

[19] 中华人民共和国国家知识产权局



[12] 发明专利说明书

专利号 ZL 200510119466.4

[51] Int. Cl.

C07D 295/073 (2006.01)

C07D 295/096 (2006.01)

C07D 295/155 (2006.01)

A61K 9/48 (2006.01)

A61K 9/20 (2006.01)

A61K 9/08 (2006.01)

[45] 授权公告日 2007 年 10 月 31 日

[11] 授权公告号 CN 100345833C

[51] Int. Cl. (续)

A61K 31/451 (2006.01)

A61K 31/496 (2006.01)

A61P 25/00 (2006.01)

A61P 25/16 (2006.01)

A61P 25/14 (2006.01)

A61P 25/18 (2006.01)

A61P 25/22 (2006.01)

A61P 25/24 (2006.01)

A61P 25/28 (2006.01)

A61P 25/20 (2006.01)

A61P 25/30 (2006.01)

A61P 25/32 (2006.01)

[22] 申请日 2000.12.22

[21] 申请号 200510119466.4

分案原申请号 00818257.4

[30] 优先权

[32] 1999.12.22 [33] SE [31] 9904724-3

[73] 专利权人 A. 卡尔松研究股份公司

地址 瑞典哥德堡

[72] 发明人 B·安德森 C·索尼森

S·沃特斯 N·沃特斯

J·泰德罗夫

[56] 参考文献

CN1036395C 1997.11.12

审查员 欧 存

[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 顾颂邈

权利要求书 2 页 说明书 36 页

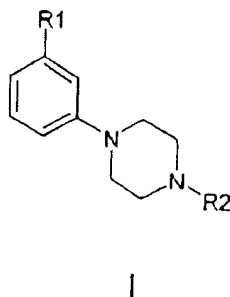
[54] 发明名称

多巴胺神经传递调节剂

[57] 摘要

公开了式(1)的新的 3-取代的 4-(苯基-N-烷基)哌嗪化合物及其药学上可接受的盐, 其中 R₁ 选自 OSO₂CF₃、OSO₂CH₃、SO₂R₃、COCF₃、COCH₃ 和 COCH₂CH₃, 其中 R₃ 如下所定义; R₂ 选自 C₁-C₄ 烷基、烯丙基、CH₂CH₂OCH₃、CH₂CH₂CH₂F、CH₂CF₃、3, 3, 3-三氟丙基和 4, 4, 4-三氟丁基; R₃ 选自 C₁-C₃ 烷基、CF₃ 和 N(CH₃)₂; 条件是, 当 R₁ 为 SO₂R₃ 并且 R₃ 为 C₁-C₃ 烷基时, R₂ 不为 CH₂CH₂OCH₃。还公开了包含上述化合物的药物组合物以及上述化合物用于制备治疗中枢神经系统疾病的药物的用途。

1. 式 1 的 3-取代的 4-(苯基-N-烷基)哌嗪化合物或其药学上可接受的盐:



其中:

R_1 选自 OSO_2CF_3 、 OSO_2CH_3 、 SO_2R_3 、 $COCF_3$ 、 $COCH_3$ 和 $COCH_2CH_3$, 其中 R_3 如下所定义;

R_2 选自 C_1 - C_4 烷基、烯丙基、 $CH_2CH_2CH_2F$ 、 CH_2CF_3 、3, 3, 3-三氟丙基和 4, 4, 4-三氟丁基;

R_3 选自 C_1 - C_3 烷基、 CF_3 和 $N(CH_3)_2$ 。

2. 权利要求 1 的化合物, 其中 R_1 选自 OSO_2CF_3 、 OSO_2CH_3 、 SO_2CH_3 、 SO_2CF_3 、 $COCH_3$ 和 $SO_2N(CH_3)_2$ 。

3. 权利要求 1 或 2 的化合物, 其中 R_2 选自正丙基和乙基。

4. 药物组合物, 其包含权利要求 1-3 的任意一项的化合物和一种或多种药学上可接受的载体或稀释剂。

5. 权利要求 4 所述的药物组合物, 配制成用于口服给药的制剂。

6. 权利要求 4 所述的药物组合物, 配制成片剂。

7. 权利要求 4 所述的药物组合物, 配制成胶囊。

8. 权利要求 4 所述的药物组合物, 配制成用于注射给药的剂型。

9. 权利要求 1-3 任一项所述的化合物用于制备治疗选自医源性和非医源性帕金森氏症、运动障碍、张力失常和图雷特氏综合征的药物的用途。

10. 权利要求 1-3 任一项所述的化合物用于制备治疗帕金森氏症的药物的用途。

11. 权利要求 1-3 任一项所述的化合物用于制备治疗选自医源性和非医源性精神病以及幻觉症的药物的用途。

12. 权利要求 1-3 任一项所述的化合物用于制备治疗选自精神分裂症和精神分裂症样障碍的药物的用途。

13. 权利要求 1-3 任一项所述的化合物用于制备治疗选自情绪障碍和焦虑症的疾病的药物的用途。

14. 权利要求 13 的用途,其中所说的情绪障碍和焦虑症选自压力抑郁症、抑郁症和强迫观念与行为疾病。

15. 权利要求 1-3 任一项的化合物用于制备治疗选自注意力缺乏症、孤独症和认知功能障碍的药物的用途。

16. 权利要求 1-3 任一项所述的化合物用于制备治疗睡眠障碍的药物的用途。

17. 权利要求 1-3 任一项所述的化合物用于制备治疗亨廷顿氏疾病的药物的用途。

18. 权利要求 1-3 任一项所述的化合物用于制备治疗与酒精或成瘾药物滥用有关的物质相关疾病的药物的用途。

多巴胺神经传递调节剂

本发明是申请日为2000年12月22日的中国专利申请00818257.4的分案申请,原申请的发明名称为“新的多巴胺神经传递调节剂”。

发明领域

本发明涉及新的多巴胺神经传递调节剂,更具体地涉及新的取代的4-(苯基 N-烷基)哌嗪和4-(苯基 N-烷基)哌啶及其用途。

发明背景

多巴胺是大脑中的一种神经递质。自从二十世纪五十年代作出这项发现以来,已经对大脑中多巴胺的功能进行了大力开发。迄今为止,已经熟知多巴胺在包括运动、认知、感觉、情感和自主性(例如食欲、体温、睡眠的调节)功能在内的大脑功能的几个方面中发挥着必要作用。因此,对多巴胺能功能进行调节可能有利于治疗许多种影响大脑功能的疾病。事实上,神经病和精神病的药物治疗都是基于与大脑中的多巴胺系统和多巴胺受体的相互作用。

通常使用直接或间接作用于中枢多巴胺受体的药物来治疗神经病和精神病,例如帕金森氏症和精神分裂症。目前能够得到的多巴胺能药物具有严重的副作用,例如使用多巴胺能拮抗剂作为精神抑制药时产生锥体外副作用和迟缓性运动障碍,使用多巴胺能激动剂作为帕金森氏症抑制药时产生运动障碍和精神病。在许多方面治疗效果不能令人满意。为了改善多巴胺能药物的药效,减少副作用,寻找到了对特异性的多巴胺受体亚型具有选择性或具有区域选择性的新的多巴胺受体配体。在本文中,还开发了多巴胺受体的部分激动剂,即对多巴胺受体具有一定程度的而非全部的固有活性的多巴胺受体配体,以达到最佳程度地激发多巴胺受体的目的,避免过分地阻断多巴胺受体或者过多地激发多巴胺受体。

以前已经报道了属于取代的4-(苯基-N-烷基)哌嗪和4-(苯基-N-烷基)哌啶类别的化合物。在这些化合物中,有一些在CNS中没有活性,有一些具有5-羟色胺能或兼具5-羟色胺能/多巴胺能药理性能,而另一

些是对多巴胺受体具有高度亲和性的全部或部分多巴胺受体的拮抗剂或激动剂。

一些4-苯基哌嗪和4-苯基吡啶是已知的,并且描述在例如 Costall 等人的 *European J. Pharm.* 31, 94, (1975)和 Mewshaw 等人的 *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 8, 295, (1998)中。报道的这些化合物是取代的4-苯基哌嗪,它们中的大部分是2-、3-或4-羟基苯基取代的哌嗪并且具有DA自身受体激动剂的性能。

Fuller R.W.等人在 *J. Pharmacol. Exp. Therapeut.* 218, 636, (1981)中公开了据报道可作为5-羟色胺激动剂并且抑制5-羟色胺吸收的取代的哌嗪(例如1-(间-三氟甲基苯基)哌嗪)。Fuller R.W.等人在 *Res. Commun. Chem. Pathol. Pharmacol.* 17, 551, (1977)中公开了1-(对氯苯酚)哌嗪对大鼠大脑中3,4-二羟基苯乙酸的影响的比较结果,在 *Res. Commun. Chem. Pathol. Pharmacol.* 29, 201, (1980)中公开了对大鼠大脑中5-羟基吲哚乙酸浓度的影响的比较结果。

Boissier J. 等人在 *Chem. Abstr.* 61: 10691c 中公开了二取代的哌嗪,据报道这些化合物是抗肾上腺素药、抗高血压药、巴比妥酸的增效剂和中枢神经系统的抑制药。

已经公开了许多作为5-HT_{1A}受体配体的不同取代的哌嗪,例如 Glennon R.A. 等人在 *J. Med. Chem.*, 31, 1968, (1988)中, Van Steen B.J. 在 *J. Med. Chem.*, 36, 2751, (1993)中, Mokrosz, J. 等人在 *Arch. Pharm. (Weinheim)* 328, 143-148 (1995), 和 Dukat M.L. 在 *J. Med. Chem.*, 39, 4017, (1996)中所述。Glennon R.A. 在国际专利申请 W093/00313 和 W091/09594 中公开了各种胺,其中取代的哌嗪作为σ受体配体。在精神分裂症病人中进行的σ受体配体性能的临床研究还没有产生抑制精神病活性或对其它CNS疾病具有活性的证据。在对精神分裂症病人进行的临床研究中,两种经过最深入研究的选择性的σ受体拮抗剂 BW234U(林哌唑)和 BMY14802 都失败了(Borison 等人, 1991, *Psychopharmacol. Bull.* 27(2): 103-106; Gewirtz 等人, 1994, *Neuropsychopharmacology* 10: 37-40)。

另外, W093/04684 和 GB2027703 还描述了可用于治疗 CNS 疾病的特定的取代的哌嗪。

发明概述

本发明的目的是提供新的具有药理活性的化合物, 特别是可用于治疗中枢神经系统疾病并且没有上述物质的缺点的那些化合物。

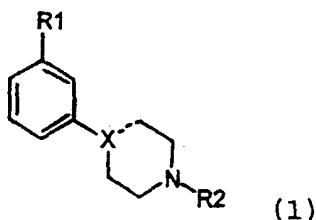
在产生本发明的工作中, 发现需要提供具有特异性的药理活性即能调节对多巴胺神经传递的作用的物质。这些性能以前还未曾描述过, 也不可能用以前已知的化合物获得。本发明的化合物具有很令人惊奇的有趣的双重多巴胺能作用性能: 对大脑神经化学具有类似于拮抗剂的作用, 对正常的行为具有温和类似于激动剂的作用, 但是它们也会在功能亢进的状态下诱发对行为的抑制。

