_3 、 $\text{Pd}(\text{dba})_2$ 和 $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ 。dba 为二亚苄基丙酮的缩写。特别提及的是 $\text{Pd}(\text{dba})_2$ 和 Pd_2dba_3 。钯源通常的用量为 0.1-10 摩尔%,例如 1-10 摩尔%,如 1-5 摩尔%。在整个本申请中,根据有限的反应物来计算摩尔%。

[0206] 已知多种膦配体,既包括单齿配位体又包括双齿配位体。可用的膦配体包括:外消旋 2,2'-双-二苯基磷烷基(phosphanyl)-[1,1']联萘(rac-BINAP)、1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁(DPPF)、双-(2-二苯基膦基苯基)醚(DPEphos)、三叔丁基膦($\text{Fu}'\text{s}$ 盐)、联苯-2-基-二叔丁基-膦、联苯-2-基-双环己基-膦、(2'-二环己基磷烷基-联苯-2-基)-二甲基-胺、[2'-(二叔丁基-磷烷基)-联苯-2-基]-二甲基-胺、以及二环己基-(2',4',6'-三丙基-联苯-2-基)-膦烷(phosphane)。此外,可以使用碳烯配体例如 1,3-双-(2,6-二异丙基-苯基)-3H-咪唑-1-鎓;氯化物来代替膦配体。在一个实施方案中,膦配体为 rac-BINAP、DPPF 或 DPEphos,特别是 rac-BINAP。膦配体的常规用量为 0.1 至 10 摩尔%,例如 1 至 5 摩尔%,通常约 1-2 摩尔%。

[0207] 将碱加入到所述的反应混合物中以提高 pH。特别地,选自 NaOt-Bu 、 KOt-Bu 和 Cs_2CO_3 中的碱是可用的。还可以使用诸如 1,8-二氮双环[5.4.0]十一碳-7-烯(DBU)和

1,4-二氮双环[2.2.2]辛烷(DABCO)之类的有机碱。特别可提及的是由NaO(t-Bu)和KO(t-Bu)制得。通常,碱的加入量为约1-5当量,例如1-3当量,如2-3当量。

[0208] 化合物IV为哌嗪化合物。哌嗪具有两个氮,其中仅有一个氮参与了C-N键的形成。在一个实施方案中,通过使用单-保护的哌嗪来避免与第二个氮形成键,即,其中R为保护基团的实施方案。许多保护基团在本领域中是已知的,并且其可用的实例包括boc、Bn、Cbz、C(=O)O和Me,且特别的是boc。Bn为苄基的缩写;boc为叔丁氧基羰基的缩写;而cbz为苄氧基羰基的缩写。如果将被保护的哌嗪用于所述的反应中,则在随后的步骤中必须脱去保护基团(通常通过加入水性的酸来实现)。如果使用甲基作为保护基团,则在与氨基甲酸酯反应,并随后除去该基团的过程中脱去该甲基。

[0209] 令人惊奇地是,已经发现还可以使用未被保护的哌嗪,而没有与第二个氮形成不需要的键。被保护的和未被保护的哌嗪在不同的溶剂中具有不同的溶解度;例如,哌嗪几乎不溶于甲苯中,而boc保护的哌嗪高度溶于甲苯中。通常认为,为了进行成功的反应所需要的是所有的反应物都容易地溶解于所使用的溶剂中。但是,已经发现,本发明所述的方法在以甲苯作为溶剂并在使用未被保护的哌嗪的情况下(即,其中R为氢的实施方案)会以高的产率进行。因此,在一个实施方案中,溶剂为甲苯,化合物IV为哌嗪。在另一实施方案中,在一锅法合成的过程中使用上述条件的该组合。

[0210] 在一个实施方案中,进行所述方法的温度为约80°C-约120°C。

[0211] 在一个实施方案中,在包括以下步骤的方法中制备1-[2-(2,4-二甲基苯基硫烷基)苯基]哌嗪,所述步骤为:

[0212] a. 将1-1.5当量的化合物II、III和IV溶解或分散于甲苯中,从而得到混合物A;

[0213] b. 将1-2摩尔%的Pddba₂和1-2摩尔%的rac-BINAP与2-3当量的NaOt-Bu(任选地分散或溶解或分散于甲苯中)一起加入混合物A中,从而得到混合物B,在约100°C加热混合物B直到化合物II和III完全转化,通常为5-10小时;

[0214] c. 将步骤b中得到的混合物的温度升高到约120°C,直到化合物IV完全转化,通常为16-32小时;以及

[0215] d. 如果化合物III是被保护的哌嗪,则任选地通过加入水性酸来脱去保护基团。

[0216] 可任选地,纯化步骤可以被包括在上述顺序的反应步骤中。

[0217] 在一个实施方案中,将1-1.5当量的2,4-二甲基-硫醇、1-溴-2-碘苯(或1,2-二溴-苯)和哌嗪分散于甲苯中,然后加入分散于甲苯中的2-5(例如3)当量的NaOt-Bu和1-2摩尔% Pd₂dba₃和rac-BINAP,从而得到混合物,将该混合物回流2-10小时,通常为3-5小时,由此得到1-[2-(2,4-二甲基苯基硫烷基)苯基]哌嗪。任选地,可以使该产物进一步与HBr水溶液反应,从而得到相应的氢溴酸加成盐。

[0218] 在一个实施方案中,将2-5当量的NaOt-Bu、2-5当量的哌嗪、0.2-0.6摩尔%的Pddba₂和0.6-1摩尔%的rac-BINAP分散于甲苯中,从而得到混合物A',向该混合物中加入1当量的2-溴-碘代苯,从而得到混合物B',向该混合物中加入1当量的2,4-二甲基苯硫酚(dimethylthiophenol),并将所得的混合物加热至回流3-7小时(例如4-6小时),由此得到1-[2-(2,4-二甲基苯基硫烷基)苯基]哌嗪。任选地,可以使该产物进一步与HBr水溶液反应,从而得到相应的氢溴酸加成盐。

[0219] 在某些情况下,可能理想的是得到1-[2-(2,4-二甲基苯基硫烷基)苯基]哌嗪的

酸加成盐而非游离碱。可以在所述方法的进一步步骤中得到所述的酸加成盐,在所述步骤中,使所得到的游离碱与诸如富马酸、硫酸、盐酸或氢溴酸之类的相应的酸反应。可以将所述的酸直接加入反应混合物中,或者,可供选用的其他方式是,在上述步骤之前,将游离碱初始纯化至合适的纯度。如果游离碱已经以干态化合物的形式分离出来,必须使用溶剂以便使游离碱在与酸发生反应之前溶解于溶液中。在一个实施方案中,将氢溴酸水溶液直接加入到反应混合物中而未对游离碱进行任何的初始纯化。

[0220] 在其中已经使用了被保护的哌嗪的方法中,如上文所述,必须通过加入水性的酸脱去保护基团。在一个实施方案中,可对所述的水性的酸加以选择,以完成两种转化,即,被保护的哌嗪脱保护以及形成酸加成盐。特别地,可以使用水性的氢溴酸来在所述方法的一个步骤中,将被保护的哌嗪脱保护并得到氢溴酸加成盐。

[0221] 对于本文所提及的所有的反应和反应混合物而言,有利的是使用惰性气体对它们进行吹扫或者在惰性气体层下运用它们。氮气是便宜且容易使用的惰性气体的实例。

[0222] 尽管本文其他地方任意地单独并入了具体的参考文献,但是本文所引用的包括出版物、专利申请和专利在内的所有参考文献在此均以引用方式全文并入本文,其程度如同每份参考文献被单独且明确地表明以参考方式并入本文并且是全文在此列出(被法律所允许的最大程度)一样。

[0223] 除非文中作出另外说明或与内容完全矛盾,否则在描述本发明的内容中使用的词语“a”、“an”、“the”和类似的指示词语应该理解为涵盖了单数和复数。例如,词语“化合物”应该理解是指本发明或具体描述的某一方面的多种化合物,除非做出另外说明。

[0224] 除非作出相反说明,否则本发明所提供的所有确切的值均代表了相应的近似值(例如,针对具体因素而提供的所有确切的示例性值、以及测量值可以理解为还提供了相应的近似值,在合适的情况下,该值以“约”来修饰)。除非做出相反说明或与内容完全矛盾,否则针对各要素而在本文中使用的诸如“包含”、“具有”、“包括”或“含有”之类的术语来对本发明任一方面或方面作出的描述应该对本发明同一方面或方面的“由……构成”、“基本由……构成”或“基本包含”具体的要素的描述提供支持(例如,包含具体要素的本文所描述的组合物应该理解为还可以描述为由要素构成的组合物,除非作出相反说明或与内容完全矛盾)。

[0225] 实施例

[0226] 分析方法

[0227] ¹H NMR 谱:在 Bruker Avance DRX500 装置中,在 500.13MHz 下记录 ¹H NMR 谱。使用二甲基亚砷(99.8% D)作为溶剂,并使用四甲基硅烷(TMS)作为内部参照标准。

[0228] 熔点:采用差式扫描量热法(DSC)来测定熔点。使用的设备为在 5° / 分钟下校准的 TA-Instruments DSC-Q1000,从而得到作为起始值的熔点。在氮气流下,将约 2mg 的样品在非严格封闭的盘中以 5° / 分钟的速度加热。热重分析(TGA):使用 TA-Instruments TGA-Q500 来进行用于估测干态材料的溶剂/水含量的热重量分析。在氮气流下,将 1-10mg 的样品在开放的盘中以 10° / 分钟的速度加热。

[0229] X-射线粉末衍射图:在 PANalytical X' Pert PRO X 射线衍射计采用 CuK_{α1} 射线测定 X 射线粉末衍射图。使用 X' celerator 检测器,在 2θ 为 5-40° 下以反射模式测定样品。

[0230] 实施例 1 体内受体药理学

[0231] 大鼠血清素转运蛋白 :IC₅₀ 5.3nM(阻断 5-HT 吸收)

[0232] 人血清素转运蛋白 :IC₅₀ 40nM(阻断 5-HT 吸收)

[0233] 人 5-HT_{1A} 受体 :使用了部分激动剂的 K_i 40nM(效力为 85%)

[0234] 大鼠 5-HT₃ 受体 :IC₅₀ 0.2nM(在功能检测中为拮抗剂)

[0235] 人 5-HT_{3A} 受体 :IC₅₀ 约 20nM(在功能检测中为拮抗剂)。在较高的浓度下,所述的化合物表现出激动剂的活性,并且 ED₅₀ 为 2.1 μ M。在体外结合检测中,本发明的化合物还表现出与人 5HT3 具有高亲和性 (K_i4.5nM)。

[0236] 实施例 2 对认知的作用

[0237] 如上文讨论的那样,本发明的化合物与胆碱能体系相互作用,并且认为在以下的一个或多个体内模型中会看到其作用。

[0238] • 5 选择连续反应时间测试 (5-CSRT),其可用于证实对持续注意力的作用。

[0239] • 空间 Y 迷宫测试,其可用于证实对短期、长期和工作记忆的作用。

[0240] • 注意定势转移模型,其用于证实对执行功能 (即,推理和对问题的解决) 的作用。

[0241] 实施例 3a 化合物 I 的游离碱的制备

[0242] 将 10 克溴化 1-[2-(2,4-二甲基苯基硫烷基) 苯基] 哌嗪用由 100ml 3M 的 NaOH 和 100ml 乙酸乙酯形成的经搅拌的混合物处理 10 分钟。将有机相分离,并用 100ml 15% -wt 的 NaCl(水溶液 (aq)) 洗涤,然后在 MgSO₄ 上干燥,再在真空下进行过滤和浓缩,从而制得 7.7g(98%) 的化合物 I 碱,其为澄清的无色油状物。

[0243] NMR 结果符合上述结构。

[0244] 实施例 3b 化合物 I 的晶体碱的制备

[0245] 将 3.0 克 1-[2-(2,4-二甲基苯基硫烷基) 苯基] 哌嗪无色油状物用 70ml 的乙腈处理,并加热至回流。将几乎澄清的溶液过滤,并使澄清的滤液自然冷却,通过该操作,在过滤后片刻,开始形成沉淀。将该混合物在室温 (22°C) 下搅拌 2 小时,并将所得产物通过过滤分离,并在真空下干燥 (40°C) 过夜。分离出 2.7 克 (90%) 的晶体碱,其为白色固体。NMR 结果符合上述结构。元素分析 :72.40% C、9.28% N、7.58% H(理论值 :72.26% C、9.36% N、7.42% H)。

[0246] 实施例 3c 化合物 I 的晶体碱的表征

[0247] 实施例 3b 制备的碱为晶体 (XRPD),参见图 1。其熔点为 ~ 117°C。其为非吸湿性的,并且在水中的溶解度为 0.1mg/ml。

[0248] 实施例 4a 化合物 I 的 α 型氢溴酸盐的制备

[0249] 将 2.0 克 1-[2-(2,4-二甲基苯基硫烷基) 苯基] 哌嗪溶解于 30ml 的热的乙酸乙酯中,并加入 0.73ml 48% -wt 的 HBr(aq)。该添加操作形成了浓稠的浆料,且为了适于搅拌,另外加入 10ml 的乙酸乙酯。将所得的浆料在室温下搅拌 1 小时。将所得物过滤,并在真空下干燥 (20°C) 过夜,产生 2.0 克的产物,其为白色固体 (80%)。NMR 结果符合上述结构。元素分析 :57.05% C、7.18% N、6.16% H(1:1 盐的理论值 :56.99% C、7.39% N、6.11% H)。

[0250] 实施例 4b 化合物 I 的 α 型氢溴酸盐的表征

[0251] 实施例 4a 制备的 α 型氢溴酸盐为晶体 (XRPD),参见图 2。其熔点为 ~ 226°C。当

将该 α 型氢溴酸盐暴露于相对湿度高的环境中时,其吸收大约 0.3% 的水,并且其在水中的溶解度为 2mg/ml。

[0252] 实施例 4c 化合物 I 的 β 型氢溴酸盐的制备

[0253] 将 49.5 克 1-[2-(2,4-二甲基苯基硫烷基)苯基]哌嗪无色油状物溶解于 500ml 的乙酸乙酯中,并加入 18.5ml 48% -wt 的 HBr(aq)。该添加操作形成了浓稠的浆料,将该浆料在室温下搅拌过夜。过滤,并在真空下干燥 (50°C) 过夜,生成 29.6 克的产物,其为白色固体 (47%)。

[0254] NMR 结果符合上述结构。元素分析 :56.86% C、7.35% N、6.24% H(1:1 盐的理论值 :56.99% C、7.39% N、6.11% H)。

[0255] 实施例 4d 化合物 I 的 β 型氢溴酸盐的表征

[0256] 实施例 4c 制备的 β 型氢溴酸盐为晶体 (XRPD),参见图 3。其熔点为 $\sim 231^{\circ}\text{C}$ 。当将该 β 型氢溴酸盐暴露于相对湿度高的环境中时,其吸收大约 0.6% 的水,并且其在水中的溶解度为 1.2mg/ml。

[0257] 实施例 4e 化合物 I 的 γ 型氢溴酸盐的制备

[0258] 将实施例 4a 中制备的 1 克 1-[2-(2,4-二甲基苯基硫烷基)苯基]哌嗪氢溴酸盐溶解于 20ml 水中,并加热至 85°C。所得溶液几乎是澄清的。加入 1 滴 HBr,使得所述溶液变澄清。加入 HBr,直到观察到浊点。将所得溶液冷却至室温,并干燥。NMR 结果符合上述结构。元素分析 :56.63% C、7.18% N、6.21% H(1:1 盐的理论值 :56.99% C、7.39% N、6.11% H)。

[0259] 实施例 4f 化合物 I 的 γ 型氢溴酸盐的表征

[0260] 实施例 6e 制备的氢溴酸盐为晶体 (XRPD),参见图 4。DSC 曲线显示在约 100°C 下发生了某种热事件;晶型可能发生了改变。此后,该化合物在约 220°C 下熔融。当将该氢溴酸盐暴露于相对湿度高的环境中时,其吸收大约 4.5% 的水,而在 30% RH 的环境下,其吸收大约 2% 的水。

[0261] 实施例 4g 化合物 I 的氢溴酸盐水合物的制备

[0262] 将 1.4 克 1-[2-(2,4-二甲基苯基硫烷基)苯基]哌嗪油状物加入 20ml 的水中,并加热至 60°C。使用 48% 的 HBr 将 pH 调至 1。将所得溶液冷却至室温并干燥。NMR 结果符合上述结构。元素分析 :55.21% C、7.16% N、6.34% H(1:1 盐半水合物的理论值 :55.68% C、7.21% N、6.23% H)。

[0263] 实施例 4h 化合物 I 的氢溴酸盐半水合物的表征

[0264] 实施例 4g 制备的水合物为晶体 (XRPD),参见图 5。水的含量主要取决于相对湿度。在室温及 95% RH 下,水的含量为约 3.7%。通过加热至约 100°C 进行脱水。

