

[19] 中华人民共和国国家知识产权局



[12] 发明专利申请公布说明书

[21] 申请号 200780015679.X

[51] Int. Cl.

C07D 231/56 (2006.01)

C07D 403/12 (2006.01)

A61K 31/416 (2006.01)

A61K 31/454 (2006.01)

A61P 25/28 (2006.01)

[43] 公开日 2009 年 5 月 13 日

[11] 公开号 CN 101432269A

[22] 申请日 2007.5.25

[21] 申请号 200780015679.X

[30] 优先权

[32] 2006.6.1 [33] US [31] 60/810,014

[86] 国际申请 PCT/US2007/012570 2007.5.25

[87] 国际公布 WO2007/142905 英 2007.12.13

[85] 进入国家阶段日期 2008.10.30

[71] 申请人 惠氏公司

地址 美国新泽西州

[72] 发明人 凯文·刘 珍妮佛·瑞贝卡·罗

艾伯特·琼·罗比肖

哈森·马哈茂德·埃洛克达赫

[74] 专利代理机构 北京律盟知识产权代理有限公司

代理人 刘国伟

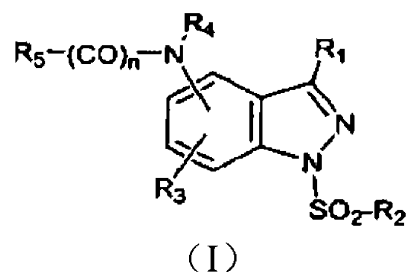
权利要求书 4 页 说明书 18 页

[54] 发明名称

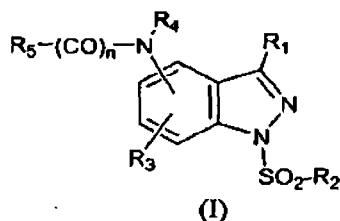
作为 5-羟色胺-6 配体的 1-磺酰基吲唑基
胺和 1-磺酰基吲唑基酰胺衍生物

[57] 摘要

本发明提供一种式(I)化合物及其在治疗与 5-HT₆受体有关或受其影响的中枢神经系统病症中的用途。



1、一种式 I 化合物,



其中

R_1 是 H、卤素或各自视情况经取代的烷基、环烷基、烷氧基、芳基或杂芳基;

R_2 是各自视情况经取代的芳基或杂芳基,或视情况经取代的 8 元至 13 元二环或三环系统,所述环系统在桥头具有 N 原子并视情况含有 1、2 或 3 个选自 N、O 或 S 的额外杂原子;

R_3 是 H、卤素、 NR_9R_{10} 或各自视情况经取代的烷基、烷氧基、烯基、炔基或环烷基;

R_4 是 H 或视情况经取代的烷基;

n 为 0 或 1;

R_5 是 $-(CH_2)_mNR_6R_7$ 或 $-(CH_2)_mQ$, 限制条件为在 n 为 0 时,则 R_5 必须为 $-(CH_2)_mQ$ 且 m 必须为 1、2 或 3;

m 为 0、1、2 或 3;

Q 为 ;

R_6 和 R_7 各自独立地为 H 或各自视情况经取代的烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基,或者 R_6 和 R_7 可连同其所连接的原子一起形成视情况经取代并视情况含有选自 O、N 或 S 的额外杂原子的 3 元至 7 元环;

R_8 是 H 或各自视情况经取代的烷基、环烷基、芳基或杂芳基;