因此, 本发明涉及游离碱或其药学上可接受的盐形式的新的 3-取代的 4-(苯基-N-烷基)哌嗪和 3-取代的 4-(苯基-N-烷基)哌啶、含有所说的化合物的药物组合物以及所说的化合物在治疗中的用途。

本发明的一个目的是提供一种用于治疗的新化合物, 更精确地提供一种用于调节包括人大脑在内的哺乳动物大脑中多巴胺能体系的化合物。

本发明的另一个目的是提供一种口服后具有治疗作用的化合物。

更精确地, 本发明的目的是式 1 的 3-取代的 4-(苯基-N-烷基)哌嗪或 4-(苯基-N-烷基)哌啶及其药学上可接受的盐:



其中:

X 选自 N、CH 或 C, 但是当化合物在虚线处包含一条双键时, X 只可

以是C;

R_1 选自 OSO_2CF_3 、 OSO_2CH_3 、 SOR_3 、 SO_2R_3 、 COR_3 、 NO_2 和 $CONHR_3$, 其中 R_3 如下所定义, 并且当X是CH或C时, R_1 也可以选自 CF_3 、CN、F、Cl、Br和I;

R_2 选自 C_1 - C_4 烷基、烯丙基、 CH_2SCH_3 、 $CH_2CH_2OCH_3$ 、 $CH_2CH_2CH_2F$ 、 CH_2CF_3 、3, 3, 3-三氟丙基、4, 4, 4-三氟丁基或 $-(CH_2)-R_4$, 其中 R_4 如下所定义;

R_3 选自 C_1 - C_3 烷基、 CF_3 或 $N(R_2)_2$, 其中 R_2 如上面所定义;

R_4 选自 C_3 - C_6 环烷基、2-四氢呋喃或3-四氢呋喃。

本发明的化合物具有调节多巴胺的性能, 可用于治疗许多种中枢神经系统疾病, 包括精神病和神经病症状。

其中使用对多巴胺能体系具有调节作用的化合物有利于治疗的疾病是与老化有关的疾病, 这些化合物可用于预防运动过慢和抑郁症, 用于改善脑功能。它们可用于神经退行性疾病和发育疾病中以及在大脑损伤后改善认知功能和有关的情感紊乱。

本发明的化合物可用于改善精神病包括精神分裂症和精神分裂症样疾病以及药物诱发的精神疾病的所有症状。本发明的化合物还可以用于通常首先在婴幼儿期、儿童期或青春期诊断出来的行为疾病以及受冲动控制的疾病, 还可以改善语言疾病例如口吃。它们还可用于治疗滥用物质的疾病以及以错用食品为特征的疾病。

还可以使用本发明的化合物治疗情绪症和焦虑症、人格疾病和转化性歇斯底里症。

可以治疗的神经性适应症包括亨廷顿舞蹈病和其它运动疾病以及由药物诱发的运动疾病。还可以用本发明的化合物治疗多动腿和有关的疾病以及发作性睡眠。它们也可以改善帕金森氏症中的精神功能和运动功能以及有关的帕金森氏综合症, 它们还可用于改善不同起因的震颤。它们可用于治疗头痛, 用于改善血管损伤或创伤性脑损伤后的脑功能, 而且它们可用于减轻以肌肉紧张为特征的疾病中的疼痛。

出人意料地发现本发明的化合物能特异性地作用于大脑中的多巴胺能体系。它们影响大脑中的生化指数(indices), 具有选择性的多巴胺

拮抗剂的特征,例如使多巴胺代谢物的浓度增大。

然而,多巴胺受体拮抗剂能特征性地抑制行为活动并且诱发僵住症,而本发明的化合物对自发性的运动没有或只有有限的抑制作用。相反,它们能轻微地诱发行为活化,同时使小范围的运动例如使在行为记录场中心处的停顿次数增加,这与多巴胺能激动剂所诱发的结果相似。行为活化是有限的,没有达到直接或间接的多巴胺能激动剂所诱发的活性增大那样的深度。另一方面,优选的物质能使由直接或间接的多巴胺能激动剂即 d-苯丙胺和同类物所诱发的活性增大降低。

因此,本发明的化合物令人惊奇地显示了有趣的双重多巴胺能作用性能:对大脑神经化学具有类似于拮抗剂的作用,对正常的行为具有温和的类似于激动剂的作用,但是它们也会在功能亢进的状态下对行为具有抑制作用。作用轮廓提示它们对多巴胺能功能具有调节作用,这种作用与属于这类化学物质的已知化合物的作用或与属于这类或其它化学分类的典型的多巴胺受体拮抗剂或激动剂预期的作用截然不同。

由于多巴胺与很多种 CNS 功能和作用于多巴胺体系的现有的药物的临床缺陷有关,可以证明,在治疗与 CNS 功能障碍有关的几种疾病、药效和副作用方面,本发明中提供的这类新的多巴胺能调节剂优于现有的已知的多巴胺能化合物。

已经发现本发明的一些化合物具有令人惊奇的良好药代动力学性能,包括很高的口服生物可利用度,因此,它们适用于制备口服药物。现有技术中没有有关如何得到对大脑中的多巴胺体系具有这种作用的化合物的指导。

本发明的详细描述

药理学

有证据证明在精神病和神经病中,CNS 中的神经传递被打乱了。在许多情况下,例如在精神分裂症或帕金森氏症中,可以利用基于对多巴胺受体的拮抗或激动机制的药理治疗,但是效果不是最好的。在近些年中,在寻找对多巴胺受体亚型(D₁、D₂、D₃、D₄、D₅)具有选择性的新的配体中付出了许多努力,目的是改善药效,减少副作用。

本发明提供另一种基于与多巴胺体系相互作用的新的治疗机制。本发明的化合物对大脑神经化学的作用与多巴胺 D_2 受体的拮抗剂相似。与目前使用的多巴胺受体拮抗剂相比,本发明的化合物对自发性的运动没有或只有有限的抑制作用。它们可以诱发行为活化,同时使小范围的运动例如使在行为记录场中心处的停顿次数增加,这与多巴胺能激动剂所诱发的结果相似。行为活化是有限的,没有达到直接或间接的多巴胺能激动剂所诱发的活性增大那样的深度。令人惊奇地,优选的物质事实上能使由直接或间接的多巴胺能激动剂即 d-苯丙胺和同类物所诱发的活性增大降低。

优选的结构在芳环的间位上有取代基。这种化合物的一个例子是甲磺酸 3-(1-丙基哌啶-4-基)苯基酯,如下面的实施例 14 中所示。在大鼠中,皮下注射 $50\mu\text{mol/kg}$ 该化合物使纹状体中的 3,4-二羟基苯乙酸从 1265 ± 74 (对照组)增加到 $3208\pm236\text{ng/g}$ 组织,并且使行为活性有轻微的增大,皮下注射 $50\mu\text{mol/kg}$ 时,使行为活性从 $1485\pm328\text{cm}/30$ 分钟(对照组)增大到 $2126\pm240\text{cm}/30$ 分钟, $n=4$ 。另一个优选的本发明化合物的例子是 4-(3-甲磺酰基苯基)-1-丙基哌啶,进一步在实施例 6 中作了详细描述。在大鼠中,皮下注射 $50\mu\text{mol/kg}$ 该化合物使纹状体中的 3,4-二羟基苯乙酸从 914 ± 19 (对照组)增加到 $1703\pm19\text{ng/g}$ 组织。继这种多巴胺的翻倍增多之后的是运动活性增大的趋势,从 $2030\pm299\text{cm}/60$ 分钟增大到 $2879\pm398\text{cm}/60$ 分钟, $p=0.14$ 。在习惯于运动计量箱的动物中,皮下注射 $50\mu\text{mol/kg}$ 实施例 6 中所述的化合物 4-(3-甲磺酰基苯基)-1-丙基-哌啶,使行为活性从 $476\pm279\text{cm}/60$ 分钟(对照组)增加到 $1243\pm72\text{cm}/60$ 分钟, $p<0.05$, $n=4$,使纹状体中的 3,4-二羟基苯乙酸从 975 ± 23 (对照组)增加到 $2074\pm144\text{ng/g}$ 组织, $p<0.05$, $n=4$ 。

另外,实施例 6 中所述的化合物 4-(3-甲磺酰基苯基)-1-丙基哌啶具有优选的使由 d-苯丙胺 (1.5mg/kg , 皮下注射)和 dizolcipine(Mk-801, 0.7mg/kg , 腹膜内注射)诱发的行为活化降低的能力。皮下注射 $50\mu\text{mol/kg}$ 实施例 6 中所述的化合物使 d-苯丙胺诱发的功能亢进从 $10694\pm2165\text{cm}/60$ 分钟降低到 $1839\pm344\text{cm}/60$ 分钟,

$p < 0.05$, $n=4$; 皮下注射 $50\mu\text{mol/kg}$ 使 dizolcipine (Mk-801) 诱发的行为活化从 $32580 \pm 4303\text{cm}/60$ 分钟降低到 $18197 \pm 1389\text{cm}/60$ 分钟, $p < 0.05$ 。令人惊奇地, 实施例 6 中所述的化合物在大鼠中的口服生物利用度(F)是 85%。

与 W091/09594 中描述的类似化合物不同, 实施例 6 的化合物 4-(3-甲磺酰基苯基)-1-丙基哌啶对 σ 受体没有亲和力, 在 $10\mu\text{mol/L}$ 的剂量时, 对 $[^3\text{H}]\text{-DTG}$ 与大鼠脑膜结合的抑制率 $< 50\%$ (按照 Shirayama 等人在 1993, *Eur. J. Pharmacol.* 237, p117 中描述的测定 σ 结合的方法)。

为了证明本发明化合物的令人惊奇的作用, 把本发明的一些化合物与现有技术中相似的化合物进行了比较。因此, 用于与本发明的化合物进行比较的化合物不属于本发明的化合物, 因为它们不具有所要的性能。

比较实施例 1: 4-(4-甲磺酰基苯基)-1-丙基哌啶用实例说明了对位取代产生无活性的化合物。如神经化学试验所证实, 4-(4-甲磺酰基苯基)-1-丙基哌啶对纹状体中的 3,4-二羟基苯乙酸没有影响, 对照组为 $988 \pm 70\text{ng/g}$ 组织, 而皮下注射 $50\mu\text{mol/kg}$ 时为 $928 \pm 51\text{ng/g}$ 组织。4-(4-甲磺酰基苯基)-1-丙基哌啶不具有本发明所要的性能。

比较实施例 2: 为了进一步详细说明芳香环上的取代对于所要的性能的重要性, 在未经预先处理的大鼠的行为试验中, 证实了 4-苯基-1-丙基哌啶没有活性, 对照组为 $3661 \pm 494\text{cm}/60$ 分钟, 在剂量为 $33\mu\text{mol/kg}$ 时为 $2553 \pm 471\text{cm}/60$ 分钟, $p > 0.05$, $n=4$, 并且在神经化学实验中证实了它对纹状体中的 3,4-二羟基苯乙酸没有影响, 对照组为 $1027 \pm 31\text{ng/g}$ 组织, 而皮下注射 $33\mu\text{mol/kg}$ 时为 $1190 \pm 70\text{ng/g}$ 组织, $p > 0.05$ 。4-苯基-1-丙基哌啶也缺乏所要的抑制 d-苯丙胺激发的行为活动的的能力(d-苯丙胺组为 $17295 \pm 4738\text{cm}/60$ 分钟, 在剂量为 $33\mu\text{mol/kg}$ 时为 $13764 \pm 2919\text{cm}/60$ 分钟, $n=4$, $p >> 0.05$ 。