[0265] 实施例 4i 化合物 I 的氢溴酸盐的乙酸乙酯溶剂化物的制备

[0266] 将 0.9 克 1-[2-(2,4-二甲基苯基硫烷基)苯基]哌嗪油状物溶解于 35ml 的乙酸乙酯中,并加入 0.5ml 48% -wt 的 HBr(aq)。该添加操作形成了浓稠的浆料,将该浆料在室温下搅拌过夜。过滤,并用 30ml 的二乙醚洗涤,然后在真空下干燥 (50°C) 过夜,生成 1.0 克 (65%) 的 1-[2-(2,4-二甲基苯基硫烷基)苯基]哌嗪 HBr EtOAc 溶剂化物。NMR 结果符合上述结构。元素分析 :56.19% C、6.60% N、6.56% H(通过 TGA 和 KF 测定,对于 8% 乙酸乙酯和 0.5% 水在校正时的 1:1 盐的理论值 :56.51% C、6.76% N、6.38% H)。

[0267] 实施例 4j 化合物 I 的氢溴酸盐的乙酸乙酯溶剂化物的表征

[0268] 实施例 4i 制备的乙酸乙酯溶剂化物为晶体 (XRPD), 参见图 6。所得批料含有所述的溶剂化物与 α 型化合物 I 的混合物, 这可能是由于干燥导致了部分去溶剂化。当以 $10^{\circ}/\text{min}$ 加热时, 去溶剂化在 $\sim 75^{\circ}\text{C}$ 时开始。去溶剂化之后, 形成了 α 型化合物 I。

[0269] 如果暴露于相对湿度高的环境中, 则乙酸乙酯被水替代, 当随后湿度降低时, 水被释放出来。所得的固体是吸湿性的, 并且在相对湿度较高的环境中时吸收 3.2% 的水。

[0270] 实施例 5a 化合物 I 的盐酸盐的制备

[0271] 通过温和加热 (30°C), 将 1.0 克 1-[2-(2,4-二甲基苯基硫烷基) 苯基] 哌嗪油状物溶解于 20ml 的乙酸乙酯中。当得到澄清的溶液时, 缓慢加入由 2M 的 HCl 在二乙醚中形成的溶液, 直到 pH 为约 1-2。在加入操作的过程中, 观察到自然沉淀。在加入操作结束后, 将所得悬浮液搅拌 1 小时, 然后通过过滤分离白色沉淀, 并在真空下干燥 (40°C) 过夜。分离出 1.1 克 (99%) 的 1-[2-(2,4-二甲基苯基硫烷基) 苯基] 哌嗪盐酸盐。

[0272] NMR 结果符合上述结构。元素分析: 64.18% C、8.25% N、6.96% H (通过 TGA 测定, 对于 0.66% 水在校正时的 1:1 盐的理论值: 64.13% C、8.31% N、6.95% H)。

[0273] 实施例 5b 化合物 I 的盐酸盐的表征

[0274] 实施例 5a 中制备的盐酸盐为晶体 (XRPD), 参见图 7。其熔点为 $\sim 236^{\circ}\text{C}$ 。当将该盐酸盐暴露于相对湿度高的环境中时, 其吸收大约 1.5% 的水, 并且其在水中的溶解度为 3mg/ml。

[0275] 实施例 5c 化合物 I 的盐酸盐一水合物的制备

[0276] 使用加热, 将 11.9 克的 1-[2-(2,4-二甲基苯基硫烷基) 苯基] 哌嗪油状物溶解于 100ml 的乙醇中。当得到均匀的溶液时, 加入 3.5ml 的浓 HCl (aq), 使得立即沉淀出白色的固体。将所得的悬浮液首先搅拌 5 分钟, 然后在冰浴中搅拌另一小时, 然后进行过滤。将白色固体用 100ml 的刚刚冷却的乙醇 (在 -18°C 的冰箱中放置 2 小时)、50ml 的丙酮以及最终的 50ml 的二乙醚洗涤, 然后在真空下干燥 (50°C) 过夜。分离出 5.1 克 (38%) 的 1-[2-(2,4-二甲基苯基硫烷基) 苯基] 哌嗪 HCl。

[0277] NMR 结果符合上述结构。元素分析: 61.23% C、7.91% N、7.16% H (1:1 盐一水合物的理论值: 61.26% C、7.94% N、7.14% H)。

[0278] 实施例 5d 化合物 I 的盐酸盐一水合物的表征

[0279] 实施例 5c 中制备的盐酸盐一水合物为晶体 (XRPD), 参见图 8。在约 50°C 下该盐酸盐一水合物开始脱水。通过进一步加热而使得可能是由于重排导致的一些热事件发生, 并且该盐酸盐一水合物在约 230°C 下熔融, 然后重结晶, 并在约 236°C 下熔融。当该盐酸盐一水合物暴露于相对湿度高的环境中时, 其不会吸收额外量的水, 并且直到在室温下相对湿度低于 10% RH 时, 结合在水合物中的水才会释放。所述的盐酸盐一水合物在水中的溶解度为约 2mg/ml。

[0280] 实施例 6a 化合物 I 的甲磺酸盐的制备

[0281] 通过加热 (70°C), 将 1.0 克的 1-[2-(2,4-二甲基苯基硫烷基) 苯基] 哌嗪油状物溶解于 20ml 的乙酸乙酯中。当得到澄清的溶液时, 缓慢加入 0.35 克 (1.1 当量) 的甲磺酸。在加入甲磺酸后, 将所得溶液在冰上冷却, 并缓慢加入二乙醚, 从而使得产物发生沉淀。将所得的悬浮液在冰上搅拌 2 小时, 然后通过过滤分离出白色沉淀, 并在真空下干燥

(40℃) 过夜。分离出 1.1 克 (85%) 的 1-[2-(2,4-二甲基苯基硫烷基) 苯基] 哌嗪甲磺酸盐。NMR 结果符合上述结构。元素分析 :57.81% C、6.81% N、6.68% H(1:1 盐的理论值 :57.81% C、7.10% N、6.64% H)。

[0282] 实施例 6b 化合物 I 的甲磺酸盐的表征

[0283] 实施例 7a 中制备的甲磺酸盐为晶体 (XRPD), 参见图 9。其熔点为 ~ 163℃。该甲磺酸盐是吸湿性的 (当将该甲磺酸盐暴露于 80% 的相对湿度环境中时, 其吸收大约 8% 的水, 并由此转化为水合的形式)。直到相对湿度低于 10% RH 时, 该甲磺酸盐所吸收的最终 6% 的水才会被释放出来。该甲磺酸盐在水中的溶解度极高 (>45mg/ml)。

[0284] 实施例 7a 化合物 I 富马酸盐的制备

[0285] 将 5.5 克的 1-[2-(2,4-二甲基苯基硫烷基) 苯基] 哌嗪油状物在 50ml 甲醇和 50ml 乙酸乙酯的混合物中加热至回流。使所得溶液稍微冷却, 然后加入 2.1 克的富马酸, 从而发生放热反应, 并沉淀出白色固体。在对悬浮液进行搅拌的同时, 使其冷却至室温, 然后在 -18℃ 的冰箱中冷却 2 小时。将所得的白色固体通过过滤收集, 并用 20ml 冷的乙酸乙酯洗涤, 然后在真空下干燥 (50℃) 过夜。分离出 3.1 克 (44%) 的产物。

[0286] NMR 结果符合上述结构。元素分析 :63.42% C、6.64% N、6.42% H(1:1 盐的理论值 :63.74% C、6.76% N、6.32% H)。

[0287] 实施例 7b 化合物 I 的富马酸盐的表征

[0288] 实施例 7a 中制备的富马酸盐为晶体 (XRPD), 参见图 10。其熔点为 ~ 194℃。其在水中的溶解度为 0.4mg/ml。

[0289] 实施例 8a 化合物 I 的马来酸盐的制备

[0290] 将 2.5 克的 1-[2-(2,4-二甲基苯基硫烷基) 苯基] 哌嗪油状物溶解于 50ml 的乙酸乙酯中, 并加热至 60℃, 然后加入 1.1 克的马来酸。将所得的混合物再次加热至回流 5 分钟, 然后冷却至室温, 同时进行搅拌。在冷却过程中, 开始沉淀, 然后通过将混合物在冰箱 (-18℃) 中放置 4 小时完成沉淀过程。将所得的白色固体通过过滤收集, 并用 50ml 乙醚洗涤, 然后在真空下干燥 (50℃) 过夜。该过程生成了 1.3 克的 1-[2-(2,4-二甲基苯基硫烷基) 苯基] 哌嗪马来酸盐 (38%), 通过使用 40ml 的乙酸乙酯和 5ml 的甲醇进行回流处理使其重结晶。将澄清的溶液冷却至室温, 然后在冰箱 (-18℃) 中放置 2 小时, 接着进行过滤并用 10ml 冷的乙酸乙酯洗涤两次, 然后在真空下干燥 (50℃) 2 天。分离出 0.9 克 (69%) 的 1-[2-(2,4-二甲基苯基硫烷基) 苯基] 哌嗪马来酸盐。NMR 结果符合上述结构。元素分析 :63.57% C、6.79% N、6.39% H(1:1 盐的理论值 :63.74% C、6.76% N、6.32% H)。

[0291] 实施例 8b 化合物 I 的马来酸盐的表征

[0292] 实施例 8a 中制备的马来酸盐为晶体 (XRPD), 参见图 11。其熔点为 ~ 152℃。其在水中的溶解度为 ~ 1mg/ml。

[0293] 实施例 9a 化合物 I 的内消旋酒石酸盐的制备

[0294] 将 11.1ml 1-[2-(2,4-二甲基苯基硫烷基) 苯基] 哌嗪在丙酮中的 0.30M 溶液用溶解于 5ml 丙酮中的 0.5 克内消旋酒石酸处理。将混合物在室温下搅拌 30 分钟, 在该过程中, 形成沉淀。过滤, 并首先用 5ml 的丙酮洗涤, 再用 3ml 的二乙醚洗涤, 由此生成白色固体产物, 将该产物在真空下干燥 (50℃) 过夜。分离出 1.4 克 (93%) 的 1-[2-(2,4-二甲基苯基硫烷基) 苯基] 哌嗪内消旋酒石酸。NMR 结果符合上述结构。元素分析 :58.58% C、

6.29% N、6.40% H(1:1 盐的理论值 :58.91% C、6.25% N、6.29% H)。

[0295] 实施例 9b 化合物 I 的内消旋酒石酸盐的表征

[0296] 实施例 9a 中制备的内消旋酒石酸盐为晶体 (XRPD), 参见图 12。其熔点为 $\sim 164^{\circ}\text{C}$ 。其在水中的溶解度为 $\sim 0.7\text{mg/ml}$ 。

[0297] 实施例 10a 化合物 I 的 L-(+)-酒石酸盐的制备

[0298] 将 11.1ml 1-[2-(2,4-二甲基苯基硫烷基)苯基]哌嗪在丙酮中的 0.30M 溶液用溶解于 5ml 丙酮中的 0.5 克 L-(+)-酒石酸处理。将混合物在室温下搅拌 30 分钟,在该过程中,形成沉淀。过滤,并首先用 5ml 的丙酮洗涤,再用 3ml 的二乙醚洗涤,由此得到的产物为白色固体,将该产物在真空下干燥 (50°C) 过夜。分离出 1.2 克 (81%) 的 1-[2-(2,4-二甲基苯基硫烷基)苯基]哌嗪 (+)-酒石酸。NMR 结果符合上述结构。元素分析 :58.86% C、6.30% N、6.38% H(1:1 盐的理论值 :58.91% C、6.25% N、6.29% H)。

[0299] 实施例 10b 化合物 I 的 L-(+)-酒石酸盐的表征

[0300] 实施例 10a 中制备的 L-(+)-酒石酸盐为晶体 (XRPD), 参见图 13。其熔点为 $\sim 171^{\circ}\text{C}$ 。其在水中的溶解度为 $\sim 0.4\text{mg/ml}$ 。

[0301] 实施例 11a 化合物 I 的 D-(-)-酒石酸盐的制备

[0302] 将 11.1ml 1-[2-(2,4-二甲基苯基硫烷基)苯基]哌嗪在丙酮中的 0.30M 溶液用溶解于 5ml 丙酮中的 0.5 克 D-(-)-酒石酸处理。将混合物在室温下搅拌 30 分钟,在该过程中,形成沉淀。过滤,并首先用 5ml 的丙酮洗涤,再用 3ml 的二乙醚洗涤,由此得到白色固体产物,将该产物在真空下干燥 (50°C) 过夜。分离出 1.0 克 (68%) 的 1-[2-(2,4-二甲基苯基硫烷基)苯基]哌嗪 D-(-)-酒石酸。NMR 结果符合上述结构。元素分析 :58.90% C、6.26% N、6.35% H(1:1 盐的理论值 :58.91% C、6.25% N、6.29% H)。

[0303] 实施例 11b 化合物 I 的 D-(-)-酒石酸盐的表征

[0304] 实施例 11a 中制备的 D-(-)-酒石酸盐为晶体 (XRPD), 参见图 14。其熔点为 $\sim 175^{\circ}\text{C}$ 。其在水中的溶解度为 $\sim 0.4\text{mg/ml}$ 。

[0305] 实施例 12a 化合物 I 的硫酸盐的制备

[0306] 将 11.1ml 1-[2-(2,4-二甲基苯基硫烷基)苯基]哌嗪在丙酮中的 0.30M 溶液用 2.2ml 的 $3\text{MH}_2\text{SO}_4$ 溶液 (aq) 处理。将所得的混合物在室温下搅拌 30 分钟,然后在冰浴上另外搅拌 4 小时,之后形成沉淀并使沉淀完全。过滤,并首先用 5ml 的丙酮洗涤,再用 3ml 的二乙醚洗涤,由此得到白色固体产物,将该产物在真空下干燥 (50°C) 过夜。分离出 0.51 克 (39%) 的 1-[2-(2,4-二甲基苯基硫烷基)苯基]哌嗪硫酸盐。NMR 结果符合上述结构。元素分析 :54.53% C、7.22% N、6.28% H(1:1 盐的理论值 :54.52% C、7.07% N、6.10% H)。

[0307] 实施例 12b 化合物 I 的硫酸盐的表征

[0308] 实施例 12a 中制备的硫酸盐为晶体 (XRPD), 参见图 15。其熔点为 $\sim 166^{\circ}\text{C}$ 。其在水中的溶解度为 $\sim 0.1\text{mg/ml}$ 。

[0309] 实施例 13a 化合物 I 的磷酸盐的制备

[0310] 将 11.1ml 1-[2-(2,4-二甲基苯基硫烷基)苯基]哌嗪在丙酮中的 0.30M 溶液用 0.2ml 的 65% H_3PO_4 (aq) 处理。将混合物在室温下搅拌 30 分钟,在该过程中,形成沉淀。过滤,并首先用 5ml 的丙酮洗涤,再用 3ml 的二乙醚洗涤,由此得到白色固体产物,将该产物在真空下干燥 (50°C) 过夜。分离出 1.23 克 (94%) 的 1-[2-(2,4-二甲基苯基硫烷基)苯

基] 哌嗪磷酸盐。NMR 结果符合上述结构。元素分析 :54.21% C、7.15% N、6.43% H(1:1 盐的理论值 :54.53% C、7.07% N、6.36% H)。

[0311] 实施例 13b 化合物 I 的磷酸盐的表征

[0312] 实施例 13a 中制备的磷酸盐为晶体 (XRPD), 参见图 16。其熔点为 $\sim 224^{\circ}\text{C}$ 。其在水中的溶解度为 $\sim 1\text{mg/ml}$ 。

[0313] 实施例 14a 化合物 I 的硝酸盐的制备

[0314] 将 11.1ml 1-[2-(2,4-二甲基苯基硫烷基) 苯基] 哌嗪在丙酮中的 0.30M 溶液用 0.2ml 的 16.5M $\text{HNO}_3(\text{aq})$ 处理。将混合物在室温下搅拌 30 分钟, 在该过程中, 形成沉淀。过滤, 并首先用 5ml 的丙酮洗涤, 再用 3ml 的二乙醚洗涤, 由此得到白色固体产物, 将该产物在真空下干燥 (50°C) 过夜。分离出 0.87 克 (73%) 的 1-[2-(2,4-二甲基苯基硫烷基) 苯基] 哌嗪硝酸盐。NMR 结果符合上述结构。元素分析 :59.80% C、11.67% N、6.51% H(1:1 盐的理论值 :59.81% C、11.63% N、6.41% H)。

[0315] 实施例 14b 化合物 I 的硝酸盐的表征

[0316] 实施例 14a 中制备的硝酸盐为晶体 (XRPD), 参见图 17。该硝酸盐不熔融, 但是在约 160°C 下的放热反应中会分解。其在水中的溶解度为 $\sim 0.8\text{mg/ml}$ 。