比较实施例 3: 还发现, 1-苯基-4-丙基哌啶作为 W091/09594 中描述的能结合 σ 受体的化合物, 使未经预先处理的动物的行为活动减少了, 皮下注射 $33\mu\text{mol/kg}$ 时, 从对照组的 3370 ± 227 减少到 $1923 \pm 204\text{cm}/60$

分钟, $n=4$, $p<0.05$, 因此, 缺乏所要的性能。

比较实施例 4: 邻位取代例如 1-(2-甲氧基苯基)-4-丙基哌嗪产生了一种化合物, 皮下注射 $50\mu\text{mol/kg}$ 该化合物使纹状体中的 3,4-二羟基苯乙酸从 1028 ± 9 (对照组) ng/g 组织增加到 $3836\pm65\text{ng/g}$ 组织, $p<0.05$, $n=4$ 。然后是行为抑制, 这不是本发明所追求的, 皮下注射 $50\mu\text{mol/kg}$ 使行为活性从 $1651\pm300\text{cm/60}$ 分钟 (对照组) 减少到 $67\pm34\text{cm/60}$ 分钟, $p<0.05$, $n=4$ 。

比较实施例 5: 间位取代基的性能很重要, 皮下注射 $50\mu\text{mol/kg}$ 的 1-丙基-4-(3-三氟甲基苯基)哌嗪使纹状体中的 3,4-二羟基苯乙酸从 1066 ± 46 (对照组) ng/g 组织增加到 $3358\pm162\text{ng/g}$ 组织, $p<0.05$, $n=4$ 。然而, 随后是行为抑制, 皮下注射 $50\mu\text{mol/kg}$ 使行为活性从 $1244\pm341\text{cm/60}$ 分钟 (对照组) 减少到 $271\pm137\text{cm/60}$ 分钟, $p<0.05$, $n=4$ 。因此, 缺乏本发明所追求的性能。

比较实施例 6: 另外, 皮下注射 $100\mu\text{mol/kg}$ 的 3-(4-丙基哌嗪-1-基)苄腈使纹状体中的 3,4-二羟基苯乙酸从 1432 ± 57 (对照组) ng/g 组织增加到 $4498\pm243\text{ng/g}$ 组织, $p<0.05$, $n=4$ 。并且皮下注射 $100\mu\text{mol/kg}$ 使 5-羟基吲哚乙酸从 630 ± 16 (对照组) ng/g 组织减少到 $484\pm26\text{ng/g}$ 组织, $p<0.05$, $n=4$ 。跟随这些作用之后的是行为抑制, 皮下注射 $100\mu\text{mol/kg}$ 使行为活性从 $3959\pm688\text{cm/60}$ 分钟 (对照组) 减少到 $634\pm266\text{cm/60}$ 分钟, $p<0.05$, $n=4$ 。因此, 缺乏本发明所追求的性能。3-(4-丙基哌嗪-1-基)苄腈具有下列性质: 熔点: 159°C (富马酸盐); MS m/z (相对强度, 70eV) $229(\text{M}^+, 28)$, $200(\text{bp})$, $157(27)$, $129(22)$, $70(25)$ 。

比较实施例 7: 取代基重要的另一个例子是制备 14, 它对纹状体中的 3,4-二羟基苯乙酸没有影响, 皮下注射 $50\mu\text{mol/kg}$ 时, 使 3,4-二羟基苯乙酸的水平从 1121 ± 36 (对照组) ng/g 组织变化到 $1169\pm42\text{ng/g}$ 组织。

比较实施例 8: 碱性氮上的取代基的生理化学性质对于所要的性能也是很重要的。没有可能使用任何取代基, 例如 1-苄乙基-4-(3-三氟甲基苯基)哌嗪, 如 W091/09594 和 W093/00313 中所述作为 σ 受体配体, 它对

纹状体中的 3,4-二羟基苯乙酸有一定的影响,皮下注射 $50\mu\text{mol/kg}$ 时,使 3,4-二羟基苯乙酸的水平从 852 ± 33 (对照组)ng/g 组织变化到 1406 ± 77 ng/g 组织, $p<0.05$, $n=4$ 。但是皮下注射 $50\mu\text{mol/kg}$ 也使纹状体中的 5-羟基吲哚乙酸从 358 ± 20 (对照组)减少到 289 ± 16 ng/g 组织, $p<0.05$, $n=4$,并且皮下注射 $50\mu\text{mol/kg}$ 使 5-羟色胺(5-HT)从 379 ± 10 (对照组)减少到 282 ± 6 ng/g 组织, $p<0.05$, $n=4$,这是本发明不期望的性质,但与报道的 5-HT_{1A} 受体的 IC₅₀ 值为 20.3nM 相符(W093/00313)。

比较实施例 9: 另外,在碱性氮上带有苄基取代基的 1-苄基-4-(3-甲磺酰基苄基)哌啶和 3-(1-苄基哌啶-4-基)苯酚都具有不需要的与大脑中的 5-羟色胺体系相互作用性质。皮下注射 $50\mu\text{mol/kg}$ 的 1-苄基-4-(3-甲磺酰基苄基)哌啶使纹状体中的 5-羟基吲哚乙酸从 428 ± 20 (对照组)增加到 487 ± 7 ng/g 组织, $p<0.05$, $n=4$,并且皮下注射 $50\mu\text{mol/kg}$ 使 5-羟色胺(5-HT)从 442 ± 15 (对照组)减少到 345 ± 18 ng/g 组织, $p<0.05$, $n=4$,并且诱发 5-羟色胺行为综合症(5-羟色胺行为综合症例如 Tricklebank 等人在 1985, *Eur. J. Pharmacol.*, 106, pp 271-282 中所述)。3-(1-苄基哌啶-4-基)苯酚具有不需要的能力:皮下注射 $50\mu\text{mol/kg}$,它使纹状体中的 5-羟基吲哚乙酸从 404 ± 10 (对照组)增加到 492 ± 26 ng/g 组织, $p<0.05$, $n=4$,并且皮下注射 $50\mu\text{mol/kg}$ 使边缘区域中的 5-羟色胺(5-HT)从 734 ± 8 (对照组)减少到 677 ± 20 ng/g 组织, $p<0.05$, $n=4$ 。

比较实施例 10: 对 2-[4-(3-甲磺酰基苄基)哌啶-1-基]乙醇](如 GB2027703 中所述)碱性氮上的取代使得化合物在行为活性试验和神经化学试验中失去活性,皮下注射 $33\mu\text{mol/kg}$ 使行为活性从 $3238\pm1089\text{cm}/60$ 分钟(对照组)变化到 $3782\pm962\text{cm}/60$ 分钟, $n=4$, $p>0.05$ 。它影响纹状体中的 3,4-二羟基苯乙酸,皮下注射 $33\mu\text{mol/kg}$ 使 3,4-二羟基苯乙酸的水平从 1158 ± 126 (对照组)变化到 1239 ± 162 ng/g 组织, $n=4$, $p>0.05$ 。

本发明的化合物特别适用于治疗中枢神经系统疾病,具体适用于治疗多巴胺介导的疾病。例如,它们可用于减轻情绪疾病的症状、作为减

食欲剂用于肥胖症和其它进食疾病,用于改善认知功能和有关的情感紊乱,用于改善与发育疾病有关的认知和运动功能障碍,用于改善精神分裂症和精神分裂症样以及其它精神病的所有症状,用于改善前进型症状以及用于预防新的精神病的发作,用于调节因进食食物、咖啡、茶、烟、酒精、成瘾性药物等引起的疾病。

因此,本发明的化合物可用于治疗例如下列病症:

- 精神分裂症和其它精神病,例如紧张症、精神杂乱症、偏执狂、残留性或分化性精神分裂症;精神分裂症样疾病;情感分裂性疾病;妄想症;单纯性精神病;伴生性精神病(Shared psychotic);由于一般的带有妄想和/或幻觉的医学条件而产生的精神病;
- 情绪疾病,例如抑郁症,如忧郁症或严重的抑郁症;双极性疾病,如双极性 I 型疾病、双极性 II 型疾病和循环性情感性疾病;因一般的带有抑郁和/或躁狂特征的医学条件而产生的情绪疾病;和物质诱发的情绪疾病;
- 焦虑症,例如急性应激症、没有恐慌症历史的广场恐怖症、由一般的医学条件产生的焦虑症、一般的焦虑症、强迫观念与行为疾病、带有广场恐怖症的恐慌症、不带有广场恐怖症的恐慌症、创伤后应激症、特异性恐怖症、社会恐怖症和物质诱发的焦虑症;
- 进食疾病,例如神经性厌食、神经性贪食症和肥胖;
- 睡眠症,例如睡眠障碍,如与呼吸有关的睡眠疾病、昼夜节律睡眠症、嗜睡症、失眠症、发作性睡眠症和“飞行时差反应”;
- 没有分类在别处的冲动控制的疾病,例如间歇爆发性疾病、偷窃狂、病理性赌博、纵火狂和拔毛癖;
- 人格疾病,例如偏执狂、精神分裂症或精神分裂型疾病;反社会的疾病、两可性疾病(borderline)、表演症和自恋症;和逃避症、依赖症、强迫观念与行为疾病;
- 药物诱发的运动疾病,例如精神抑制药诱发的帕金森氏症、精神抑制性恶性综合症、精神抑制药诱发的急性和迟缓性张力失常、精神抑制药诱发的静坐不能症、精神抑制药诱发的迟缓性运动障碍、药物诱发的震

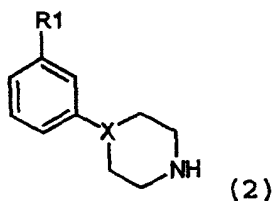
癫和药物诱发的运动障碍；

- 与物质有关的疾病,例如滥用、依赖、焦虑症、中毒、中毒性谵妄、精神病、带有妄想的精神病、情绪疾病、顽固性遗忘症、顽固性痴呆、顽固性感知疾病、性功能障碍、睡眠疾病、戒断症和由于口服滥用酒精、苯丙胺(或苯丙胺类物质)、咖啡因、大麻、可卡因、致幻剂、吸入剂、烟碱、类阿片、苯环利定(phencyclidine)(或苯环利定类物质)、镇定剂、催眠剂和/或抗焦虑物质而引起的戒断妄想；
- 通常首先在婴幼、儿童或青春期诊断出来的疾病,例如精神发育迟缓；学习疾病；运动技能疾病,例如精神发育协调疾病；交流疾病,例如语言表达疾病、语言疾病、语言接受表达疾病和口吃；普遍性的发育疾病,例如 Asperger 疾病、孤独症、儿童期分裂症和 Rett 疾病；注意力缺乏和分裂性行为疾病,例如注意力缺乏症/功能亢进症、行为疾病和逆反症；婴幼儿喂食和进食疾病,例如婴幼儿进食疾病、异食癖、反刍疾病；痉挛症,例如慢性运动或发音痉挛症以及图雷特氏病；其它婴幼、儿童或青年期疾病,例如选择性的缄默症和刻板性运动疾病；
- 妄想、痴呆、健忘和其它认知疾病,例如早老性痴呆症、Creutzfeldt-Jakob 疾病、致死性创伤、亨廷顿舞蹈病、HIV 疾病、脑叶萎缩和扩散性 Lewy 体痴呆；
- 转化性歇斯底里；
- 与正常老化有关的疾病,例如运动功能和脑功能紊乱；
- 帕金森氏症和相关的疾病,例如多发性系统萎缩,如纹状体黑质退化、橄榄体脑桥小脑萎缩和羞动综合症；进行性核上性麻痹；基底皮质退化；和血管性帕金森氏症；
- 震颤,例如自发的、直立的、静止的、小脑的和继发性震颤；
- 头痛,例如偏头痛、簇性头痛、紧张性头痛和阵发性头痛；
- 运动疾病,例如运动障碍,如在一般的医学条件下由创伤或血管损伤而派生的运动障碍、偏身颤搐、手足徐动症、西登哈姆氏舞蹈病和阵发性运动障碍；张力失常症；Ekbom 综合症(多动腿)；剥脱性皮炎；哈-斯二氏综合症；

- 恢复性治疗, 例如用于促进血管损伤或创伤性脑损伤后的恢复;
- 以肌肉紧张度增大为特征的疾病中的疼痛, 例如肌纤维疼痛、肌筋膜综合症、张力障碍和帕金森氏症; 以及
- 与落在上述更大范围内但是不满足这些类别的任何特定疾病标准的那些疾病有关的疾病。

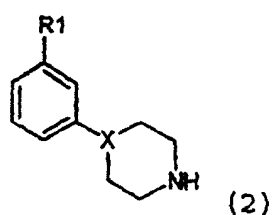
合成

本发明的化合物的合成是使用常用于合成有关的已知化合物的方法进行的。总体上来说, 式 1 中的化合物的合成包括使一种能提供烷基的中间体与一种能提供式 2 的胺基团的哌啶或哌嗪中间体反应:



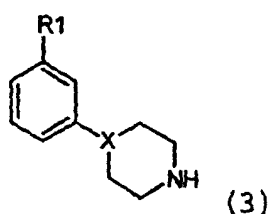
一种方便的合成本发明化合物的方法是使用一种碘代烷烃(例如 1-碘代丙烷)。另外, 当然可以在烷基上使用除碘离子以外的其它离去基团, 例如磺酸酯基, 特别是甲磺酸酯基或甲苯磺酸酯基、溴等。使烷基中间体与合适的胺在任何方便的酸清除剂存在下反应。常用的碱例如碱金属或碱土金属碳酸盐、碳酸氢盐和氢氧化物是有用的酸清除剂, 一些有机碱例如三烷基胺和三烷醇胺也是。该反应的反应介质可以是在碱性条件下保持惰性的任何方便的有机溶剂, 可以使用乙腈、酯例如乙酸乙酯等和氯代烷作为溶剂。通常反应将在较高的温度下进行, 例如在室温至反应混合物的回流温度下, 特别是 50℃ 至大约 100℃ 的温度下进行。

合成本发明化合物的另一种方便的方法涉及用一种式 2 的胺:

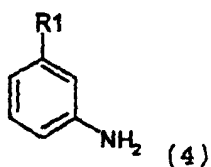


与一种醛或酮在一种还原剂例如氰基硼氢化钠或三乙酰氧基硼氢化钠存在下发生还原性氨基化反应,或者然后进行还原例如通过催化氢化得到相应的式 1 的化合物。

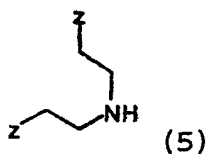
其中 X=N 的式 3 的化合物:



是通过使式 4 的化合物:

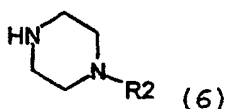


与式 5 的化合物反应而得到的:

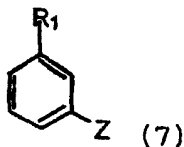


其中 Z 是一种离去基团, 如 I。当然, 可以在烷基上使用除 I 之外的其它离去基团, 例如磺酸酯基, 特别是甲磺酸酯基或甲苯磺酸酯基、溴等。使烷基中间体与合适的胺在任何方便的酸清除剂存在下反应。常用的碱例如碱金属或碱土金属碳酸盐、碳酸氢盐和氢氧化物是有用的酸清除剂, 一些有机碱例如三烷基胺和三烷醇胺也是。反应在一种合适的溶剂例如正丁醇中通过在大约 50-150℃ 下加热而进行的。

其中 X=N 的式 1 的化合物也可以通过使式 6 的化合物:



与被一个离去基团取代的式 7 的芳基:



其中 Z 是卤离子例如氯、溴或碘, 或磺酸酯基例如 $-\text{OSO}_2\text{CF}_3$ 或 $-\text{OSO}_2\text{F}$, 在一种碱和一种零价的过渡金属催化剂例如 Pd 或 Ni 存在下, 按照已知的方法 (*Tetrahedron Letters*, vol. 37, 1996, 4463-4466; *J. Org.*

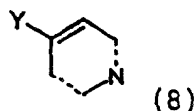
Chem., vol. 61, 1133-1135)反应而制得。

催化剂, 优选 Pd 将能够形成配体络合物并且发生氧化加成反应。典型的 Pd 催化剂将是 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (其中 dba 代表二亚苄基丙酮)、 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ 、 $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ 或 $\text{PdCl}_2[\text{P}(\text{o-tol})_3]_2$, 而典型的膦配体将是 BINAP、 $\text{P}(\text{o-tol})_3$ 、dppf 等。常用的碱例如碱金属或碱土金属碳酸盐、碳酸氢盐和烷醇化物 (alkyloxide) 是有用的酸清除剂, 一些有机碱例如三烷基胺和三烷醇胺也是。该反应的反应介质可以是在碱性条件下保持惰性的任何方便的有机溶剂, 可以使用乙腈、甲苯、二噁烷、NMP (N-甲基-2-吡咯烷酮)、DME (二甲氧基乙烷)、DMF (N,N-二甲基甲酰胺)、DMSO (二甲基亚砷) 和 THF (四氢呋喃) 作为溶剂。通常反应将在较高的温度下进行, 例如在室温至反应混合物的回流温度下, 特别是 50°C 至大约 120°C 的温度下进行。

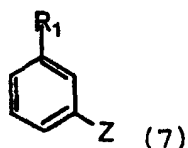
其中 $\text{X}=\text{N}$ 的式 1 的化合物也可以通过使式 6 的化合物与一个被一个离去基团 (例如 F 或 Cl) 取代的芳基在一种上述的碱存在下通过亲核芳香烃置换反应而制得。

其中 $\text{X}=\text{CH}$ 的式 1 的化合物也可以通过本领域技术人员已知的过渡金属催化的交联反应例如 Suzuki 和 Stille 反应而制得。

反应可以在式 8 的化合物:



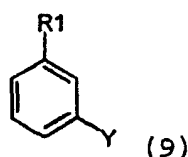
其中 Y 例如是二烷基硼烷、二链烯基硼烷或硼酸 (例如 BEt_2 、 $\text{B}(\text{OH})_2$ (虚线可以为双键)) 或三烷基锡 (例如 SnMe_3 、 SnBu_3), 与被一个离去基团取代的一种式 7 的芳基:



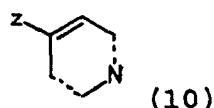
(Z 的定义参见前面)之间在一种碱和一种零价过渡金属催化剂例如 Pd 或 Ni 存在下,按照已知的方法(*Chem. Pharm. Bull.*, vol. 33, 1985, 4755-4763; *J. Am. Chem. Soc.*, vol. 109, 1987, 5478-5486; *Tetrahedron Lett.*, vol. 33, 1992, 2199-2202)进行。另外,根据已知的方法(*Tetrahedron Lett.*, vol. 33, 1992, 5373-5374; *Tetrahedron Lett.*, vol. 37, 1996, 5491-5494), Y 也可以是锌或镁的卤化物基团(例如 ZnCl_2 、 ZnBr_2 、 ZnI_2 、 MgBr 、 MgI)。

催化剂,优选 Pd 将能够形成配体络合物并且发生氧化加成。配体、碱和溶剂的定义如前面所述。

另外,过渡金属催化的交联反应可以按照对向取代(opposite substitution)方式:

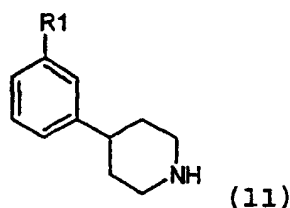


使用被一个离去基团取代的式 10 的杂芳基/链烯基:



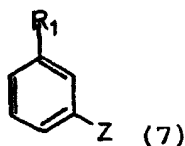
在一种碱和一种零价的过渡金属催化剂例如 Pd 或 Ni 存在下,按照前一段落中所述的已知方法进行。

式 11 的化合物:

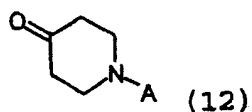


可以通过使用本领域中已知的标准方法,一般使用钯/炭、PtO₂或 Raney Ni 作为催化剂,将前一段落中四氢吡啶或吡啶催化氢化来制备。反应在惰性溶剂例如乙醇或乙酸乙酯中,在有或没有一种质子酸例如乙酸或盐酸存在下进行。当吡啶环被一个烷基季化时,环可以部分地被硼氢化钠或氟基硼氢化钠还原而得到四氢吡啶的类似物,后者可以进一步被催化氢化。

另一种方便地合成其中 X=CH 的式 1 化合物的方法也可以通过用烷基锂试剂例如丁基锂、仲丁基锂或叔丁基锂,优选丁基锂或 Mg(格氏反应)在一种惰性溶剂中处理式 7 的芳基卤化物来进行:

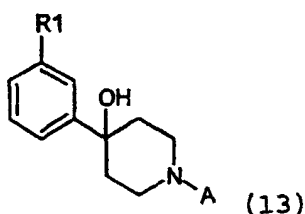


其中 Z 是 Cl、Br 或 I。合适的溶剂包括例如乙醚或四氢呋喃,优选四氢呋喃。反应温度在大约 -110℃ 至大约 60℃ 的范围内。可以使生成的中间体锂阴离子或镁阴离子再进一步与一种合适的式 12 的亲电试剂反应:



其中 A 被定义为一种保护基团例如 t-Boc(叔丁氧基羰基)、Fmoc(芴基甲氧基羰基)、Cbz(苄氧基羰基)或一种烷基例如苄基。

需要把生成的式 13 的中间体:



的羟基除去以便得到式 1 的化合物(X=CH)。

这一步可以通过本领域中已知的几种标准方法之一进行。例如,可以制备一种硫代羰基衍生物(例如一种黄原酸酯),然后通过自由基方法除去,这些是本领域技术人员已知的。另外,可以使用氢化物源例如三乙基硅烷在酸性条件下(使用例如三氟乙酸或三氟化硼)进行还原来除去羟基。还原反应可以以本体方式进行或者在一种溶剂例如二氯甲烷中进行。另一种方法是通过标准方法先把羟基转变为一种合适的离去基团例如甲基苯磺酸根或氯离子。然后用一种亲核的氢化物例如氢化铝锂除去离去基团。最后这一步反应典型地在一种惰性溶剂例如乙醚或四氢呋喃中进行。