[0317] 实施例 15 片剂

[0318] 该实施例示出了如何制备包含本发明化合物的片剂的示意性实施例。在所有的实施例中都使用的是 β 型氢溴酸盐。

[0319] 实施例 15a

[0320] 将 63.55g 的所述氢溴酸盐、923.65g 的乳糖 350M、461.8g 的玉米淀粉和 76.0g 的 Kollidon VA64 在叶轮速度为 1000rpm 的 Diosna PP1 高速剪切混合机中混合 2 分钟。然后, 将叶轮的速度降至 800rpm, 并在 1 分钟内加入 220g 的水。进行 7 分钟的制丸块处理 (massing), 并使所得的颗粒通过尺寸为 $4000\mu\text{m}$ 的筛。将颗粒干燥, 并通过尺寸为 $710\mu\text{m}$ 的筛。将 1383.5g 所得的颗粒与 400g Avicel PH200 和 60g Ac-Di-Sol 混合。通过与 15g 的硬脂酸镁混合来润滑共混物, 然后将粉末状的共混物转移至压片机中。制备目标核心重量为 200mg、直径为 8mm 的片剂, 从而得到具有目标含量 (对应于 5mg 的游离碱) 的片剂。

[0321] 实施例 15b

[0322] 将 317.75g 的所述氢溴酸盐、754.15g 的乳糖 350M、377.1g 的玉米淀粉和 76.0g 的 Kollidon VA64 在叶轮速度为 1000rpm 的 Diosna PP1 高速剪切混合机中混合 2 分钟。然后, 将叶轮的速度降至 800rpm, 并在 1 分钟内加入 210g 的水。进行 7 分钟的制丸块处理, 并使所得的颗粒通过尺寸为 $4000\mu\text{m}$ 的筛。将颗粒干燥, 并通过尺寸为 $710\mu\text{m}$ 的筛。将 1386.2g 所得的颗粒与 400g Avicel PH200 和 60g Ac-Di-Sol 混合。通过与 15g 的硬脂酸镁混合来润滑共混物, 然后将粉末状的共混物转移至压片机中。制备目标核心重量为 200mg、直径为 8mm 的片剂, 从而得到具有目标含量 (对应于 25mg 的游离碱) 的片剂。

[0323] 实施例 15c

[0324] 将 32.2g 的所述氢溴酸盐、944.82g 的乳糖 350M、472.4g 的玉米淀粉和 76.0g 的 Kollidon VA64 在叶轮速度为 1000rpm 的 Diosna PP1 高速剪切混合机中混合 2 分钟。然后, 将叶轮的速度降至 800rpm, 并在 1 分钟内加入 220g 的水。进行 7 分钟的制丸块处理, 并使所得的颗粒通过尺寸为 $4000\mu\text{m}$ 的筛。将颗粒干燥, 并通过尺寸为 $710\mu\text{m}$ 的筛。将 1317g

所得的颗粒与 400g Avicel PH200 和 60g Ac-Di-Sol 混合。通过与 15g 的硬脂酸镁混合来润滑共混物,然后将粉末状的共混物转移至压片机中。制备目标核心重量为 208mg、直径为 8mm 的片剂,从而得到具有目标含量(对应于 2.5mg 的游离碱)的片剂。

[0325] 实施例 15d

[0326] 将 540.85g 的所述氢溴酸盐、953.00g 的 Pearlitol 50C、296.22g 的玉米淀粉和 70.5g 的 Kollidon VA64 在叶轮速度为 1000rpm 的 Aeromatic-Fielder PMA1 高速剪切混合机中混合 2 分钟。然后,将叶轮的速度降至 800rpm,并在 1 分钟内加入 241.87g 的水。进行 7 分钟的制丸块处理,并使所得的颗粒通过尺寸为 4000 μm 的筛。将颗粒干燥,并通过尺寸为 710 μm 的筛。将 1500g 所得的颗粒与 531.91g Avicel PH200 和 85.11g Primojel 混合。通过与 10.64g 的硬脂酸镁混合来润滑共混物,然后将粉末状的共混物转移至压片机中。制备目标核心重量为 125mg、直径为 6mm 的片剂,从而得到具有目标含量(对应于 25mg 的游离碱)的片剂。

[0327] 实施例 15e

[0328] 将 270.45g 的所述氢溴酸盐、772.0g 的 Pearlitol 50C、386.41g 的玉米淀粉和 70.5g 的 Kollidon VA64 在叶轮速度为 1000rpm 的 Aeromatic-Fielder PMA1 高速剪切混合机中混合 2 分钟。然后,将叶轮的速度降至 800rpm,并在 1 分钟内加入 195g 的水。进行 5.5 分钟的制丸块处理,并使所得的颗粒通过尺寸为 4000 μm 的筛。将颗粒干燥,并通过尺寸为 710 μm 的筛。将 1200.3g 所得的颗粒与 425.5g Avicel PH200 和 68.09g Primojel 混合。通过与 8.8g 的硬脂酸镁混合来润滑共混物,然后将粉末状的共混物转移至压片机中。制备目标核心重量为 100mg、直径为 6mm 的片剂,从而得到具有目标含量(对应于 10mg 的游离碱)的片剂。

[0329] 实施例 15f

[0330] 将 504.85g 的所述游离碱、552.95g 的 Pearlitol 50C、276.53g 的玉米淀粉和 65.7g 的 Kollidon VA64 在叶轮速度为 1000rpm 的 Aeromatic-Fielder PMA1 高速剪切混合机中混合 2 分钟。然后,将叶轮的速度降至 800rpm,并在 1 分钟内加入 182g 的水。进行 5.5 分钟的制丸块处理,并使所得的颗粒通过尺寸为 4000 μm 的筛。将颗粒干燥,并通过尺寸为 710 μm 的筛。将 1250.7g 所得的颗粒与 443.31g Avicel PH200 和 70.8g Primojel 混合。通过与 8.92g 的硬脂酸镁混合来润滑共混物,然后将粉末状的共混物转移至压片机中。制备目标核心重量为 250mg、直径为 8mm 的片剂,从而得到具有目标含量(对应于 50mg 的游离碱)的片剂。

[0331] 实施例 15g

[0332] 将 135.23g 的所述氢溴酸盐、863.2g 的 Pearlitol 50C、432.69g 的玉米淀粉和 70.66g 的 Kollidon VA64 在叶轮速度为 1000rpm 的 Aeromatic-Fielder PMA1 高速剪切混合机中混合 2 分钟。然后,将叶轮的速度降至 800rpm,并在 1 分钟内加入 195g 的水。进行 5.5 分钟的制丸块处理,并使所得的颗粒通过尺寸为 4000 μm 的筛。将颗粒干燥,并通过尺寸为 710 μm 的筛。将 1200g 所得的颗粒与 425.28g Avicel PH200 和 68.2g Primojel 混合。通过与 8.58g 的硬脂酸镁混合来润滑共混物,然后将粉末状的共混物转移至压片机中。制备目标核心重量为 100mg、直径为 6mm 的片剂,从而得到具有目标含量(对应于 5mg 的游离碱)的片剂。

[0333] 实施例 15h

[0334] 将 67.6g 的所述氢溴酸盐、908.0g 的 Pearlitol 50C、453.9g 的玉米淀粉和 70.51g 的 Kollidon VA64 在叶轮速度为 1000rpm 的 Aeromatic-Fielder PMA1 高速剪切混合机中混合 2 分钟。然后,将叶轮的速度降至 800rpm,并在 1 分钟内加入 195g 的水。进行 5.5 分钟的制丸块处理,并使所得的颗粒通过尺寸为 4000 μm 的筛。将颗粒干燥,并通过尺寸为 710 μm 的筛。将 1325g 所得的颗粒与 531.91g Avicel PH200 和 85.11g Primojel 混合。通过与 10.64g 的硬脂酸镁混合来润滑共混物,然后将粉末状的共混物转移至压片机中。制备目标核心重量为 207.8mg、直径为 7mm 的片剂,从而得到具有目标含量(对应于 5mg 的游离碱)的片剂。

[0335] 实施例 15i

[0336] 将 2290.1g 的所述氢溴酸盐、17568g 的无水磷酸氢钙和 8783g 的玉米淀粉和 1510g 的共聚维酮在叶轮速度为 200rpm 的 Aeromatic-FielderPMA100 高速剪切混合机中混合 3 分钟。然后,在叶轮速度为 150rpm 下,在 2 分钟内加入 5130g 的水。进行 15 分钟的制丸块处理,并使所得的颗粒通过在约 2700rpm 下工作的、具有筛(尺寸为 9.525mm)的锥形磨。将颗粒干燥,并通过在约 1500rpm 下工作的、具有筛(尺寸为 2.388mm)的锥形磨。将 28747g 所得的颗粒与 11250g 微晶纤维素、1350g 羟基乙酸淀粉钠(A型)和 1800g 滑石混合。通过与 450g 的硬脂酸镁混合来润滑共混物,然后将粉末状的共混物转移至压片机中。制备目标核心重量为 125mg、直径为 6mm 的片剂,从而得到所述的氢溴酸盐为目标含量(对应于 5mg 的游离碱)的片剂。此外,制备目标核心重量为 250mg、直径为 8mm 的片剂,从而得到所述的氢溴酸盐为目标含量(对应于 10mg 的游离碱)的片剂。

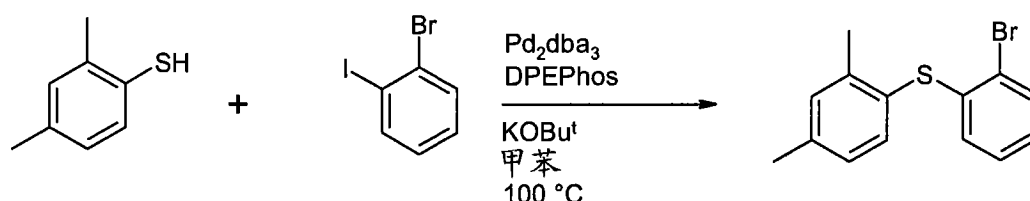
[0337] 实施例 16 对小鼠皮内福尔马林引起的疼痛的作用

[0338] 在该模型中,使小鼠的左后爪接受福尔马林(4.5%, 20 μl)注射。由福尔马林注射引起的刺激引出了特征性的二阶段行为响应,这可通过舔舐经注射的爪子所花费的时间长短来定量。第一阶段($\sim$ 0-10 分钟)代表了直接化合物刺激和伤害感受,而第二阶段($\sim$ 20-30 分钟)则被认为代表了神经性起源的疼痛。这两个阶段通过静止期(其中小鼠行为恢复正常)分开。通过计数在两个阶段中舔舐经注射的爪子所花费的时间的长短来估测测试化合物减小疼痛刺激的效力。

[0339] 本发明的化合物显示出使第二阶段的疼痛分值明显减小(参见图 18b),表明该化合物对神经性起源的疼痛的效力。此外,本发明的化合物显示出使第一阶段的分值明显减小(参见图 18a),表明该化合物在最高剂量时具有更高的止痛作用。总之,这些结果表明,本发明的化合物在治疗疼痛紊乱中可能具有效力。

[0340] 实施例 17

[0341]

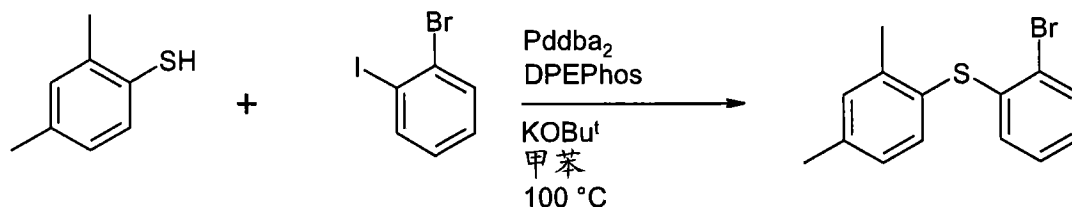


[0342] 将 20g 的 2-溴碘代苯(71mmol)和 9.8g 的 2,4-二甲基苯硫酚(71mmol)溶解于 100ml 的甲苯中。将溶液用氮气吹扫,然后加入 324mg Pd_2dba_3 (0.35mmol; 1mol-%)和 381mg

DPEPhos (0.71mmol ; 1mol-%)。将反应混合物搅拌 5 分钟,在该过程中,颜色由深红色变为橙色。向其中加入 8.7g KOBU^t (78mmol),立即形成非均匀的混合物。将悬浮液在氮气下加热至 100°C 。1 小时后,将上述混合物冷却至 0°C ,并搅拌 2 小时,然后通过一层 C 盐过滤所述的混合物。将滤饼用 2x50ml 的甲苯洗涤,将合并的滤液蒸发至 21g (产率为 99%) 的橙红色油状物,在 HPLC 和 GC-MS 上证实该油状物的纯度 >96%。

[0343] 实施例 18

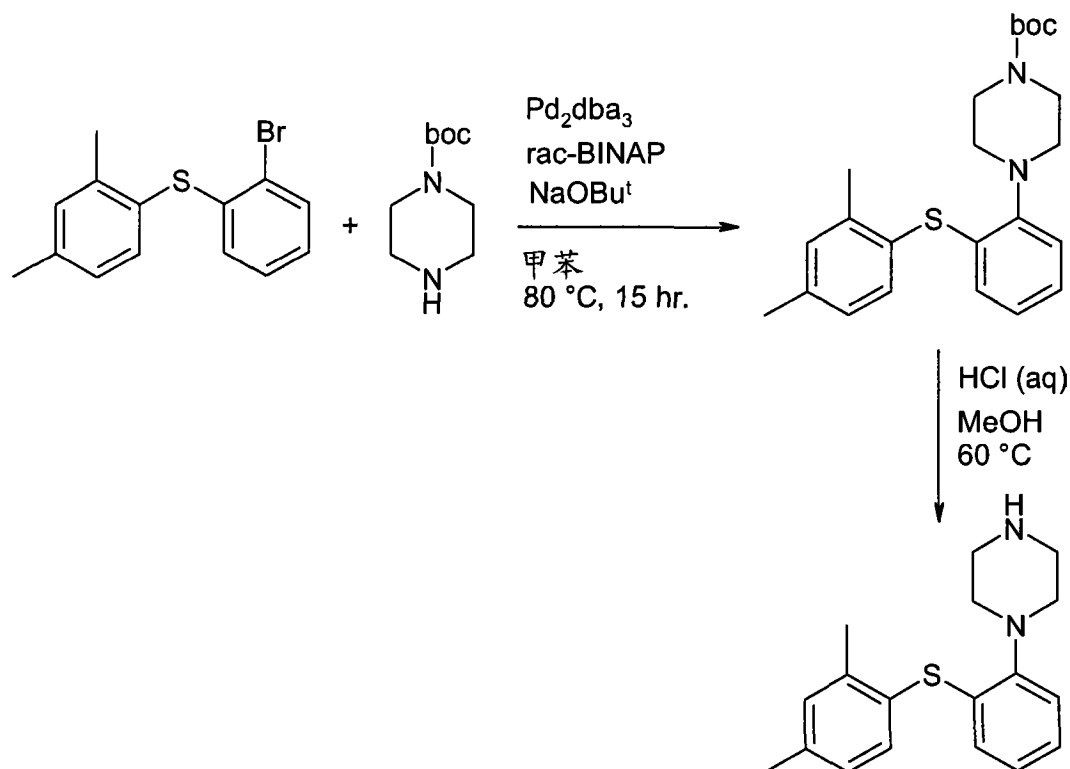
[0344]



[0345] 将 500ml 甲苯置于具有机械搅拌器的 1L 三颈圆底烧瓶中,并加入 203mg $\text{Pd}(\text{dba})_2$ (0.35mmol ; 0.1mol-%) 和 760mg DPEPhos (1.5mmol ; 0.4mol-%)。将深红色的溶液用氮气吹扫 5 分钟,然后加入 100g 2-溴碘代苯 (353mmol) 和 48.9g 2,4-二甲基苯硫酚 (353mmol)。加入 43.6g KOBU^t (389mmol) 引发放热反应,从而使温度由 20°C 升至 36°C ,同时形成非均匀的混合物。将所得的悬浮液在氮气下加热至 100°C 。7 小时后,将上述混合物冷却至 0°C ,并搅拌 2 小时,然后通过一层 C 盐过滤所述的混合物。将所得的滤饼用 2x200ml 的甲苯洗涤,将合并的滤液蒸发至 104g (产率为 105%) 的橙色油状物,在 HPLC 上证实该油状物的纯度 97%,并且 NMR 结果符合上述结构。当所得的油状物在室温下静置时,其发生凝固。

[0346] 实施例 19

[0347]