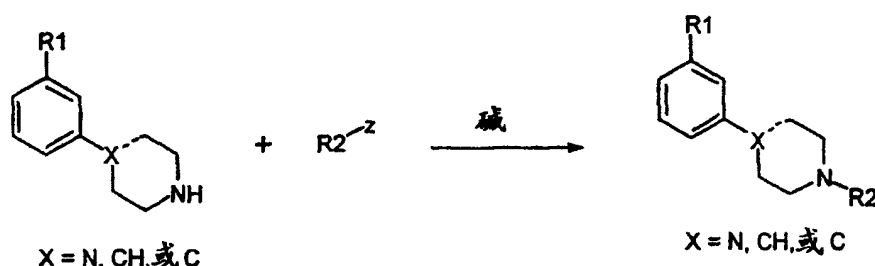
另一种除去羟基的方法是先使用一种试剂例如 Burgess 盐(*J. Org. Chem.*, vol. 38, 1973, 26)使醇脱水生成一种烯烃,然后使用一种催化剂例如钨/炭,在标准条件下把双键催化氢化。也可以通过用酸例如对甲苯磺酸或三氟乙酸处理来使醇脱水而得到烯烃。

保护基团 A 是在本领域技术人员已知的标准条件下除去的。例如, t-Boc 的消去是通过使用纯的三氟乙酸或者使用三氟乙酸与二氯甲烷的混合物而方便地进行的。F-moc 的消去是通过使用普通的碱例如氨、吡啶或吗啉通常在极性溶剂例如 DMF 和乙腈中进行的。当 A 是 Cbz 或苄基时, 可以在催化氢化条件下方便地把它消去。也可以在 N-脱烷基的条件下, 例如用氯代甲酸 α -氯代乙基酯处理而消去苄基 (*J. Org. Chem.*, vol. 49, 1984, 2081-2082)。

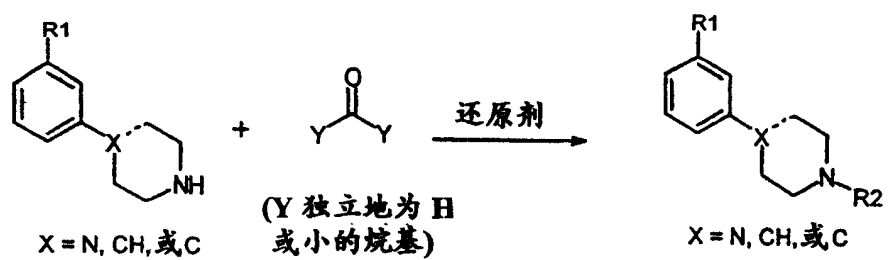
还可以把式 1 化合物中的一种基团 R_1 转变为另一种基团 R_2 , 例如通过把二甲硫氧化(例如用间氯过氧苯甲酸)为甲基砷, 用氟基取代三氟甲磺酸根或卤离子(例如钨催化的氟基化反应), 用酮取代三氟甲磺酸根(triflate)和卤离子(例如 Pd 催化的与丁基乙烯基醚的 Heck 反应), 用羧酰胺(carboamide)取代三氟甲磺酸根或卤离子(例如钨催化的羧基化反应), 或者通过例如把甲氧基转变为相应的羟基衍生物来消去醚, 后者可以进一步被转变为相应的甲磺酸根(mesylate)或三氟甲磺酸根。术语甲磺酸根和三氟甲磺酸根分别指 OSO_2CH_3 、 CH_3SO_3 或 OSO_2CF_3 、 CF_3SO_3 。

总体上, 制备本发明化合物的一般方法有 6 个主要的变化方式, 简要地描述如下:

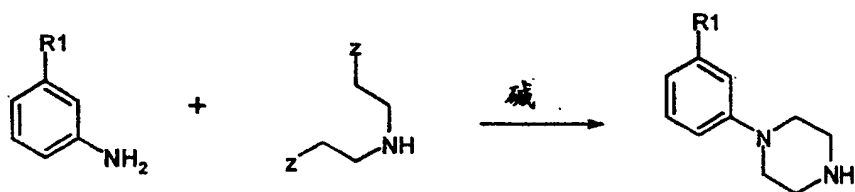
方案 1:



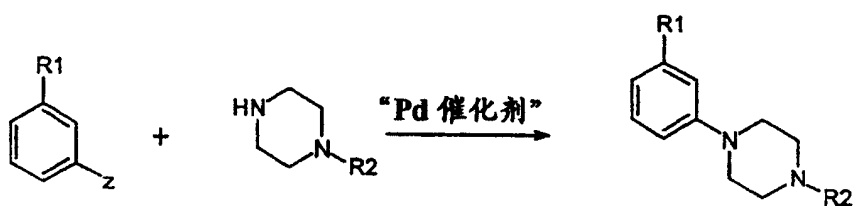
方案 2:



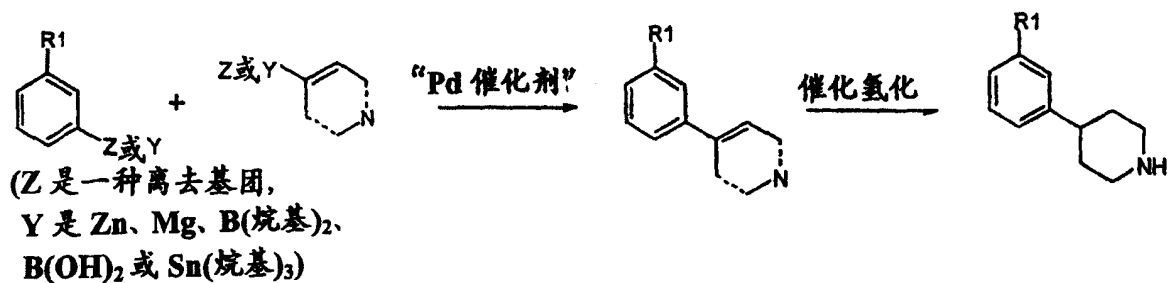
方案 3:



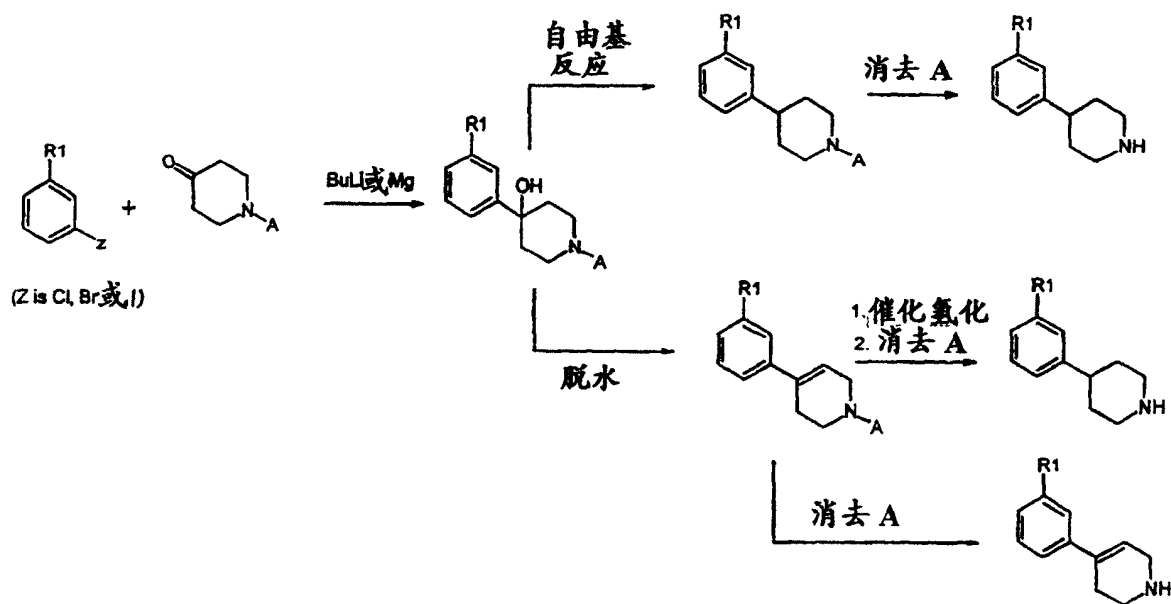
方案 4:



方案 5:



方案 6:



这里所用的术语 C₁-C₄烷基是指含有 1-4 个碳原子的任何异构体形式的烷基。各种碳基团的定义如下：烷基是指脂肪烃基，包括带支链的或不带支链的，例如甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基。术语环烷基是指饱和的环状烃，例如环丙基、环丁基、环戊基、环己基。

这里所用的术语“病人”是指需要本发明的治疗的个体。

这里所用的术语“治疗”既涉及为了治愈或减轻疾病而进行的治疗,也涉及为了预防疾病的发展而进行的治疗。治疗可以以急性或慢性方式进行。

可以使用有机酸和无机酸来形成本发明的无毒的药学上可接受的酸加成盐。酸的例子有硫酸、硝酸、磷酸、盐酸、柠檬酸、乙酸、乳酸、酒石酸、棕榈酸、乙烷二磺酸、氨基磺酸、丁二酸、环己基氨基磺酸、富马酸、马来酸和苯甲酸。这些盐可以容易地通过本领域已知的方法制备。

含有本发明化合物的药物组合物还可以包含用于给药物制剂的生产或服用带来方便的物质。这样的物质是本领域技术人员熟知的,并且例如可以是药学上可接受的助剂、载体和防腐剂。

在临床实践中,通常将通过口服、直肠给药或注射方式,以包含游离碱或药学上可接受的无毒的酸加成盐例如盐酸盐、乳酸盐、乙酸盐、氨基磺酸盐形式的活性组份以及一种药学上可接受的载体的药物制剂形式服用本发明所用的化合物。载体可以是一种固体、半固体或液体制剂。通常活性物质将占制剂重量的0.1-99%,更具体地,占注射用制剂重量的0.5-20%,占适用于口服的制剂重量的0.2-50%。

为了生产口服用的剂量单元形式的本发明的药物制剂,可以把选定的化合物与一种固体赋形剂例如乳糖、蔗糖、山梨糖醇、甘露糖、淀粉例如马铃薯淀粉、玉米淀粉或支链淀粉、纤维素衍生物、粘合剂例如明胶或聚乙烯吡咯烷和一种润滑剂例如硬脂酸镁、硬脂酸钙、聚乙二醇、蜡、石蜡等一起混合,然后压制成片剂。如果需要包衣的片剂,则用一种可以包含例如阿拉伯胶、明胶、滑石、二氧化钛等的浓的糖溶液给按照上述方法制备的核心包衣。另外,可以用溶于一种易挥发的有机溶剂或有机溶剂的混合物中的本领域技术人员已知的聚合物给片剂包衣。可以向这些包衣剂中加入色料以便于区分包含不同的活性物质或不同数量的活性化合物的片剂。