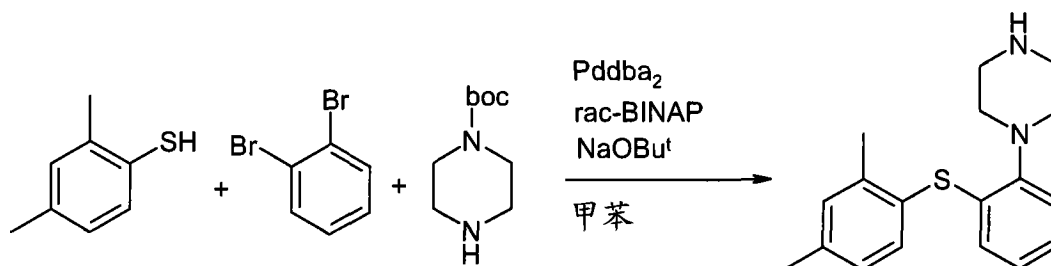


[0348] 向 10 克 1-(2-溴-苯基硫烷基)-2,4-二甲基-苯 (34mmol) 在 50ml 无水甲苯

中的溶液中加入 7 克 boc-哌嗪 (38mmol),然后将所得溶液用氮气脱气 5 分钟,加入 312mg Pd_2dba_3 (2mol-%) 和 637mg *rac*-BINAP (3mol-%),接着再另外脱气 5 分钟,然后加入 3.9 克的 Bu^tONa (41mmol),并加热至 80℃ 持续 15 小时。将该反应混合物冷却至 RT,并用 20ml 15% 的盐水提取两次,然后在 Na_2SO_4 上干燥,加入木炭,回流 15 分钟,然后通过 C 盐过滤,并蒸发得到 14.2 克的呈褐色的油状物 (4-[2-(2,4-二甲基-苯基硫烷基)-苯基-BOC-哌嗪],通过 NMR 测定,该油状物的纯度为 95%。将油状物粗品溶解于 200ml MeOH 和 20ml 6M HCl(aq.) 中,并回流 1 小时,此后 HPLC 显示完全脱保护。在冷却至 RT 后,在旋转蒸发仪上通过真空除去甲醇,加入 20ml 浓 NaOH (测定 pH 为 13-14),此后,将所得的混合物与 100ml 的 EtOAc 一起搅拌 15 分钟。收集有机相,并用 30ml 15% 的盐水提取,在 Na_2SO_4 上干燥,并加入 30ml MeOH 中的 5.2 克的富马酸 (44mmol)。在加热至回流的过程中,形成均匀的溶液,通过进一步加热或者通过冷却从该溶液产生快速沉淀。收集沉淀,用 20ml 的 EtOAc 和 20ml 的丙酮洗涤,真空干燥,从而得到 9.3 克的 1-[2-(2,4-二甲基-苯基硫烷基)-苯基]-哌嗪富马酸盐 (22mmol),其为白色粉末,总产率为 66%,并且通过 LC-MS 测定该富马酸盐的纯度为 99.5%。

[0349] 实施例 20

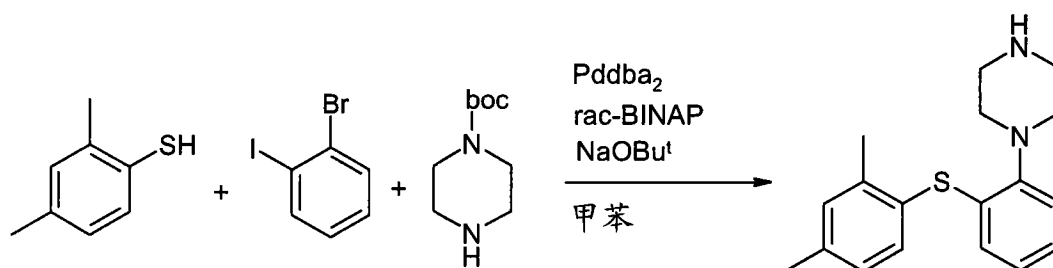
[0350]



[0351] 将 100g 的 1,2-二溴代苯 (424mmol) 和 58.6g 的 2,4-二甲基苯硫酚 (424mmol) 溶解于 800ml 的甲苯中。将所得溶液用氮气吹扫,然后加入 4.6g Pd_2dba_3 (8mmol ; 2mol-%) 和 13.1g *rac*-BINAP (21mmol ; 5mol-%)。将反应混合物搅拌 5 分钟,在该过程中,颜色由深红色变为橙色。加入 61g NaOBu^t (636mmol) 和 200ml 甲苯,立即形成非均匀的混合物。将悬浮液在氮气下加热至 80℃。10 小时后,将混合物冷却至 60℃,然后加入 102.6g 的 boc-哌嗪 (551mmol) 和另外 61g 的 NaOBu^t (36mmol) 在 500ml 甲苯中的浆料。将反应混合物用氮气吹扫,然后加入另一部分的 4.6g Pd_2dba_3 (8mmol ; 2mol-%) 和 13.1g *rac*-BINAP (21mmol ; 5mol-%)。此时,将混合物加热 (110℃) 回流另外的 6 小时,或者直到 HPLC 表明完全转化。将反应混合物在冰上冷却 2 小时,然后通过一层 C 盐过滤该混合物。将所得的滤饼用 2x200ml 的甲苯洗涤,并将合并的滤液蒸发至 242g 的红色油状物。将该油状物溶解于 1000ml 的 MeOH 中,并缓慢加入 115ml 48wt% 的 HBr(aq.),然后加热至回流 2 小时,此后, HPLC 检测到完全脱保护。将该混合物冷却,加入 1000ml EtOAc,并通过蒸发除去 MeOH。加入 1000ml 的 Et_2O ,由此产生沉淀。在室温下持续搅拌 2 小时,然后将所得浆料放置在冰箱 (-18℃) 中过夜。过滤,并用 200ml 的 Et_2O 洗涤两次,在 40℃ 下的真空中干燥之后,产生 172g 的褐色固体。将该褐色固体用 1500ml 沸腾的 H_2O 处理 1 小时,然后冷却至室温并再保持 2 小时。过滤,并在 40℃ 下真空干燥过夜,从而生成 98g 的 4-[2-(2,4-二甲基-苯基硫烷基)-苯基]-哌嗪氢溴酸盐 (61%)。

[0352] 实施例 21

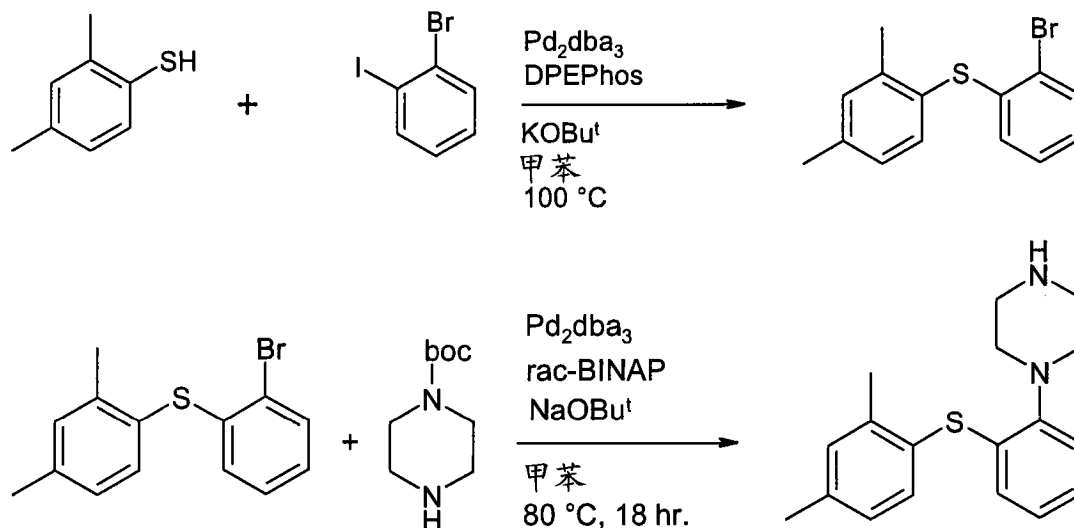
[0353]



[0354] 将 102g 的 2-溴-碘代苯 (362mmol) 和 50g 的 2,4-二甲基苯硫酚 (362mmol) 溶解于 1000ml 的甲苯中。向该溶液中加入 81g BOC-哌嗪 (434mmol), 然后加入 2.08g Pddba_2 (1mol%) 和 4.51g rac-BINAP (2mol%)。将所得混合物用氮气吹扫 5 分钟, 然后加入 87g NaOBu^t (905mmol) 在 300ml 甲苯中的浆料。将所得的悬浮液在氮气下加热至 100°C 过夜。GCMS 分析表明, 所述浆料完全转化成中间产物 (1-(2-溴-苯基硫烷基)-2,4-二甲基-苯), 并将温度升高 (120°C) 至再回流 24 小时。HPLC 分析表明完全转化成中间体 (1-BOC-4-[2-(2,4-二甲基-苯基硫烷基)-苯基]-哌嗪)。将反应混合物在冰上冷却 1 小时, 然后过滤该混合物。将滤饼用 2x200ml 的甲苯洗涤, 并向合并的滤液中加入 80ml 48-wt% 的 HBr (aq.), 然后加热至回流 18 小时, 此时 HPLC 检测到完全脱保护。将混合物在冰上冷却 2 小时, 并过滤。将褐色固体与活性木炭 (25g) 一起在 1000ml 沸腾的 H_2O 中溶解 1 小时, 并在保持热的同时进行过滤, 并使其冷却。通过过滤收集沉淀, 并在 40°C 下真空干燥过夜, 从而生成 49g 4-[2-(2,4-二甲基-苯基硫烷基)-苯基]-哌嗪氢溴酸盐 (36%) 的白色固体。

[0355] 实施例 22

[0356]



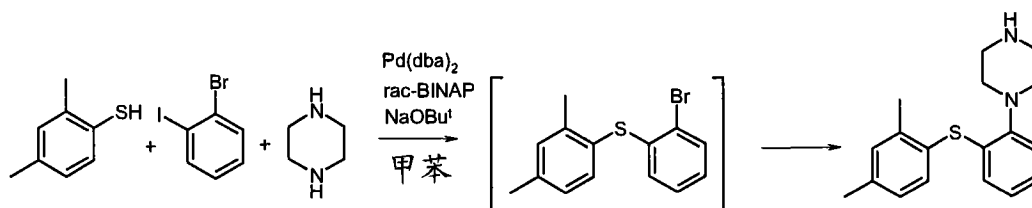
[0357] 将 500ml 甲苯置于具有机械搅拌器的 1L 三颈圆底烧瓶中, 并加入 809mg Pd_2dba_3 (0.88mmol; 0.5mol-%) 和 952mg DPEPhos (1.77mmol; 0.5mol-%)。将深红色的溶液用氮气吹扫 5 分钟, 然后加入 100g 2-溴碘代苯 (353mmol) 和 48.9g 2,4-二甲基苯硫酚 (353mmol)。加入 43.6g KOBu^t (389mmol) 引发放热反应, 从而使温度由 20°C 升至 42°C , 同时形成非均匀的混合物, 且颜色由深红色变为橙色 / 褐色。将悬浮液在氮气下加热至 100°C 。

仅仅 20 分钟后, HPLC 表明已经完全转化为 1-(2-溴-苯基硫烷基)-2,4-二甲基-苯。将混合物冷却至 40℃, 加入 600ml 15-wt% 的 NaCl, 并搅拌 5 分钟。分离有机相, 并将水相用 2x100ml 的甲苯洗涤。将合并的有机相用 100ml 2M 的 HCl(aq) 和 100ml 15-wt% 的 NaCl 洗涤, 然后在 Na₂SO₄ 上干燥, 并由活性炭 (10g) 回流 15 分钟, 过滤两次, 并蒸发至 107.3g 的橙红色油状物 (103%), 通过 HPLC 发现该油状物的纯度为 98%。

[0358] 向 90 克的所述橙红色油状物 (307mmol) 在 500ml 无水甲苯中的溶液中加入 57 克 boc-哌嗪 (307mmol), 用氮气脱气 5 分钟, 加入 1.4g Pd₂dba₃ (1.53mmol-%; 0.5mol-%) 和 2.9g rac-BINAP (4.6mmol; 1.5mol-%), 再另外脱气 2 分钟, 然后加入 35.4 克的 Bu^tONa (368mmol), 并加热至 80℃ 保持 18 小时。HPLC 表明已经完全转化, 将反应混合物冷却至 RT, 过滤, 并将滤饼用 2x100ml 的甲苯洗涤。将合并的滤液用 2x150ml 15-wt% 的 NaCl 洗涤两次, 在 Na₂SO₄ 上干燥, 加入木炭, 回流 30 分钟, 过滤两次并蒸发至 140.7 克的褐色油状物 (4-[2-(2,4-二甲基-苯基硫烷基)-苯基]-BOC-哌嗪)。将所得的油状物粗品溶解于 300ml MeOH 和 200ml 6M HCl(aq.) 中, 并回流 1 小时, 此后 HPLC 显示完全脱保护。在冷却至 RT 后, 在旋转蒸发仪上通过真空除去甲醇, 加入 20ml 浓 NaOH (测定 pH 为 13-14), 此后, 将混合物与 1000ml 的 EtOAc 一起搅拌 15 分钟。收集有机相, 并用 300ml 15wt% 的盐水提取, 在 Na₂SO₄ 上干燥, 并加入 300ml MeOH 中的 46.3 克富马酸 (399mmol) 溶液。将混合物加热至回流, 冷却至室温, 然后放置在冰箱 (-18℃) 中过夜。收集沉淀, 用 100ml 的 EtOAc 和 100ml 的丙酮洗涤, 真空干燥 (50℃), 从而得到 103.2g 的 1-[2-(2,4-二甲基-苯基硫烷基)-苯基]-哌嗪富马酸盐 (249mmol), 其为白色粉末, 总产率为 81%, 并且通过 LC-MS 测定该富马酸盐的纯度为 99%。使用 EtOAc/H₂O/浓 NaOH 将所述的富马酸盐转化成游离碱 (1-[2-(2,4-二甲基-苯基硫烷基)-苯基]-哌嗪), 将有机相用盐水洗涤, 用 Na₂SO₄ 干燥, 过滤并向滤液中加入 34ml 48-wt% 的 HBr(aq.), 从而形成白色固体沉淀。收集该固体, 并将该固体用 1000ml 沸腾的 H₂O 处理, 所得物通过冷却至室温而形成了浆料。通过过滤收集最终产物 (1-[2-(2,4-二甲基-苯基硫烷基)-苯基]-哌嗪氢溴酸盐), 并在真空下干燥 (50℃), 从而产生 83g 的白色粉末 (总产率为 71%), 其中 CHN (理论值): 56.99、6.11、7.39; CHN (测定值) 57.11、6.15、7.35。

[0359] 实施例 23

[0360]

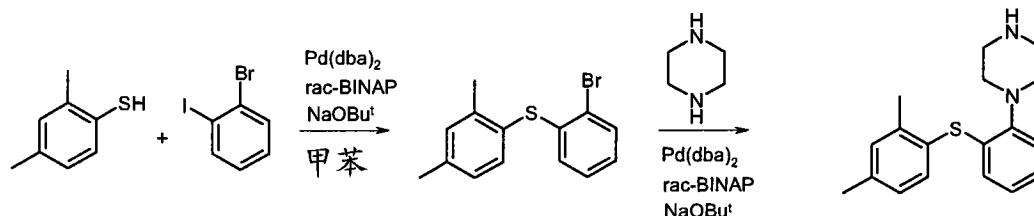


[0361] 将 815g 的 NaOBu^t (8,48mol)、844g 的哌嗪 (9,8mol)、6,6g 的 Pd(dba)₂ (11,48mmol) 以及 13,6g 的 rac-BINAP (21,84mmol) 与 4L 的甲苯一起搅拌 50 分钟。然后, 将 840g 的 2-溴-碘代苯 (2,97mol) 与 1.5L 的甲苯一起加入上述混合物中, 并继续搅拌 30 分钟。最后, 将 390.8g 的 2,4-二甲基苯硫酚 (2,83mol) 与 1.5L 的甲苯一起加入。将所得的悬浮液加热至回流, 并持续回流 5 小时。将反应混合物冷却过夜。加入 2L 的水, 并搅拌 1 小时, 然后通过助滤剂过滤所得的混合物。然后, 将滤液用 3x1L 的盐水洗涤。接着, 将合并的水相用 600ml 的甲苯提取。然后, 将合并的甲苯相加热至 70℃, 然后加入 329.2ml 48-wt% 的

HBr(aq.) 和 164.6ml 的水。将混合物冷却至室温过夜。通过过滤收集终产物 (1-[2-(2,4-二甲基-苯基硫烷基)-苯基]-哌嗪氢溴酸盐), 并在真空下干燥 (60℃), 从而得到 895g 产物 (产率为 84%)。

[0362] 实施例 24

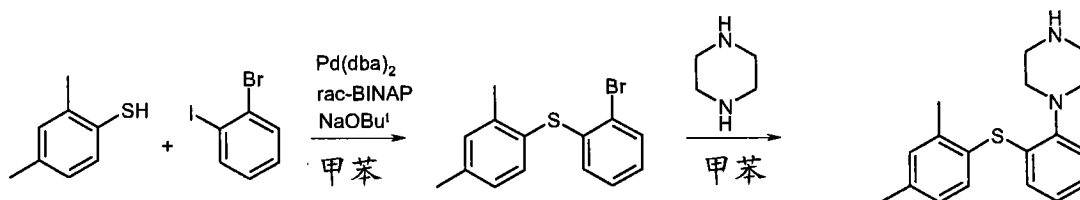
[0363]