为了制备软明胶胶囊,可以把活性物质与例如一种植物油或聚乙二醇混合。使用上述片剂所用的一种赋形剂例如乳糖、蔗糖、山梨糖醇、

甘露糖、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,可以把活性物质包在硬明胶胶囊中。还可以把液体或半固体状的药物填充在硬明胶胶囊中。

在直肠中使用的剂量单位可以是溶液或悬浮液,或者可以配制成包含活性组份和中性脂肪指数的混合物的栓剂形式,或者可以配制成包含活性组份和植物油或石蜡油的混合物的直肠用胶囊形式。口服用液体制剂可以以浆液或悬浮液形式存在,例如含有大约 0.2%-大约 20%重量的这里所述的活性物质的溶液,余量是糖以及乙醇、水、甘油和丙二醇的混合物。这种液体制剂可以选择性地包含着色剂、调味剂、蔗糖和羧甲基纤维素作为增稠剂,或者包含本领域技术人员已知的其它赋形剂。

可以把非肠胃给药用注射溶液配制成水溶性的活性物质的药学上可接受的盐的水溶液,优选 0.5%-大约 10%重量浓度的。这些溶液还可以包含稳定剂和/或缓冲剂,并且可以方便地制成各种单位剂量的安瓿液形式。其用途以及在临床上向待治疗的病人给药对于本领域普通技术人员来说是显而易见的事。

在治疗中,本发明化合物的有效量或治疗有效量为大约 0.01-大约 500mg/kg 体重/天,优选为 0.1-10 mg/kg 体重/天。可以以任何合适的方式服用本发明的化合物,例如以口服或非肠胃方式服用。优选以每日服用 1-4 次单剂量方式服用每日剂量。

本领域技术人员已知,用一个氟原子替换芳香环中非取代位置上的一个氢原子可能会阻断发生酶催化的羟基化反应的可能性,使得化合物具有很低的口服生物利用度。这种类型的变换(H 变为 F)很少会改变药理性能。因此,在有些情况下,通过在式 1 的芳香环任意的非取代位置上引入一个氟原子来改善生物利用度可能会很重要。

在下面的实施例中对本发明作了进一步的详细说明,但是这些实施例丝毫不是为了限定本发明的保护范围。

实施例 1: 1-(3-甲磺酰基苯基)-4-丙基哌嗪

在室温下搅拌 1-(3-甲磺酰基苯基)哌嗪(350mg)和磨细的碳酸钾(403mg)在乙腈(25mL)中的悬浮液,加入 1-碘代丙烷(712 μ L)溶液,回流

混合物过夜。过滤反应混合物,在真空下蒸去挥发物。使油状的残留物通过硅胶柱色谱纯化,用甲醇:二氯甲烷(1:30, v/v)洗脱。收集含有纯的产物的馏分,蒸去溶剂,得到纯的 1-(3-甲磺酰基苯基)-4-丙基哌嗪(220mg)。把胺转变为盐酸盐,在乙醇/乙醚中重结晶。熔点: 233℃。MS m/z (相对强度, 70 eV) 282 (M+, 30), 254 (15), 253 (bp), 210 (17), 70 (21)。

按照与实施例 1 中所述相似的方式制备了下列实施例 2-11 的化合物。

实施例 2: 1-丙基-4-(3-三氟甲磺酰基苯基)哌嗪

MS m/z (相对强度, 70 eV) 336 (M+, 16), 307 (bp), 77(18), 70 (38), 56 (23)。

实施例 3: 1-[3-(4-丙基哌嗪-1-基)-苯基]乙酮

以 1-(3-哌嗪-1-基苯基)-乙酮和碘代正丙烷(n-pr-I)为原料, 熔点: 119℃(草酸盐)。

MS m/z (相对强度, 70 eV) 246 (M+, 10), 217 (33), 132 (18), 70 (bp), 56 (41); Rf=0.23 (EtOAc)。

实施例 4: 1-丙基-4-(3-三氟甲基苯基)哌啶

以 4-(3-三氟甲基苯基)-哌啶和碘代正丙烷(n-pr-I)为原料, 熔点:195℃(HCl)。

MS m/z (相对强度, 70 eV) 271 (M+, 4), 243 (16), 242 (bp), 159 (13), 70 (49)。

实施例 5: 1-丁基-4-(3-三氟甲基苯基)哌啶

以 4-(3-三氟甲基苯基)-哌啶和溴代正丁烷(n-Bu-Br)为原料, 熔点:222℃(HCl)。

MS m/z (相对强度, 70 eV) 285 (M+, 3), 243 (12), 242 (bp), 70 (51), 56 (17)。

实施例 6: 4-(3-甲磺酰基苯基)-1-丙基哌啶

熔点: 200℃(HCl)。

MS m/z (相对强度, 70 eV) 281 (M+, 5), 252 (bp), 129 (20), 115 (20),

70 (25).

实施例 7 : 4-(3-甲磺酰基苯基)-1-丙基-1,2,3,6-四氢吡啶

以 4-(3-甲磺酰基苯基)-1,2,3,6-四氢吡啶和碘代丙烷为原料.

MS m/z (相对强度, 70 eV) 279 (M⁺, 26), 250 (bp), 171 (6), 128 (12), 115 (8).

实施例 8: 4-(3-甲磺酰基苯基)-1-乙基哌啶

以 4-(3-甲磺酰基苯基)-哌啶和碘代乙烷为原料, 熔点: 158 °C (HCl).

MS m/z (相对强度, 70 eV) 267 (M⁺, 20), 252 (bp), 130 (10), 115 (12), 84 (20).

实施例 9: 1-异丙基-4-(3-甲磺酰基苯基)哌啶

以 4-(3-甲磺酰基苯基)-哌啶和溴代异丙烷为原料, 熔点: 220 °C (HCl).

MS m/z (相对强度, 70 eV) 281 (M⁺, 4), 266 (bp), 187 (5), 129 (5), 115 (5).

实施例 10: 4-(3-甲磺酰基苯基)-1-丁基哌啶

以 4-(3-甲磺酰基苯基)-哌啶和氯代正丁烷为原料.

MS m/z (相对强度, 70 eV) 295 (M⁺, 3), 252 (bp), 130 (5), 115 (3), 70 (8).

实施例 11: 1-异丁基-4-(3-甲磺酰基苯基)哌啶

以 4-(3-甲磺酰基苯基)-哌啶和溴代异丁烷为原料, 熔点: 212 °C (HCl).

MS m/z (相对强度, 70 eV) 295 (M⁺, 1), 252 (80), 129 (40), 115 (50), 70 (bp).

实施例 12 : 3-(1-丙基哌啶-4-基)-苄腈

在 80 °C 和氩气气氛下, 把 3-(1-丙基哌啶-4-基)苯甲酰胺 (350 mg) 和 POCl₃ (326 μL) 的干燥的 DMF (6 ml) 溶液加热 3 小时. 蒸去溶剂, 得到一种黑色油状的残留物, 把残留物溶于水. 碱化溶液, 用二氯甲烷萃取. 干燥 (硫酸镁) 合并后的有机相, 过滤并且蒸发. 油状的残留物通过

硅胶柱色谱纯化,用甲醇:二氯甲烷(1:19, v/v)洗脱。收集含有纯的产物的馏份并且蒸去溶剂,得到纯的 3-(1-丙基哌啶-4-基)-苄腈(127mg)。把胺转变为富马酸盐,在乙醇/乙醚中重结晶,熔点: 122℃。MS m/z (相对强度, 70 eV) 228 (M⁺, 2), 199 (42), 129 (26), 70 (bp) 56 (53)。

实施例 13 : 1-仲丁基-4-(3-甲磺酰基苯基)-哌啶

把 4-(3-甲磺酰基苯基)哌啶盐酸盐(20 mg)、冰乙酸(4.4 mg)和 2-丁酮(5.1 mg)混合在 1,2-二氯乙烷(5 mL)中。向溶液中加入三乙酰氧基硼氢化钠(23.5 mg),在室温和氮气气氛下搅拌反应混合物 5 小时(G. L. C. 分析表明反应已进行完全)。用饱和的碳酸氢钠水溶液淬灭反应,用二氯甲烷萃取产物。干燥(硫酸镁)合并后的有机相,过滤,蒸去溶剂,得到 1-仲丁基-4-(3-甲磺酰基苯基)-哌啶的油状残留物。产物在硅胶柱色谱上纯化,用 CH₂Cl₂ : MeOH (9 : 1 (v/v))洗脱。收集含有纯的产物的馏份,蒸去溶剂,得到纯的胺(15 mg, 71%)。

MS m/z (相对强度, 70 eV) 295 (M⁺, 1), 280 (7), 266 (bp), 187 (4), 129 (4)。

实施例 14 : 甲磺酸 3-(1-丙基哌啶-4-基)苯基酯

把 3-(1-丙基哌啶-4-基)-苯酚(340 mg)和三乙胺(187 mg)在 20ml 二氯甲烷中的溶液冷却到 0℃。然后滴加甲磺酰氯(194 mg)在 10ml 二氯甲烷中的溶液。让反应混合物恢复到室温,然后在 25℃下搅拌 2.5 小时。最后用水淬灭反应。把有机层分离出来,用 10%的盐酸洗涤,然后用 10%的碳酸钠洗涤。

干燥后,在减压下除去溶剂。残留物在硅胶柱色谱上纯化,用 CH₂Cl₂ : MeOH (9:1 (v/v))洗脱。收集含有纯的甲磺酸 3-(1-丙基哌啶-4-基)苯基酯的馏份,在真空下除去溶剂,得到 206mg 标题化合物。

MS m/z (相对强度, 70 eV) 297 (M⁺, 3), 268(bp), 189 (24), 131 (13), 79 (16)。

按照与实施例 14 中所述相似的方式制备了下列实施例 15-19 的化合物。

实施例 15 : 甲磺酸 3-(1-乙基哌啶-4-基)苯基酯

以 3-(1-乙基哌啶-4-基)-苯酚和甲磺酰氯为原料。

MS m/z (相对强度, 70 eV) 283 (M⁺, 6), 268 (bp), 189 (54), 131 (20), 79 (70).

实施例 16 : 甲磺酸 3-(1-丁基哌啶-4-基)苯基酯

以 3-(1-丁基哌啶-4-基)-苯酚和甲磺酰氯为原料。

MS m/z (相对强度, 70 eV) 311 (M⁺, 3), 268 (bp), 189 (20), 131 (18), 79 (12).

实施例 17 : 甲磺酸 3-(4-丙基哌啶-1-基)苯基酯

以 3-(4-丙基哌啶-1-基)-苯酚和甲磺酰氯为原料。熔点: 143-144 °C (富马酸盐)。

MS m/z (相对强度, 70 eV) 298 (M⁺, 35), 269 (95), 121 (25), 84 (30), 70 (bp).

实施例 18 : 三氟甲磺酸 3-(1-丙基哌啶-4-基)苯基酯

以 3-(1-丙基哌啶-4-基)-苯酚和三氟甲磺酸酐为原料。

MS m/z (相对强度, 70 eV) 351 (M⁺, 4), 322 (65), 189 (30), 131 (20), 69 (bp).

实施例 19 : 三氟甲磺酸 3-(1-乙基哌啶-4-基)苯基酯

以 3-(1-乙基哌啶-4-基)-苯酚和三氟甲磺酸酐为原料。

MS m/z (相对强度, 70 eV) 337 (M⁺, 4), 322 (65), 189 (30), 131 (20), 69 (bp).

实施例 20 1-[3-(1-丙基哌啶-4-基)-苯基]-乙酮

在氩气气氛、室温和搅拌下, 向三氟甲磺酸 3-(1-丙基哌啶-4-基)苯基酯 (300 mg) 的 DMF (4 ml) 溶液中依次加入三乙胺 (356 μ l)、丁基乙烯基醚 (823 μ l)、1, 3-双(二苯基膦基)丙烷 (50mg) 和 Pd(OAc)₂ (19 mg)。然后把反应混合物加热到 80 °C, 2 小时后停止反应。加入 5% 盐酸溶液 (6ml), 搅拌合并后的混合物 45 分钟, 然后加入二氯甲烷, 分相, 然后用二氯甲烷萃取水层。干燥(硫酸镁)合并后的有机相, 过滤并且蒸发至干。粗产物通过快速色谱纯化 (MeOH : CH₂Cl₂ = 1:9, v/v)。收集含有纯的产

物的馏份, 蒸去溶剂, 得到纯的 1-[3-(1-丙基哌啶-4-基)-苯基]-乙酮 (35 mg).

MS m/z (相对强度, 70 eV) 245 (M+, 4), 216 (bp), 100 (19), 70 (36), 57 (13).

实施例 21 : 1-丙基-4-(3-三氟甲磺酰基苯基)-1, 2, 3, 6-四氢吡啶

把 4-(3-三氟甲磺酰基苯基)-吡啶(0.3 g)溶于 1-碘代丙烷(2 ml)中, 在 100℃下加热 2 小时. 然后蒸去挥发物, 把残留物重新溶于无水乙醇(20ml)中, 在-20℃下滴加硼氢化钠(340mg). 然后让混合物恢复到室温, 搅拌过夜. 向混合物中加入 10%碳酸氢钠溶液(20ml). 用二氯甲烷萃取水层, 干燥(硫酸镁)合并后的有机相, 过滤并且蒸发至干. 粗产物通过快速色谱纯化(MeOH : CH₂Cl₂=1:9, v/v). 收集含有纯的产物的馏份, 蒸去溶剂, 得到纯的 1-丙基-4-(3-三氟甲磺酰基苯基)-1, 2, 3, 6-四氢吡啶(150 mg).

MS m/z (相对强度, 70 eV) 333 (M+, 21), 305 (16), 304(bp), 171 (14), 128 (14).

Rf=0. 55 (MeOH)

实施例 22 : 1-丙基-4-(3-三氟甲磺酰基苯基)-哌啶

以 1-丙基-4-(3-三氟甲磺酰基苯基)-1, 2, 3, 6-四氢吡啶为原料, 按照制备 9 中描述的方法回收得到 1-丙基-4-(3-三氟甲磺酰基苯基)哌啶.

MS m/z (相对强度, 70 eV) 335 (M+, 3), 307 (17), 306 (bp), 173 (26), 70 (10).

实施例 23 : 1-烯丙基-4-(3-甲磺酰基苯基)-哌啶

以 4-(3-甲磺酰基苯基)吡啶和烯丙基溴为原料, 按照实施例 1 中描述的方法回收得到标题化合物.

MS m/z (相对强度, 70 eV) 279 (M+, 74), 96 (bp), 82 (98), 68 (74), 55 (93).

Rf = 0. 42 (MeOH), 0. 08(EtOAc).

实施例 24 : 4-(3-甲磺酰基苯基)-1-(四氢呋喃-2-基甲基)哌啶

以 4-(3-甲磺酰基苯基)哌啶和氯化四氢糠(tetrahydrofurfuryl chloride)为原料,按照实施例 1 中描述的方法回收得到标题化合物。

MS m/z (相对强度, 70 eV) 323 (M^+ , 1), 252 (bp), 129 (9), 115 (6), 70 (17). R_f = 0.3 (MeOH), 0.03 (EtOAc).

上述实施例中所用的中间体的合成方法如下列制备中所述。

制备 1: 4-羟基-4-(3-甲磺基(methylsulfonyl)苯基)-哌啶-1-甲酸叔丁基酯

在氩气流下,把 1-溴-3-甲磺基苯(5.0 g, 24.6 mmol)溶于干燥的 THF(40ml)中并冷却到 -78°C ,通过注射器滴加正丁基锂(12.8 ml, 2.5M 己烷溶液, 31.9 mmol),在 -78°C 下再搅拌反应混合物 30 分钟,然后用 5 分钟的时间把温度升高到 0°C ,然后降低到 -78°C 。通过注射器加入 1-叔丁氧基羰基-4-哌啶酮(5.4 g, 27.06 mmol)的干燥的 THF(30 ml)溶液。让反应混合物恢复到室温,然后搅拌 1 小时,最后用饱和的氯化铵溶液(30 ml)淬灭。用乙酸乙酯萃取混合物几次,干燥(硫酸镁)合并后的有机相,过滤并且蒸发至干。油状的残留物在硅胶柱色谱上纯化,用 CH_2Cl_2 : MeOH(19:1, v/v)洗脱,得到 4-羟基-4-(3-甲磺基苯基)-哌啶-1-甲酸叔丁基酯(6 g, 76 %)。

MS m/z (相对强度, 70 eV) 323.1 (M^+ , 6), 223.0 (11), 178.0 (7), 152 (3), 57.0 (bp), 56(30)。

制备 2: 1-苄基-4-(3-甲氧基苯基)-哌啶-4-醇

以 3-溴苯甲醚(5 g)和 1-苄基-4-哌啶酮(5.5 g)为原料,按照制备 1 中描述的方法回收得到 4.58 g 1-苄基-4-(3-甲氧基苯基)-哌啶-4-醇。

MS m/z (相对强度, 70 eV) 297 (M^+ , 8), 279 (13), 206 (28), 146 (17), 91 (bp)。

制备 3: 1-苄基-4-(3-三氟甲基苯基)-哌啶-4-醇

以 3-三氟甲基溴代苯(3g)和 1-苄基-4-哌啶酮(2.1g)为原料,按照制备 1 中描述的方法回收得到 1.75g 标题化合物。

MS m/z (相对强度, 70 eV) 335 (M^+ , 29), 244 (22), 146 (19), 91 (bp),

56 (19).

制备 4 : 4-(3-甲硫基苯基)-1,2,3,6-四氢吡啶

把 4-羟基-4-(3-甲硫基苯基)-吡啶-1-甲酸叔丁基酯(3.97 g)溶于二氯甲烷(500 ml)中,一次性地加入三氟乙酸(80 ml)。回流混合物 1 小时,然后用 10%碳酸钠洗涤两次,干燥(硫酸镁),过滤并且蒸发至干,得到 2.07g.

MS m/z (相对强度, 70 eV) 205 (M⁺, 73), 158 (44), 129 (95), 128 (80), 82 (bp).

制备 5 : 1-苄基-4-(3-甲氧基苯基)-1,2,3,6-四氢吡啶

以 1-苄基-4-(3-甲氧基苯基)-吡啶-4-醇(4.5 g)和三氟乙酸(80 ml)为原料,按照制备 4 中描述的方法回收得到 3.5 g 1-苄基-4-(3-甲氧基苯基)-1,2,3,6-四氢吡啶.

MS m/z (相对强度, 70 eV) 279 (M⁺, 35), 145 (13), 115 (15), 91 (bp), 65 (22).

制备 6 : 1-苄基-4-(3-三氟甲基苯基)-1,2,3,6-四氢吡啶

以 1-苄基-4-(3-三氟甲基苯基)-吡啶-4-醇(1.74g)为原料,按照制备 4 中描述的方法(纯的三氟乙酸)回收得到 1.44g 的标题化合物.

MS m/z (相对强度, 70 eV) 317 (M⁺, 71), 226 (13), 172 (15), 91 (bp), 65 (17).

制备 7 : 4-(3-甲硫基苯基)-3,6-二氢-2H-吡啶-1-甲酸甲基酯

把 4-(3-甲硫基苯基)-1,2,3,6-四氢吡啶(2 g)和三乙胺(1 g)溶于二氯甲烷(75 ml)中,冷却到 0℃. 滴加氯代甲酸甲酯(0.96g)的二氯甲烷(20ml)溶液,然后让反应混合物恢复到室温. 在室温下再放置 2 小时后,用 10%碳酸钠溶液洗涤反应混合物,干燥(硫酸镁),过滤,蒸发浓缩. 油状的残留物在硅胶色谱柱上纯化,用 CH₂Cl₂ : MeOH (19:1, v/v)洗脱,得到 4-(3-甲硫基苯基)-3,6-二氢-2H-吡啶-1-甲酸甲基酯(1.4g).

MS m/z (相对强度, 70 eV) 263 (M⁺ 45), 248 (89), 129 (83), 128 (bp), 59 (96).

制备 8 : 4-(3-甲磺酰基苯基)-3,6-二氢-2H-吡啶-1-甲酸甲酯

把 4-(3-甲硫基苯基)-3,6-二氢-2H-吡啶-1-甲酸甲酯(1.4g)溶于二氯甲烷(150ml)中,冷却到 0℃。滴加间氯过氧苯甲酸(2.48g),在室温下搅拌混合物 3 小时。用 10%碳酸钠溶液洗涤所得的澄清溶液,干燥(硫酸镁),过滤,蒸发浓缩,得到一种油状的残留物(1.3g)。

MS m/z (相对强度, 70 eV) 295 (M⁺, 19), 280 (56), 129 (70), 128 (89), 59 (bp)。

制备 9 : 4-(3-甲磺酰基苯基)-吡啶-1-甲酸甲酯

把 4-(3-甲磺酰基苯基)-3,6-二氢-2H-吡啶-1-甲酸甲基酯(2.0g)溶于甲醇(40 ml)中,加入浓盐酸(2 ml)和 Pd/C (500 mg)。在氢气压力下(50psi)氢化所得的反应混合物 8 小时,然后通过一个 C 盐过滤垫过滤,在真空下蒸去溶剂,残留物通过快速色谱纯化(CH₂Cl₂ : MeOH, 3:1, v/v),得到 0.92g。

MS m/z (相对强度, 70 eV) 297 (M⁺, 54), 282 (62), 238 (bp), 115 (92), 56 (93)。

制备 10 : 4-(3-甲氧基苯基)-吡啶

以 1-苄基-4-(3-甲氧基苯基)-1,2,3,6-四氢吡啶(5.1g)和 900mg Pd/C 为原料,按照制备 9 中描述的方法回收得到 1.7g 4-(3-甲氧基苯基)-吡啶。油状的残留物通过快速色谱纯化(二氧化硅, CH₂Cl₂ : MeOH=3 : 1 (v/v), 含有 1%的三乙胺),得到纯的标题化合物。

MS m/z (相对强度, 70 eV) 191 (M⁺, 75), 160 (60), 83 (55), 57 (80), 56 (bp)。

制备 11 : 4-(3-三氟甲基苯基)-吡啶

以 1-苄基-4-(3-三氟甲基苯基)-1,2,3,6-四氢吡啶(1.44g)为原料,按照制备 9 中描述的方法回收得到 1g 标题化合物的盐酸盐。熔点: 202℃ (HCl)。

MS m/z (相对强度, 70 eV) 229 (M⁺, 44), 228 (33), 83 (12), 57 (54), 56 (bp)。

制备 12 : 4-(3-甲磺酰基苯基)吡啶

把 4-(3-甲磺酰基苯基)-吡啶-1-甲酸甲酯(0.92 g)的甲醇(15ml)溶

液和 8M HCl (40 ml) 溶液回流 12 小时。然后在真空下蒸发混合物, 得到 0.85 g.