[0364] 将 40.76g 的 NaOBu^t (424.1mmol)、0.33g 的 Pd(dba)₂ (0.57mmol) 和 0.68g 的 rac-BINAP (1.09mmol) 与 200ml 的甲苯一起搅拌。然后, 将 42g 的 2-溴-碘代苯 (362mmol) 和 19.54g 的 2,4-二甲基苯硫酚 (362mmol) 与 50ml 的甲苯一起加入。将所得的悬浮液加热至回流, 并持续回流过夜。HPLC 分析表明完全转化为中产物 (1-(2-溴-苯基硫烷基)-2,4-二甲基-苯)。将反应混合物冷却至 RT, 并通过助滤剂过滤。将滤液加入 40.76g NaOBu^t (424.1mmol)、42.2g 哌嗪 (489.9mmol)、0.33g Pd(dba)₂ (0.57mmol) 和 0.68g rac-BINAP (1.09mmol) 的混合物中, 并加热至回流 2 小时。将反应混合物冷却过夜。加入 100ml 的水, 并将水相分离。将有机相通过助滤剂过滤, 然后将滤液用 3x80ml 的盐水洗涤。接着, 将合并的水相用 50ml 的甲苯提取。然后将合并的甲苯相加热至 70℃, 然后加入 16.5ml 48-wt% HBr(aq.) 和 8.25ml 的水。将混合物冷却至室温, 并过夜。通过过滤收集终产物 (1-[2-(2,4-二甲基-苯基硫烷基)-苯基]-哌嗪氢溴酸盐), 并真空干燥 (60℃), 从而得到 40.18g (产率为 75%) 的米白色粉末。

[0365] 实施例 25

[0366]



[0367] 将 40.76g 的 NaOBu^t (424.1mmol)、0.33g 的 Pd(dba)₂ (0.57mmol) 和 0.68g 的 rac-BINAP (1.09mmol) 与 200ml 的甲苯一起搅拌。将 42g 的 2-溴-碘代苯 (148.5mmol) 和 19.54g 的 2,4-二甲基苯硫酚 (141.4mmol) 与 50ml 的甲苯一起加入。将所得的悬浮液加热至回流, 并持续回流过夜。HPLC 分析表明完全转化为中间产物 (1-(2-溴-苯基硫烷基)-2,4-二甲基-苯)。将反应冷却至 50℃, 并将 42.2g 哌嗪 (489.9mmol) 与 100ml 的甲苯一起加入。将混合物加热至回流 4 小时。然后将该反应混合物冷却至室温过夜。加入 100ml 的水, 并通过助滤剂过滤反应混合物。然后将滤饼用 50ml 的甲苯洗涤。

[0368] 分离出水相, 然后将有机相用 3x25ml 的盐水和 25ml 的水洗涤。接着, 将合并的水相用 30ml 的甲苯提取。然后, 将合并的甲苯相加热至 70℃, 并随后加入 16.46ml 48-wt% 的 HBr(aq.) 和 8.23ml 的水。将混合物冷却至室温过夜。通过过滤收集终产物 (1-[2-(2,4-二甲基-苯基硫烷基)-苯基]-哌嗪氢溴酸盐), 并在真空下干燥 (60℃), 从而得到 46.8g (产

率为 87%) 的产物。

[0369] 实施例 26 对自由运动大鼠的脑中的胞外乙酰胆碱水平的影响

[0370] 方法

[0371] 对动物给药 1-[2-(2,4- 二甲基 - 苯基硫烷基)- 苯基]- 哌嗪, HBr 盐。

[0372] 动物

[0373] 使用初始重量为 275-300g 的雄性 Sprague-Dawley 大鼠。在受控条件下, 在 12 小时光 / 暗循环下饲养所述的大鼠, 其中所述的受控条件为规则的室内温度 ($21 \pm 2^{\circ}\text{C}$) 和湿度 ($55 \pm 5\%$), 并且食物和自来水随意可用。

[0374] 外科手术和微透析试验

[0375] 将大鼠用芬太尼 (hypnorm)/ 多美康 (Dormicum) (2ml/kg) 麻醉, 并将颅内导管 (guide cannula) (CMA/12) 以立体移动的方式植入脑中, 旨在将透析探针针尖定位于腹侧海马 (坐标: 前囟后方 5,6mm; 中线侧方 -5,0mm; 硬脑膜腹侧 7,0mm) 或前额叶 (坐标: 前囟前方 3,2mm; 中线侧方 0.8mm; 硬脑膜腹侧 4.0mm) 中。使用锚钉和丙烯酸水泥来固定导管。使用直肠探针监测大鼠体温, 并使体温保持在 37°C 。使接受手术后的大鼠恢复 2 天, 其被单独地饲养在笼中。在进行微透析试验的当天, 通过导管插入微透析探针 (CMA/12, 直径为 0,5mm, 长为 3mm)。

[0376] 通过双通道旋转器使探针与显微注射泵连接。在探针被插入脑中之前片刻就开始使用装有经过滤的 Ringer 溶液 (145mm NaCl , 3mM KCl , 1mM MgCl_2 , 含有 $0.5\text{ }\mu\text{M}$ 新斯的明的 1.2mM CaCl_2) 的微透析探针进行灌注, 并以 $1\text{ }\mu\text{l/min}$ 的恒定流速持续整个试验过程。在稳定 180 分钟后, 开始试验。每 20 分钟收集一次透析液。试验结束后, 处死大鼠, 取出它们的脑, 冷冻并切片, 以用于探针固定检验 (placement verification)。

[0377] 将化合物溶解于 10% 的 HPbetaCD 中, 并进行皮下注射 ($2.5\text{--}10\text{mg/kg}$)。剂量以 mg 盐 / kg 体重来表示。所述化合物以 2.5ml/kg 的量给药。

[0378] 透析液中乙酰胆碱的分析

[0379] 使用由 100mM 的磷酸氢二钠、 2.0mM 的辛磺酸、 0.5mM 四甲基氯化铵和 0.005% 的 MB(ESA) 构成的、 $\text{pH}8.0$ 的流动相, 通过带有电化学检测仪的 HPLC 来分析透析液中乙酰胆碱 (ACh) 的浓度。在分析柱 (ESA ACH-250) 上分离 ACh 之前, 含有固定的胆碱氧化酶的预柱 (pre-column) 酶反应器 (ESA) 已经将注入的样品 ($10\text{ }\mu\text{l}$) 中的胆碱除去; 其中流速为 0.35ml/min , 温度: 35°C 。在分析柱后, 使样品通过含有固定的乙酰胆碱酯酶和胆碱氧化酶的后柱 (post-column) 固定相反应器 (ESA)。后柱固定相反应器将 ACh 转化为胆碱, 并且随后将胆碱转化为甜菜碱和 H_2O_2 。通过使用铂电极采用电化学的方法来检测 H_2O_2 (分析池: ESA, 5040 型)。

[0380] 数据介绍

[0381] 在单注入实验中, 将在给药化合物之前片刻注入的 3 个连续 ACh 样品的平均值作为各实验的基础值, 并将其他的值转变为基础值的百分率 (将预注入平均基础值归一化为 100%)。

[0382] 结果

[0383] 所述化合物明显增多大鼠前额叶皮层和腹侧海马中的胞外 ACh 的水平, 参见图 19a 和 19b。

[0384] 实施例 27 大鼠的关联性条件化恐惧

[0385] 在本实验中,给药的化合物为 1-[2-(2,4-二甲基苯基硫烷基)-苯基]-哌嗪, HBr 盐。

[0386] 我们研究了所述化合物对大鼠关联性条件化恐惧的获得 (acquisition)、加强和消退的影响。在条件化恐惧中,使范例动物学习将中性环境 (相关背景,训练室,CS) 与令人厌恶的经历 (对足进行电击,US) 相结合。当再次暴露于训练室时,动物表现出冻结的行为,这可以作为与恐惧相关的记忆的直接测定 [Pavlov J. Biol. Sci., 15, 177-182, 1980]。关联性条件化恐惧的神经解剖学已经被彻底地研究,并且多个研究已经证实海马和扁桃体对于形成这种记忆是必需的 [Hippocampus, 11, 8-17, 2001 ; J. Neurosci., 19, 1106-1114, 1999 ; Behav. Neurosci., 106, 274-285, 1992]。

[0387] 动物和药物

[0388] 使用得自 Charles River Laboratories 的成年雄性 Sprague-Dawley 大鼠 (训练期间的体重为 250-300g),该大鼠以每笼 2 只饲养在 12h 光 / 暗循环下。食物和水是可任意使用的。在大鼠达到后 1 个星期时开始使用。将所述化合物溶解于 10% 的 HPbetaCD 中,并进行皮下注射。所述药物以 2.5ml/kg 的量给药。

[0389] 器械

[0390] 在位于隔离房间中的、并与通风系统连接的隔音室 (30x20x40cm) 中进行训练和测试。通过白光 (60 瓦) 提供照明。隔音室的地面是由附着在电击发生器的金属网格构成的。在训练和测试之前,用 70% 的乙醇溶液清洗隔音室。允许摄像机进行行为观察并记录训练时期以用于离线分析。

[0391] 获得与保持的测试

[0392] 在获得过程期间,允许动物自由探索新环境以达到 1 分钟的适应期,该过程随着通过带电的网格地面对足进行的一次不可避免的电击 (无条件刺激, US) 而终止 (co-terminate)。对足进行的电击持续 2 秒,其强度为 0.75mA。在 US 之后,将大鼠在调理室中保持另外的 60 秒。在第一个 58 秒 (电击前获得,试验者对各组大鼠是盲态的) 中,对冻结 (freezing) 行为进行评分,以确定对关联环境的基线冻结响应。在获得过程结束时,将大鼠轻轻取出,并放置在它们的饲养笼中。在 24h 后,将相同的大鼠再次引入训练相关环境 (条件化恐惧室) 中,并进行 2 分钟保持测试。在该过程中,不施加电击。在整个测试期间对冻结行为进行评分,并以总测试时间的百分率的方式表示,其中试验者对各组动物是盲态的。

[0393] 结果和讨论

[0394] 所述化合物对大鼠关联性条件化恐惧的影响

[0395] 通过 (i) 获得 (在获得过程前施用药物,图 20), (ii) 记忆消退 (在测试前施用药物,图 21) 和 (iii) 加强 (在获得过程后立即施用药物,图 22) 来研究所述化合物对关联性条件化恐惧的影响。在第一个实验组中,在获得时期之前 1h,给药所述化合物 (1, 5 和 10mg/kg)。图 20 示出了在训练期间 (对足进行电击之前的 58 秒) 冻结行为的获得,以及此后 24 时进行的保持测试的结果。观察到以下发现:

[0396] - 在对足进行电击之前,任何测试剂量的所述化合物都不会影响基线冻结行为。

[0397] - 在获得过程之后 24h 的保持测试期间,5mg/kg 的所述化合物倾向于增长冻结所

花费的时间 ($39.24 \pm 13.76\%$, $n = 6$; 相对于 $24.30 \pm 4.40\%$, $n = 16$, 在赋形剂处理过的大鼠中)。

[0398] - 在获取过程之后 24h 的保持测试期间, 10mg/kg 的所述化合物明显增长冻结所花费的时间 ($52.15 \pm 5.68\%$, $n = 10$; 相对于 $24.30 \pm 4.40\%$, $n = 16$, 在赋形剂处理过的大鼠中, $p < 0.01$)。

[0399] 如图 20 所示的条件化恐惧模型为用于研究学习和记忆的文献中所描述的标准的过程。为了进一步阐明所述药物对记忆消退的急性影响 (acute effects), 在保持测试前 1h 施用所述化合物 (5, 10 和 20mg/kg)。在记忆测试过程中, 观察到 5mg/kg 的所述化合物抑制冻结行为的表现 ($12.86 \pm 3.57\%$, $n = 9$; 相对于 $33.61 \pm 4.29\%$, $n = 13$, 在赋形剂处理过的大鼠中, $p < 0.05$) (图 21)。

[0400] 如上文所述, 所述化合物本身在 US 攻击以前不会影响基线冻结行为 (图 20), 因此, 似乎最合理的假说是: 图 21 中所观察到的效果是由于抗焦虑效果所导致。通过冻结行为评估条件化记忆, 其中所述的冻结行为是一种响应, 其可被具有潜在抗焦虑效果的化合物减少。所述实验证明, 在记忆回复 (recall) 前急剧给予本发明的化合物具有抗焦虑药物的效力, 因此不太可能的是图 20 所示的增长的冻结时间是由于所述化合物的抗焦虑效果。

[0401] 为了强化所述化合物并非抗焦虑药物而是具有预知潜力, 在获得时期后分别以 5、10 和 20mg/kg 给药所述化合物。结果, 在该组实验中, 所述化合物在获得过程中以及在保持测试的整个过程中都不是 onboard。在此, 可以观察到, 5mg/kg 的所述化合物明显增长了获得时期后 24h 时在保持测试过程中冻结所花费的时间 ($45.58 \pm 4.50\%$, $n = 8$; 相对于 $25.26 \pm 3.57\%$, $n = 19$, 在赋形剂处理过的大鼠中, $p < 0.05$)。在关联性再暴露过程中冻结所花费的时间百分率被描述为与恐惧相关的记忆的量度 [Pavlov J. Biol. Sci, 15, 177-182, 1980], 当与赋形剂处理过的动物相比时, 在所述化合物处理过的大鼠中, 上述记忆过程被增强 (图 20 和 21)。综上, 所得的数据表明, 本发明的化合物增强了关联性的记忆。