MS m/z (相对强度, 70 eV) 239 (M⁺, 59), 238 (50), 69 (20), 57 (79), 56 (bp).

制备 13 : 3-哌啶-4-基苯酚

把 4-(3-甲氧基苯基)-哌啶 (1.7 g) 溶于 48% HBr (60 ml) 中, 在 120 °C 和氨气气氛下搅拌 3 小时。然后蒸去过量的 HBr, 加入无水乙醇并且蒸发。重复这个过程几次, 得到干燥的 3-哌啶-4-基苯酚 x HBr 的结晶 (2.3 g).

MS m/z (相对强度, 70 eV) 177 (M⁺, bp), 176 (23), 91 (14), 57 (44), 56 (60).

制备 14 : 3-(1-丙基哌啶-4-基)-苯酚 x HBr

以 3-哌啶-4-基苯酚 x HBr (300 mg) 和碘代正丙烷 (200mg) 为原料, 按照实施例 1 中描述的方法回收得到 340 mg 3-(1-丙基哌啶-4-基)-苯酚。制备 HBr 盐, 得到标题化合物。

MS m/z (相对强度, 70 eV) 219 (M⁺, 21), 190 (bp), 119 (22), 91 (30), 70 (63); 熔点: 181-184 °C (HBr).

制备 15 : 3-(1-乙基哌啶-4-基)-苯酚

以 3-哌啶-4-基苯酚 x HBr (200 mg) 和碘代乙烷 (121mg) 为原料, 按照实施例 1 中描述的方法回收得到 120 mg 3-(1-乙基哌啶-4-基)-苯酚。

MS m/z (相对强度, 70 eV) 205 (M⁺, 12), 190 (bp), 119 (36), 91 (22), 70 (87).

制备 16 : 3-(1-丁基哌啶-4-基)-苯酚

以 3-哌啶-4-基苯酚 x HBr (200 mg) 和氯代正丁烷 (73mg) 为原料, 按照实施例 1 中描述的方法回收得到 118 mg 3-(1-丁基哌啶-4-基)-苯酚。

MS m/z (相对强度, 70 eV) 233 (M⁺, 6), 190 (bp), 119 (42), 91 (26), 70 (45).

制备 17 : 1-(3-甲磺酰基苯基)-哌嗪

在氩气气氛和 80℃ 下,把 1-溴-3-甲磺酰基苯(0.8g)、咪唑(1 g)、叔丁醇钠(0.5 g)、BINAP(42 mg)和 $[Pd_2(dba)_3]$ (38mg)在甲苯(7 ml)中的混合物加热 24 小时。冷却到室温后,蒸干溶剂。粗产物通过闪式硅胶色谱纯化,用乙酸乙酯洗脱,得到 0.48g。

MS m/z (相对强度, 70 eV) 240 (M^+ , 17), 199 (12), 198 (bp), 119 (9), 56 (7)。

制备 18 : 1-(3-三氟甲磺酰基苯基)-咪唑

以 3-溴三氟甲磺酰基苯和咪唑为原料,按照制备 17 中描述的方法回收得到标题化合物。

MS m/z (相对强度, 70 eV) 294 (M^+ , 22), 252 (bp), 119 (32), 104 (10), 56 (15)。(45)。

制备 19 : 1-(3-咪唑-1-基苯基)乙酮

以 3-溴苯乙酮和咪唑为原料,按照制备 17 中描述的方法回收得到标题化合物。

MS m/z (相对强度, 70 eV) 204 (M^+ , 5), 162 (35), 77 (30), 57 (35), 56 (bp)。

制备 20 : 3-(1-丙基咪唑-4-基)-苯甲酸甲酯

在室温下,把三氟甲磺酸 3-(1-丙基咪唑-4-基)-苯基酯(1.2 g)、三乙胺(0.9 g)、MeOH (5.4 ml)、 $Pd(OAc)_2$ (25mg)和 1,3-双(二苯基膦基)丙烷(45mg)在 15ml DMSO 中的溶液搅拌 15 分钟。让 CO 气流通过溶液 4-5 分钟,然后把反应容器放在略微正压的 CO 气下,把温度升高到 70℃。6 小时后,把反应混合物冷却到室温。然后加入水,用乙酸乙酯萃取水溶液 5 次。干燥(硫酸镁)合并后的有机相,蒸发。残留物在硅胶色谱上纯化,用 MeOH : CH_2Cl_2 (1 : 9 v/v)洗脱。收集含有纯的标题化合物的馏份,在真空下除去溶剂,得到 650 mg 标题化合物。

(MS m/z (相对强度, 70 eV) 261 (M^+ , 5), 233 (16), 232 (bp), 161 (5), 70 (20)。

制备 21 : 3-(1-丙基咪唑-4-基)-苯甲酰胺

在氩气气氛下,把 3-(1-丙基咪唑-4-基)-苯甲酸甲酯(0.6g)和甲酰

胺(320 μ L)的DMF(9 ml)溶液加热到100℃.滴加甲醇钠的甲醇溶液(30%, 770 μ L), 1小时后, GC分析发现原料已完全不存在了, 表明标题化合物是唯一的产物. 冷却后, 加入二氯甲烷, 通过C盐过滤垫过滤溶液, 蒸发至干. 让残留物通过硅胶柱色谱纯化, 使用MeOH : CH₂Cl₂ (1 : 3, v/v))洗脱, 收集含有纯的标题化合物的馏份, 在真空下除去溶剂, 得到400 mg标题化合物. 熔点: 182℃(草酸盐).

(MS m/z (相对强度, 70 eV) 246 (M⁺, 4), 217 (bp), 131 (19), 100 (22), 70 (63).

制备 22 : 4-(3-三氟甲磺酰基苯基)-吡啶

把1-溴-3-三氟甲磺酰基苯(580 mg)和4-吡啶硼酸(275 mg)溶于甲苯(5 ml)和无水乙醇(5 ml)中. 在氩气气氛下, 向混合物中加入碳酸钠(424 mg)和Pd(PPh₃)₄(119mg). 在90℃下加热所得的混合物18小时. 然后加入二氯甲烷, 用水洗涤有机相, 干燥(硫酸镁), 过滤, 蒸发至干. 残留物不需要进一步纯化就可以使用.

MS m/z (相对强度, 70 eV) 287 (M⁺, 33), 218 (22), 154 (bp), 127 (56), 69 (27).

使用下列试验对本发明的化合物进行评估.

体内试验: 行为

为了进行行为试验, 把动物放在一个单独的装备有16 × 16个光电电池的阵列的50 × 50 × 50cm的活动计量箱(数字扫描活动监视器, RXYZM (16)TA0, Omnitech Electronics, USA)上, 计量箱与一个Omnitech数字扫描分析仪和一台装备有数字界面板(NB DIO-24, National Instruments, USA)的Apple Macintosh计算机连接. 以25Hz的采样频率进行记录, 使用一种常规书写LABView™应用软件, 从每个活动计量箱收集代表每个时间时动物位置(重心)的行为数据. 针对旅行距离和小范围的运动例如在记录期间在行为记录场中心的停顿次数, 分析每次记录期间得到的数据. 为了测定小规模的运动, 用从前一个样品开始的旅行距离除以从前一个样品起经过的时间来计算每个时间点时的速度. 然后根据速度从非零值变为零所经过的次数来计算停顿次数. 根据在距离

记录场边缘至少 10cm 处发生停顿的次数来计算在行为场中心的停顿次数。为了进行有习性的老鼠的行为试验,在服用试验化合物之前 30 分钟,把动物放在活动计量箱中。每次行为记录期间持续 60 或 30 分钟,在注射试验化合物后立刻开始。针对没有习性的老鼠、有习性的老鼠和预先用药物处理过的老鼠,使用相似的行为记录程序。在置于活动记录仪上所进行的行为试验期 5 分钟前,以皮下注射方式给预先用 d-苯丙胺处理过的老鼠服用 1.5mg/kg 的剂量。在置于活动记录仪上所进行的行为试验期 90 分钟前,给预先用 dizolcipine(Mk-801)处理过的老鼠腹膜注射 0.7mg/kg 的剂量。

体内试验:神经化学

在行为活动期后,把老鼠断头,迅速取出其大脑,放在一个冰冷的 petri 培养皿上。把每只老鼠的前脑缘、纹状体、额皮质和剩余的半球部分解剖出来并且冷冻。然后分析每部分脑组织中单胺及其代谢物的含量。所分析的单胺能指数是多巴胺(DA)、3,4-二羟基苯乙酸(DOPAC)、高香草酸(HVA)、3-甲氧基酪胺(3-MT)、5-羟色胺(5-HT)、5-羟基吲哚乙酸(5-HIAA)和去甲肾上腺素(NA)。通过 HPLC 和 Svensson K 等人在 1986, *Naunyn-Schmiedeberg's Arch Pharmacol* 334: 234-245 及其引用的参考文献中描述的电化学检测方法对解剖组织中的所有单胺能指数进行分析。

体内试验:大鼠中的药代动力学

为了测定本发明的试验化合物的口服利用度(F)和血浆半衰期($t_{1/2}$),在大鼠中做了试验。在第一天,在氯胺酮麻醉下,在大鼠的颈静脉中插入一根导管,在颈动脉中插入一根导管。在第三天,通过口服方式或通过颈静脉导管注射试验化合物。在 8 小时内,从动脉导管采集血液样品。将血液样品进行肝素化,离心。从离心后的样品中收集血浆并且冷冻。然后通过 GC-MS(Hewlett-Packard 5972MSD)测定每个样品中试验化合物的水平。把从 Sprague-Dawley 种的大鼠采集的血浆样品(0.5ml)用水(0.5ml)稀释,加入 30pmol (50 μ l) ((-)-S-3-(3-乙磺酰基苯基)-N-正丙基吡啶作为内标。加入 25 μ l 饱和的碳酸钠把 pH 调节到 11.0。混合后,用 4ml

二氯甲烷通过摇晃 20 分钟来萃取样品。把有机层离心后转移到一个更小的管中, 在氮气气流下蒸发至干, 然后重新溶于 40 μ l 甲苯中用于 GC-MS 分析。通过向空白血浆样品中加入合适数量的试验化合物来制备 1-500pmol 范围内的标准曲线。在 HP-Ultra 2 毛细管柱(12m x 0.2mm ID)上, 以无分流方式注射 2 μ l, 进行 GC。注射后, 将 GC 温度在 90 $^{\circ}$ C 下保持 1 分钟, 然后以 30 $^{\circ}$ C/分钟的速率升高到最终的 290 $^{\circ}$ C。每个样品测定两次。结果发现, 试验化合物的最低可检测浓度一般为 1pmol/ml。