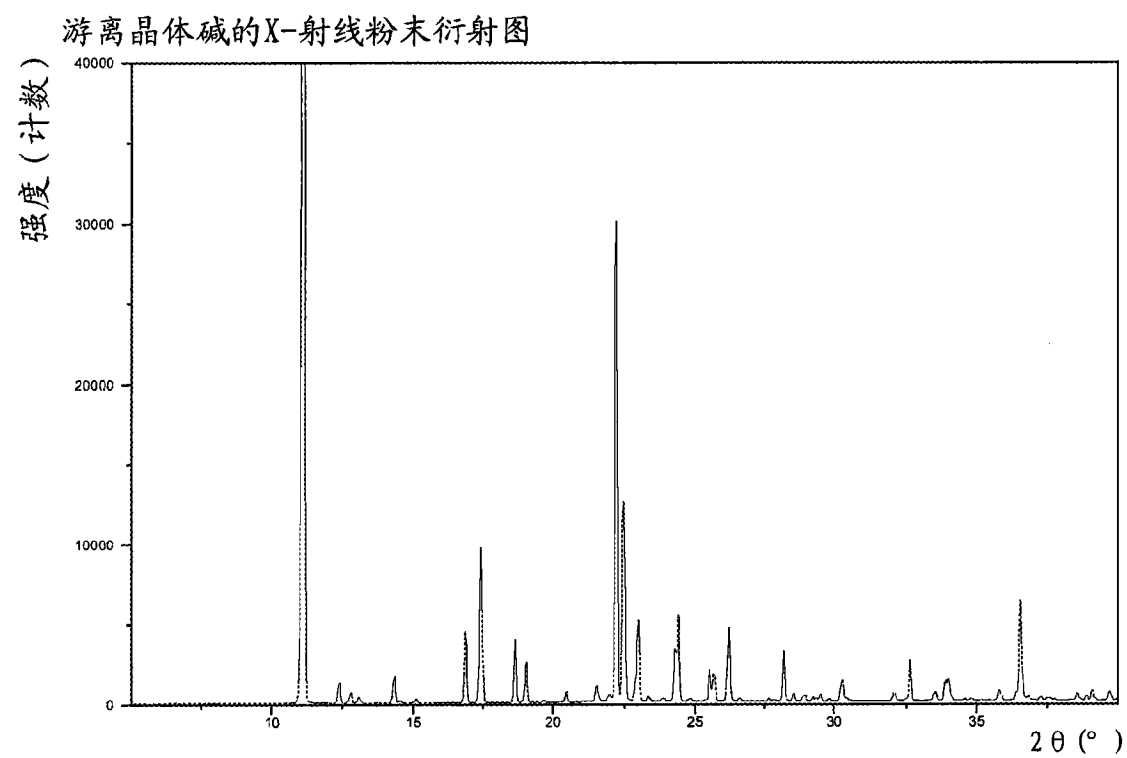


图 1

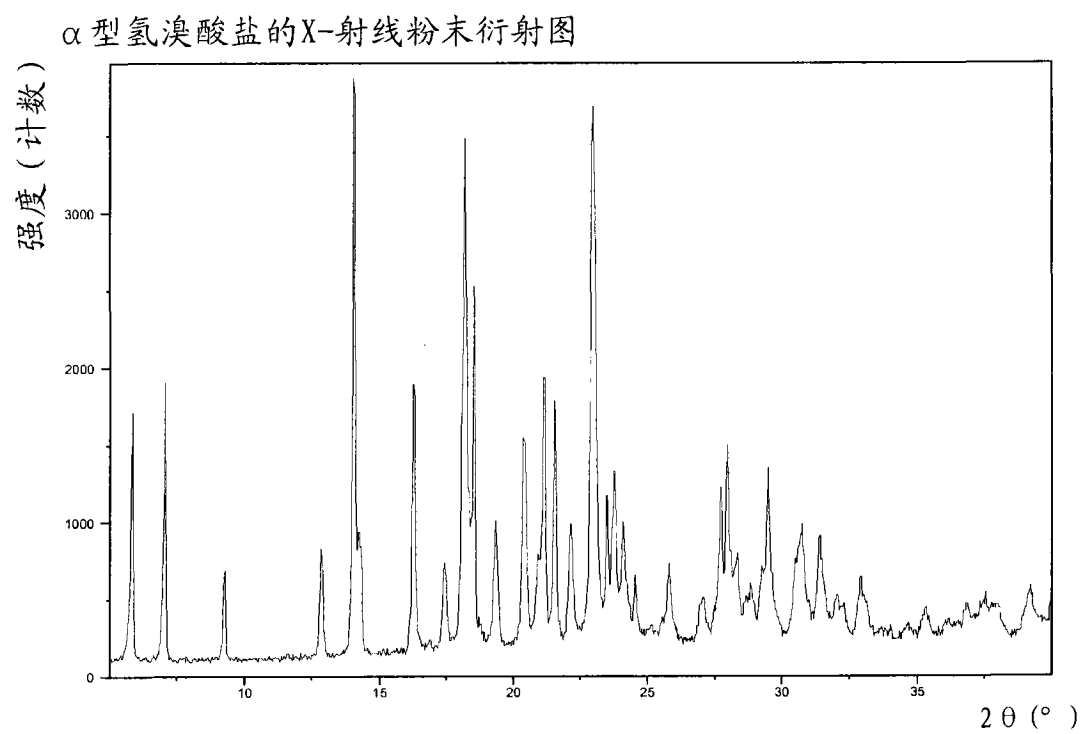


图 2

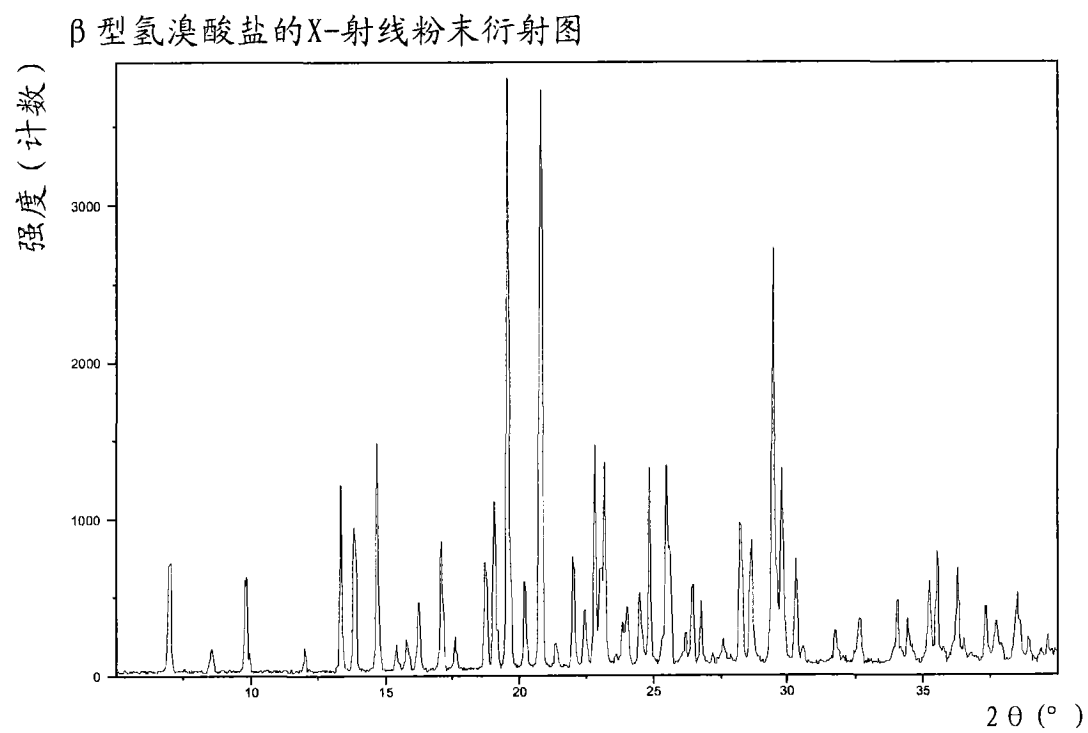


图 3

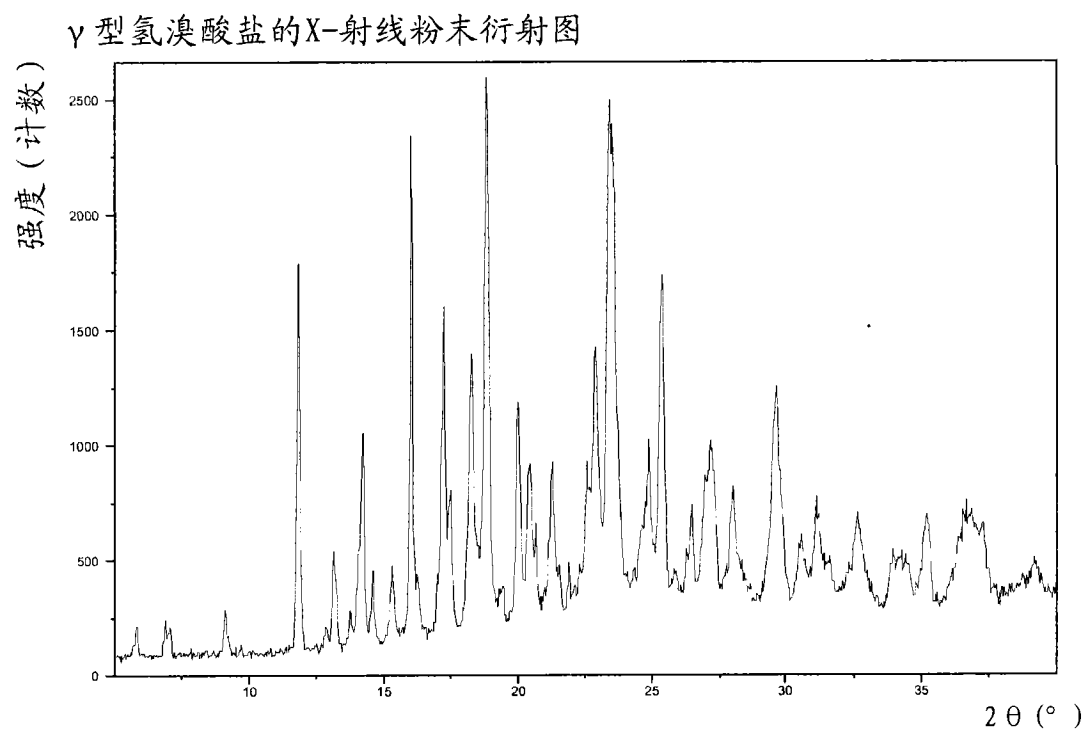


图 4

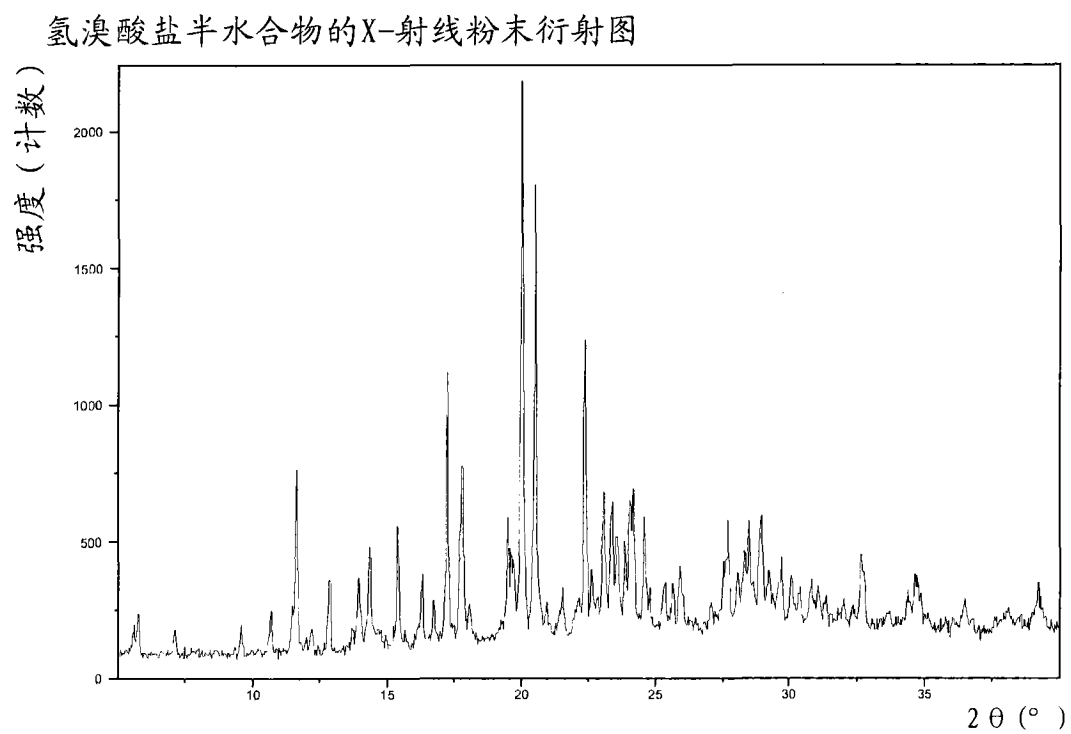


图 5

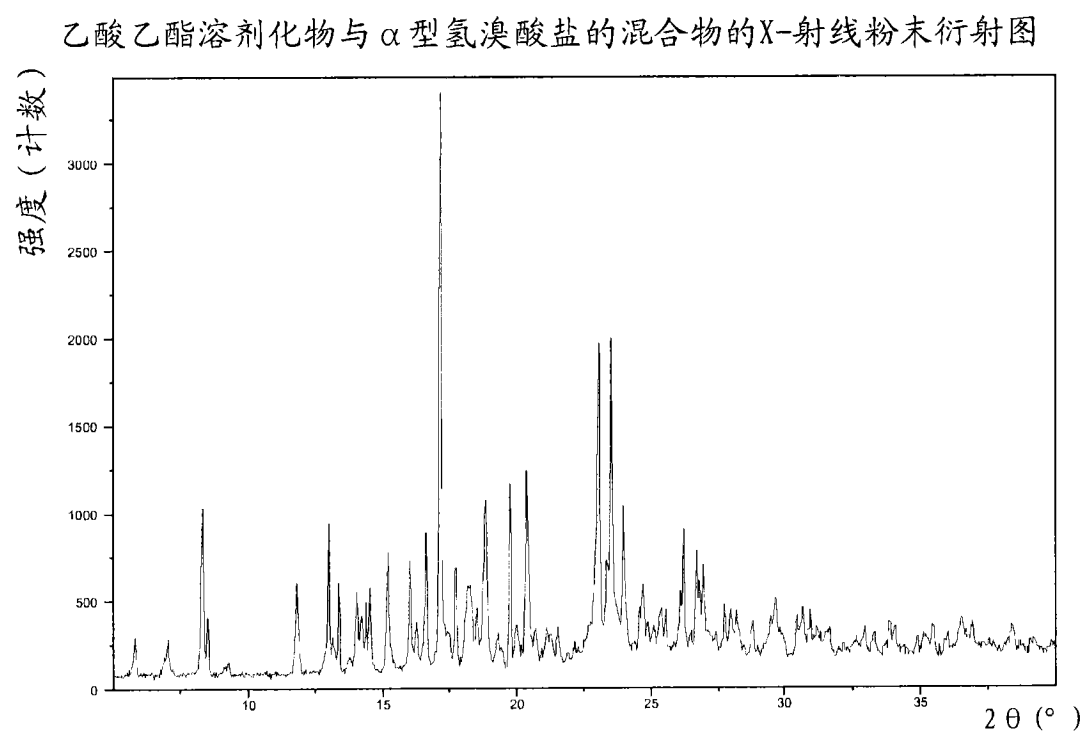


图 6

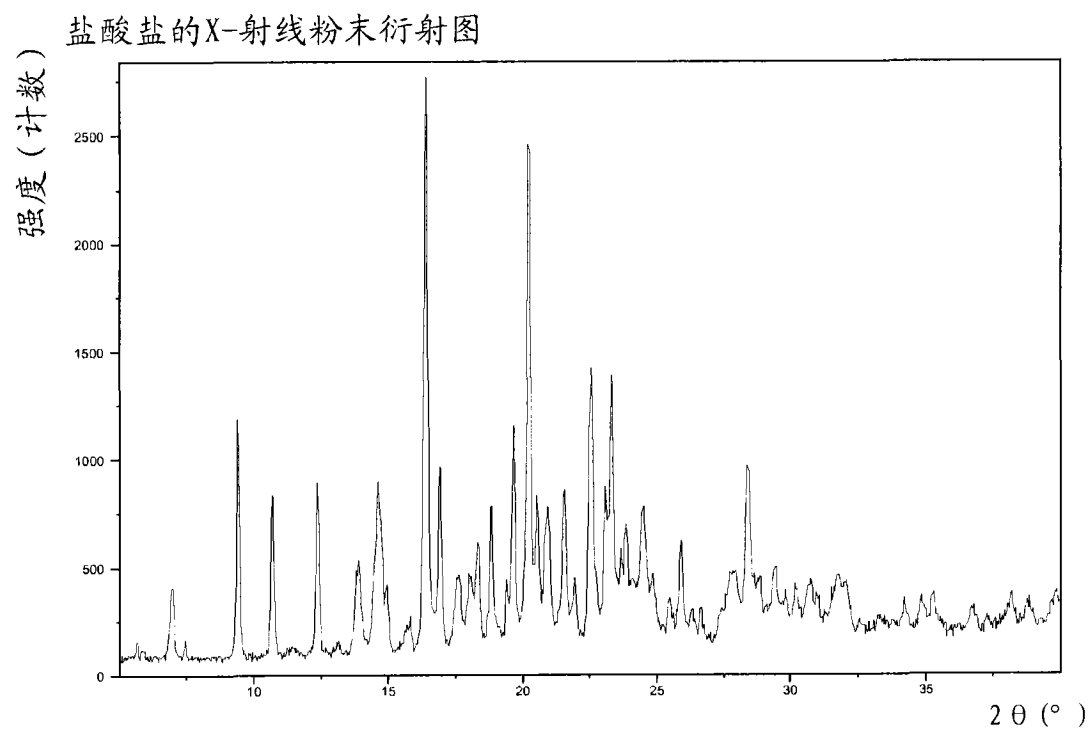


图 7

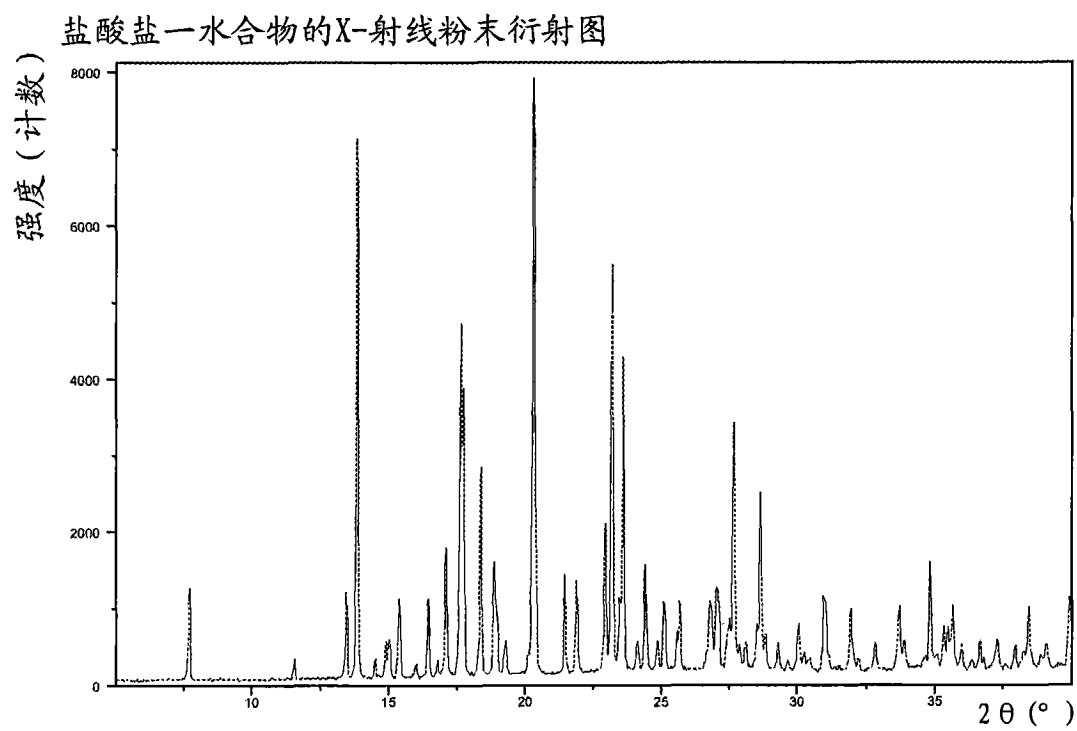


图 8

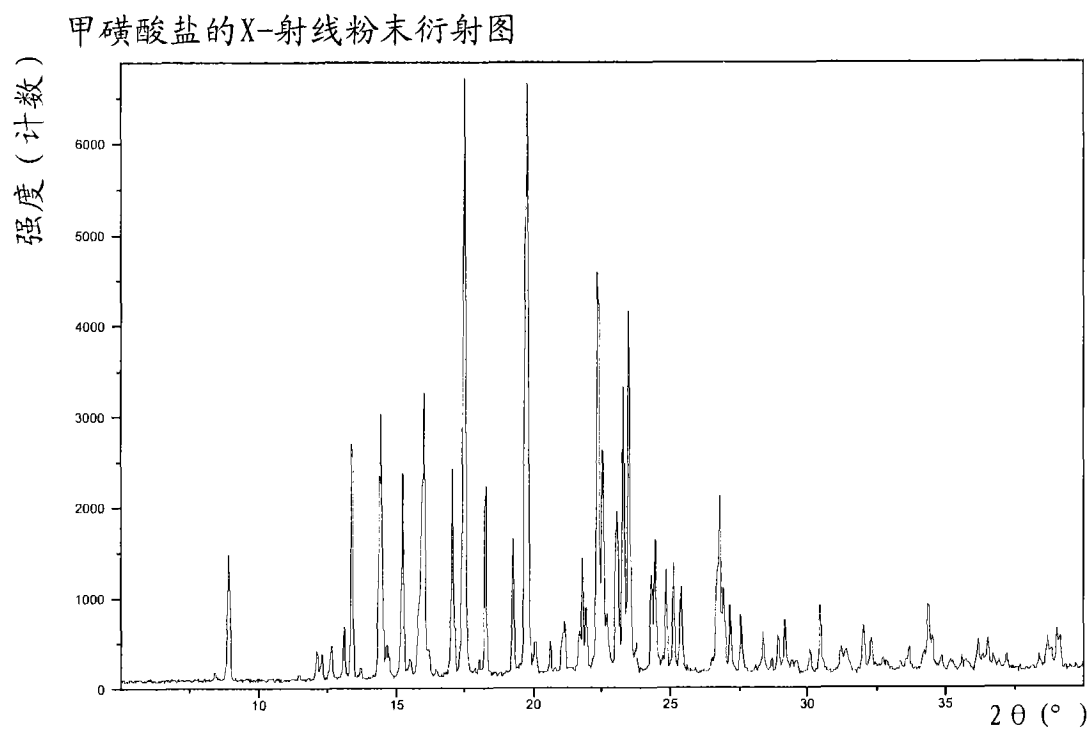


图 9

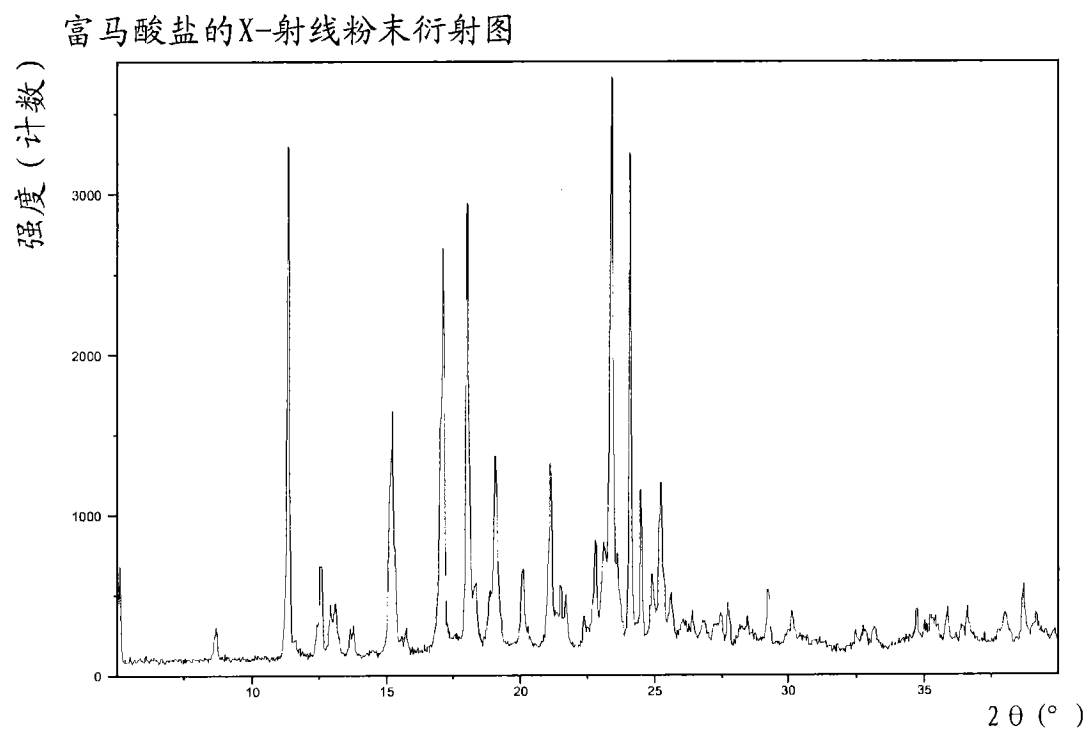


图 10

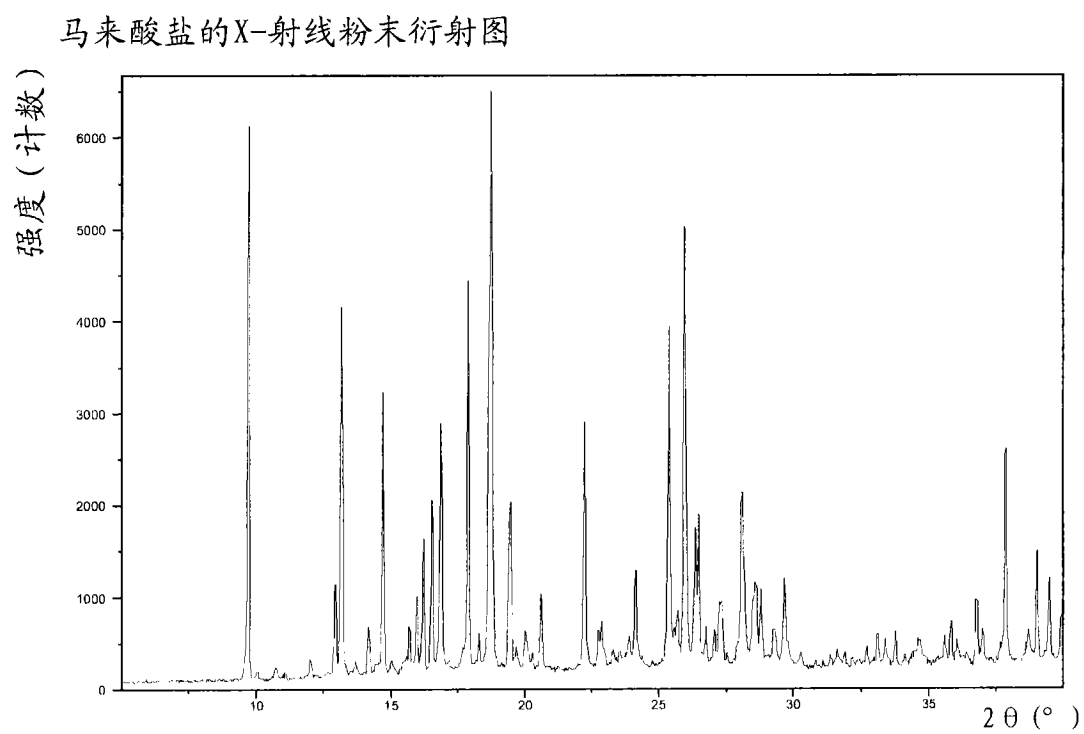


图 11

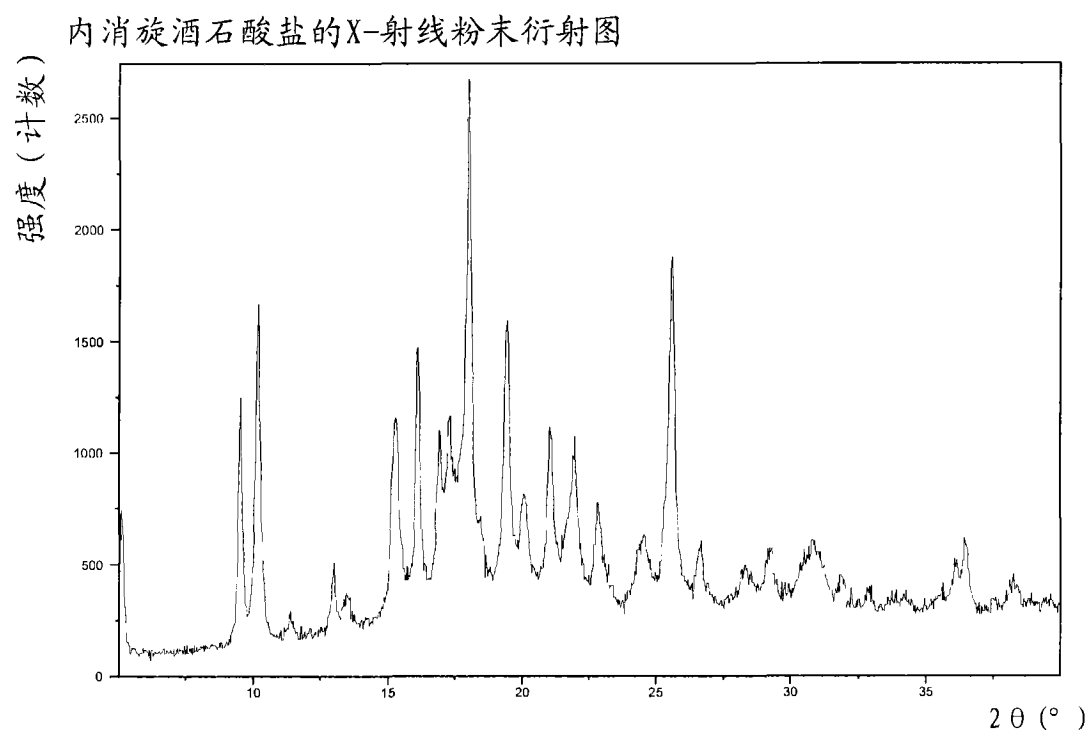


图 12

L-(+)-酒石酸盐的X-射线粉末衍射图

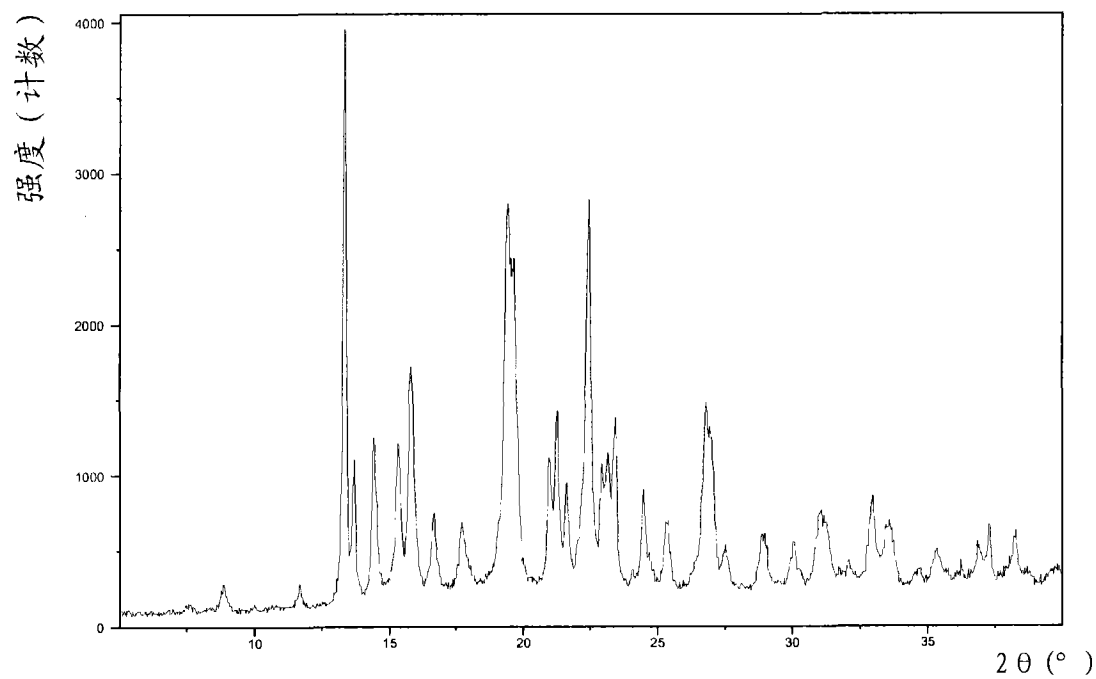


图 13

D-(-)-酒石酸盐的X-射线粉末衍射

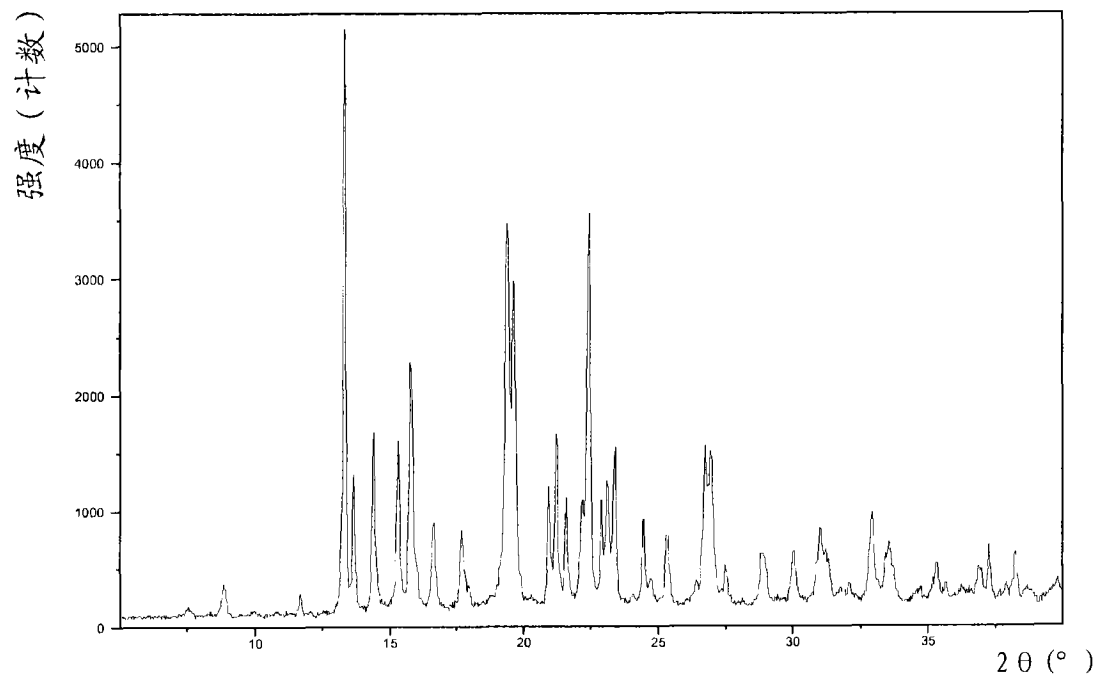


图 14

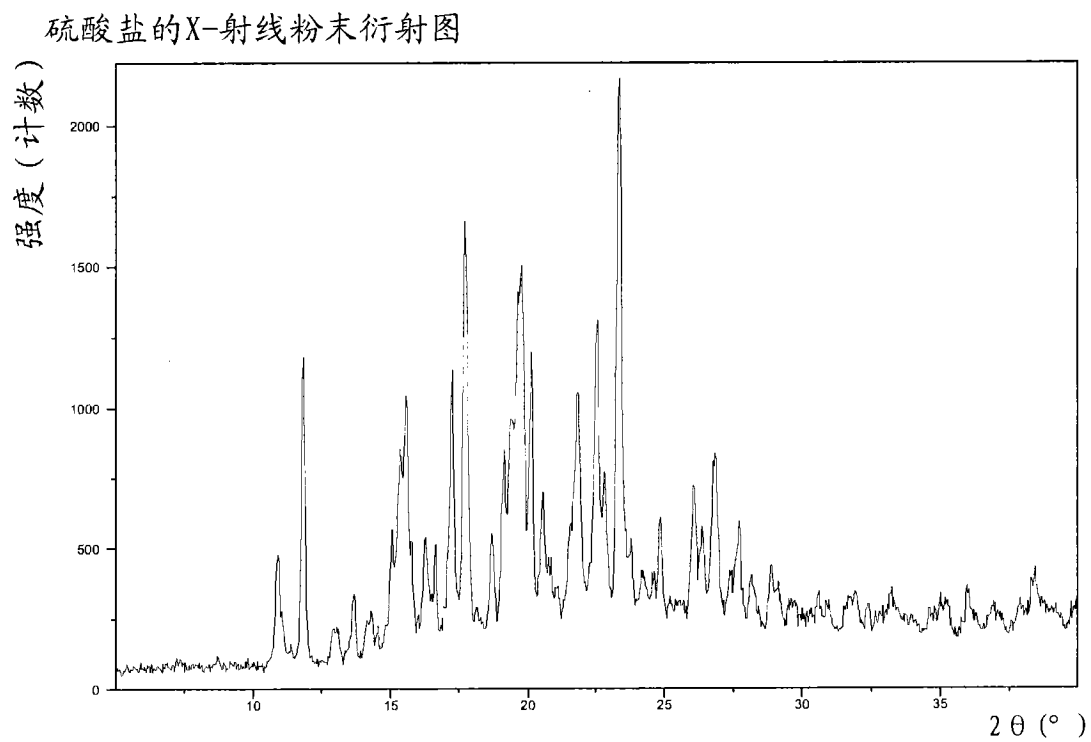


图 15

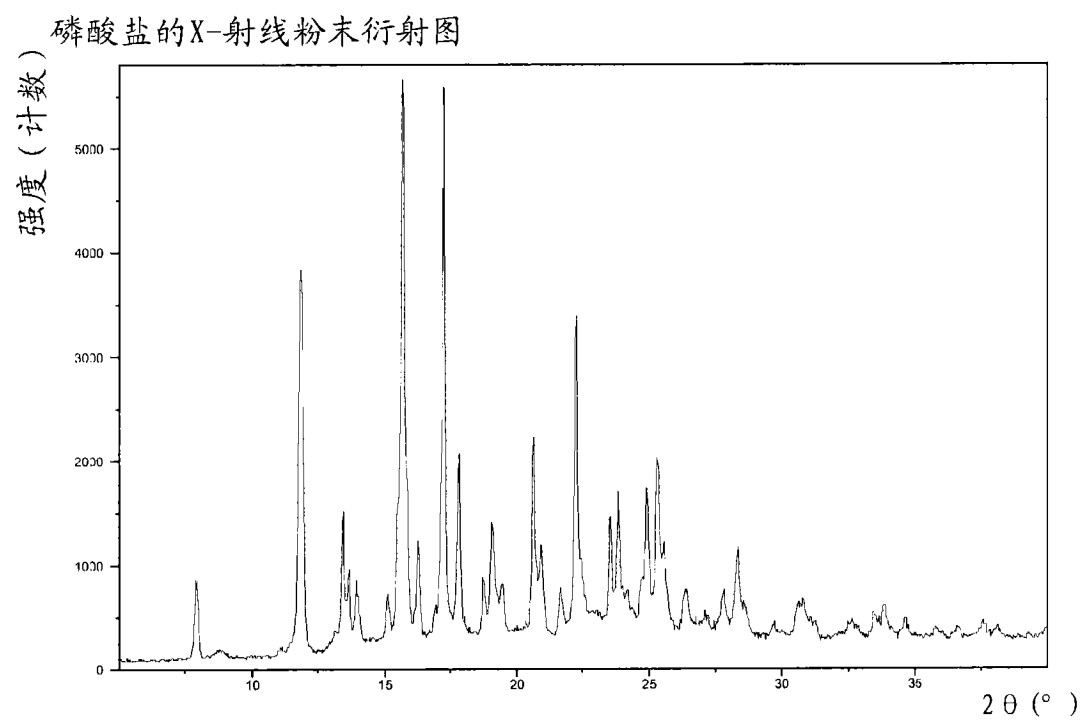


图 16

硝酸盐的X-射线粉末衍射图

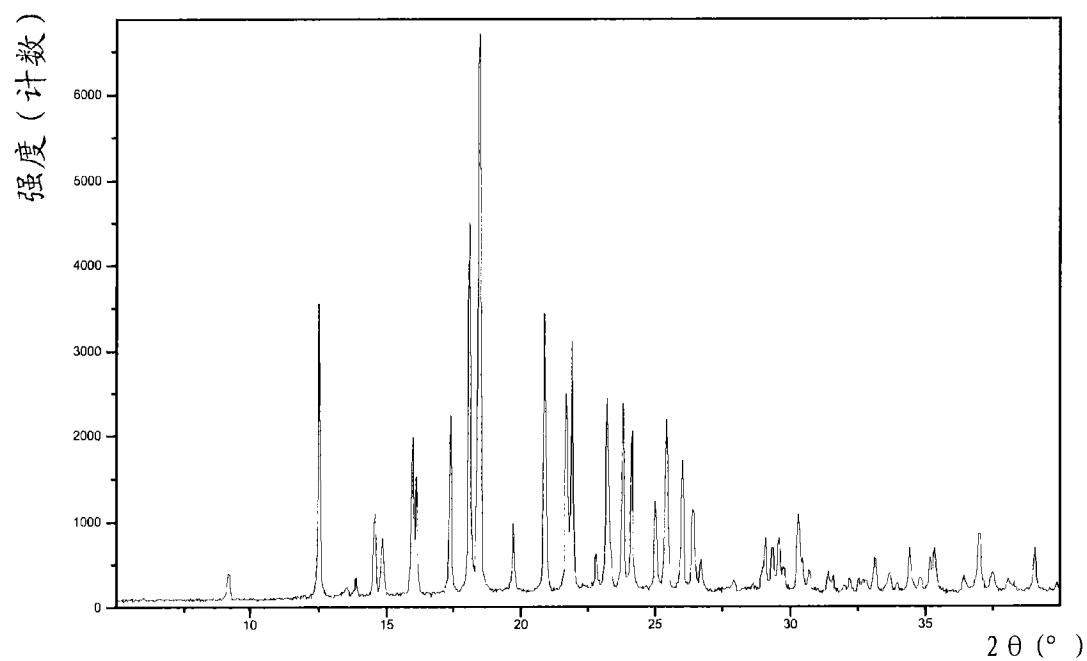


图 17

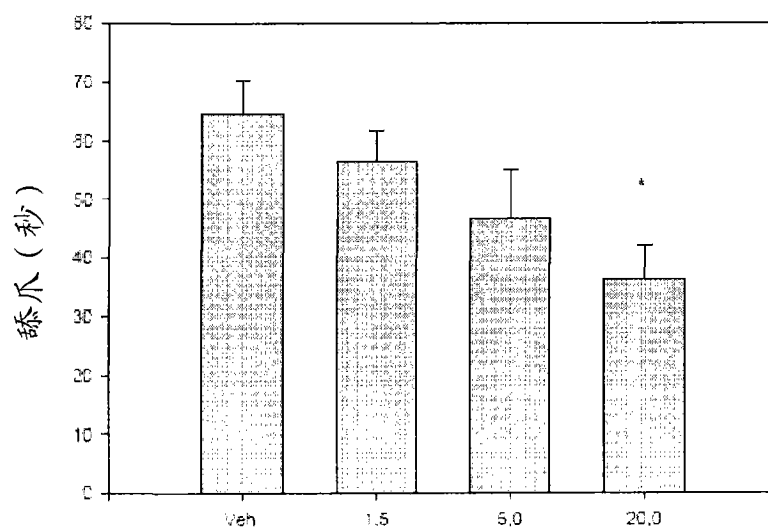


图 18a

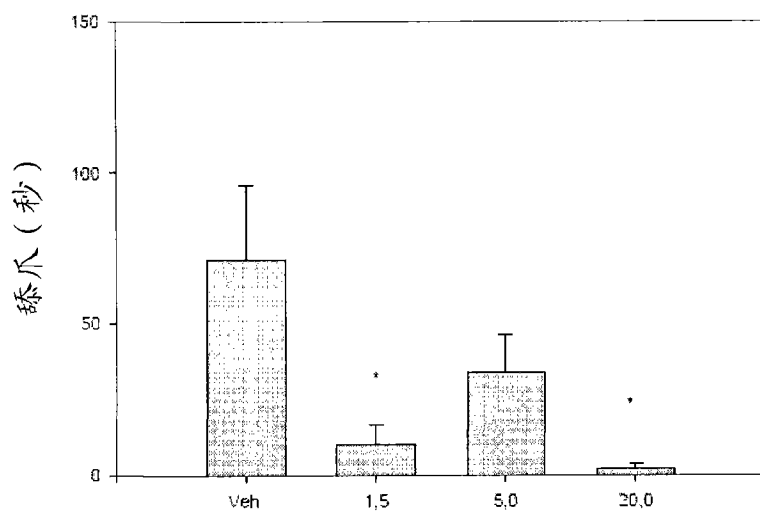


图 18b

自由运动大鼠前额叶皮层中的ACh

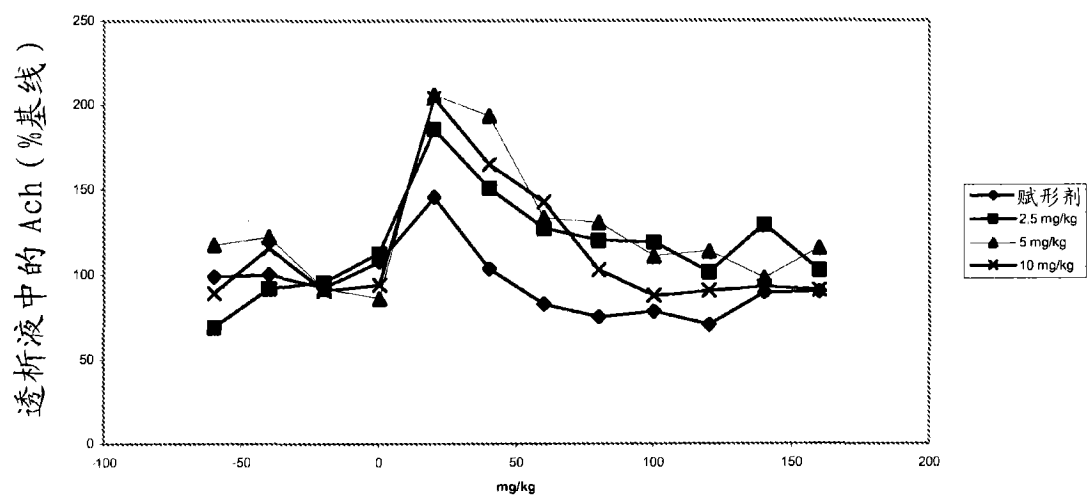


图 19a

自由运动大鼠的腹侧海马中的ACh

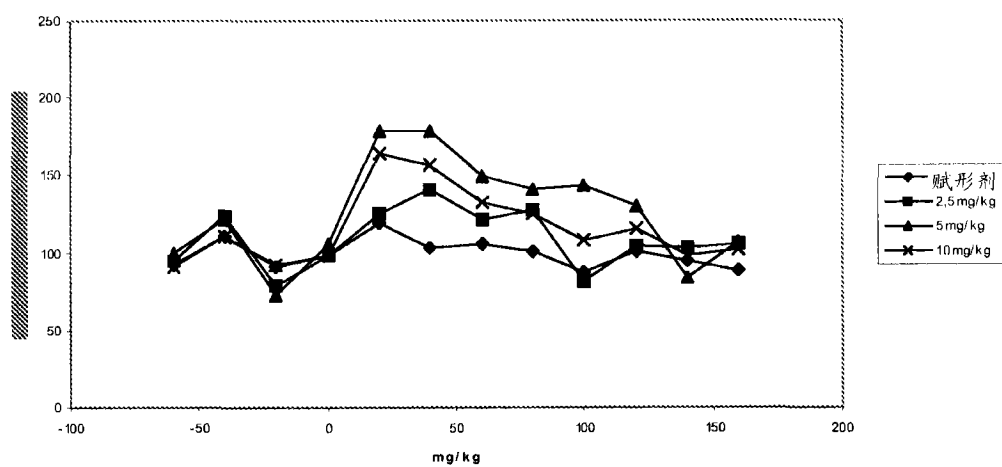


图 19b

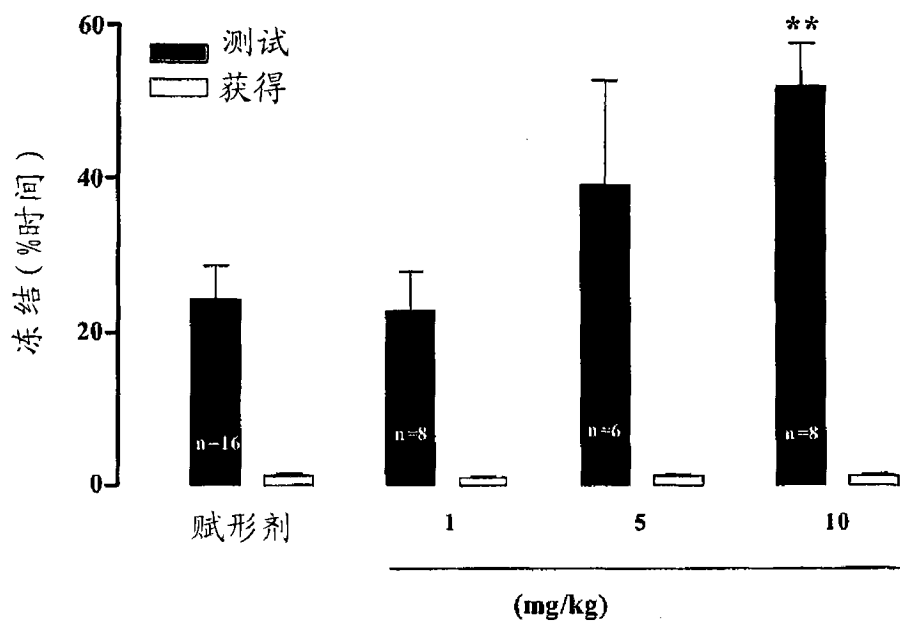


图 20

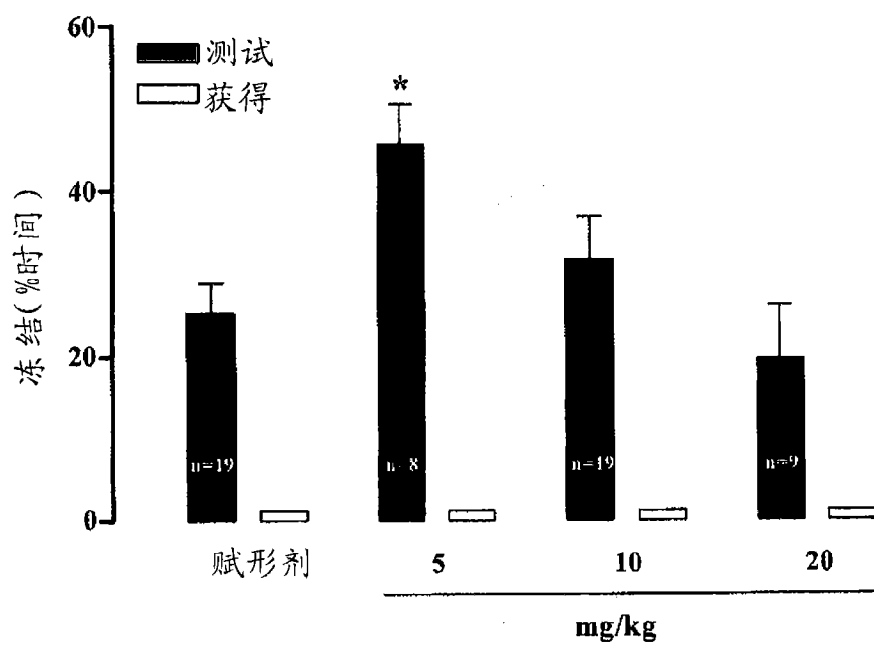


图 21

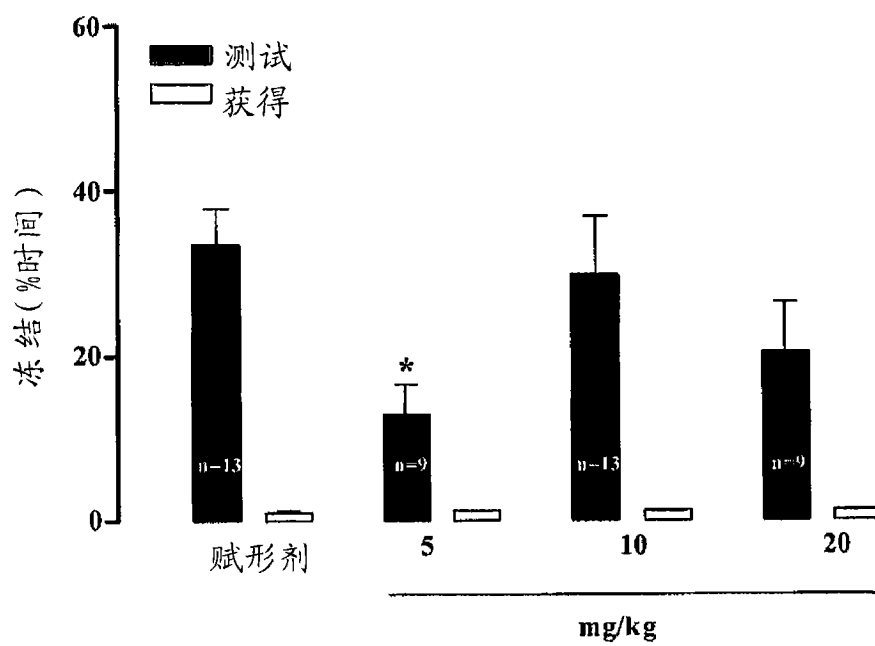


图 22