R_9 是各自视情况经取代的烷基或环烷基;且

R_{10} 是 H 或各自视情况经取代的烷基或环烷基;或其立体异构体或其医药上可接受的盐。

2、如权利要求 1 所述的化合物,其中 R_1 是 H。

3、如权利要求 1 或权利要求 2 所述的化合物,其中 R_2 为视情况经取代的苯基或萘基。

4、如权利要求 1 至 3 中任一权利要求所述的化合物,其中 n 是 1。

5、如权利要求 1 至 3 中任一权利要求所述的化合物,其中 n 是 1 且 Q 是哌啶基。

6、如权利要求 5 所述的化合物，其中 m 是 2 且 R_6 和 R_7 各自独立地为 H 或甲基。

7、如权利要求 5 所述的化合物，其中 $N(R_4)COR_5$ 部分连接在吡唑环的 6 位上。

8、如权利要求 1 所述的化合物，其选自基本上由下述组成的群组：

N^1 -[1-(1-萘基磺酰基-1-H-吡唑-6-基)] β -丙氨酸；

N^3 -甲基- N -[1-(1-萘基磺酰基-1-H-吡唑-6-基)] β -丙氨酸；

N^3, N^3 -二甲基- N -[1-(1-萘基磺酰基-1-H-吡唑-6-基)] β -丙氨酸；

N^1 -[1-(1-萘基磺酰基-1-H-吡唑-4-基)] β -丙氨酸；

N^3 -甲基- N -[1-(1-萘基磺酰基-1-H-吡唑-4-基)] β -丙氨酸；

N^3, N^3 -二甲基- N -[1-(1-萘基磺酰基-1-H-吡唑-4-基)] β -丙氨酸；

N^1 -[1-(1-萘基磺酰基-1-H-吡唑-5-基)] β -丙氨酸；

N^3 -甲基- N -[1-(1-萘基磺酰基-1-H-吡唑-5-基)] β -丙氨酸；

N^3, N^3 -二甲基- N -[1-(1-萘基磺酰基-1-H-吡唑-5-基)] β -丙氨酸；

N^1 -[1-(1-萘基磺酰基-1-H-吡唑-7-基)] β -丙氨酸；

N^3 -甲基- N -[1-(1-萘基磺酰基-1-H-吡唑-7-基)] β -丙氨酸；

N^3, N^3 -二甲基- N -[1-(1-萘基磺酰基-1-H-吡唑-7-基)] β -丙氨酸；

N -[1-(1-萘基磺酰基-1-H-吡唑-6-基)]哌啶-4-甲酰胺；

N -[1-(1-萘基磺酰基-1-H-吡唑-4-基)]哌啶-4-甲酰胺；

N -[1-(1-萘基磺酰基-1-H-吡唑-5-基)]哌啶-4-甲酰胺；

N -[1-(1-萘基磺酰基-1-H-吡唑-7-基)]哌啶-4-甲酰胺；

N^3 -乙基- N -[1-(1-萘基磺酰基-1-H-吡唑-6-基)] β -丙氨酸；

N^3, N^3 -二乙基- N -[1-(1-萘基磺酰基-1-H-吡唑-6-基)] β -丙氨酸；

N^3 -乙基- N -[1-(1-萘基磺酰基-1-H-吡唑-4-基)] β -丙氨酸；

N^3, N^3 -二乙基- N -[1-(1-萘基磺酰基-1-H-吡唑-4-基)] β -丙氨酸；

N^3 -乙基- N -[1-(1-萘基磺酰基-1-H-吡唑-5-基)] β -丙氨酸；

N^3, N^3 -二乙基- N -[1-(1-萘基磺酰基-1-H-吡唑-5-基)] β -丙氨酸；

N^3 -乙基- N -[1-(1-萘基磺酰基-1-H-吡唑-7-基)] β -丙氨酸；

N^3, N^3 -二乙基- N -[1-(1-萘基磺酰基-1-H-吡唑-7-基)] β -丙氨酸；

N -[1-(1-萘基磺酰基-1-H-吡唑-6-基)-3-哌啶-1-基]丙酰胺；

N -[1-(1-萘基磺酰基-1-H-吡唑-4-基)-3-哌啶-1-基]丙酰胺；

N -[1-(1-萘基磺酰基-1-H-吡唑-5-基)-3-哌啶-1-基]丙酰胺；

1-(1-萘基磺酰基)- N -(哌啶-4-基甲基)-1-H-吡唑-6-胺；

1-(1-萘基磺酰基)- N -(哌啶-4-基甲基)-1-H-吡唑-4-胺；

1-(1-萘基磺酰基)- N -(哌啶-4-基甲基)-1-H-吡唑-5-胺；

1-(1-萘基磺酰基)- N -(哌啶-4-基甲基)-1-H-吡唑-7-胺；

其立体异构体；及

其医药上可接受的盐。

9、一种治疗有需要的患者的与 5-HT₆ 受体有关或受其影响的中枢神经系统病症的方法，其包括对所述患者提供治疗有效量的如权利要求 1 至 8 中任一权利要求所述的式 I 化合物。

10、如权利要求 9 所述的方法，其中所述病症是认知障碍、发育障碍或神经退化性病症。

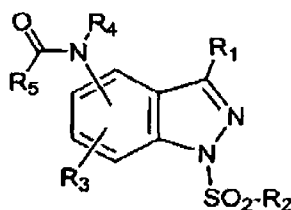
11、如权利要求 10 所述的方法，其中所述病症是认知障碍。

12、如权利要求 10 所述的方法，其中所述病症选自由下述组成的群组：学习障碍；注意力缺陷障碍；唐氏综合征、脆性 X 染色体综合征或孤独症。

13、如权利要求 10 所述的方法，其中所述病症是中风或头部创伤。

14、一种医药组合物，其包含医药上可接受的载剂和有效量的如权利要求 1 至 8 中任一权利要求所述的式 I 化合物。

15、一种制备式 Ia 化合物的方法，



(Ia)

其中

R₁ 是 H、卤素或各自视情况经取代的烷基、环烷基、烷氧基、芳基或杂芳基；

R₂ 是各自视情况经取代的芳基或杂芳基或视情况经取代的 8 元至 13 元二环或三环系统，所述环系统在桥头具有 N 原子并视情况含有 1、2 或 3 个选自 N、O 或 S 的额外杂原子；

R₃ 是 H、卤素或各自视情况经取代的烷基、烯基、炔基或环烷基；

R₄ 是 H 或视情况经取代的烷基；

R₅ 是 $-(CH_2)_mNR_6R_7$ 或 $-(CH_2)_mQ$ ；

m 为 0、1、2 或 3；

Q 是 , 或 ；

R₆ 是 H 或各自视情况经取代的烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基，或者 R₆ 和 R₇ 可连同其所连接的原子一起形成视情况经取代并视情况含有选自 O、N 或 S 的额外杂原子的 3 元至 7 元环；

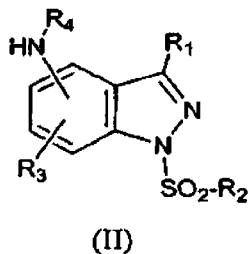
R₇ 是各自视情况经取代的烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基，或者 R₆ 和 R₇ 可连同其所连接的原子一起形成视情况经取代并视情况含有选自 O、N 或 S 的额外杂原子的 3 元至 7 元环；

R_8 是 各自视情况经取代的烷基、环烷基、芳基或杂芳基；

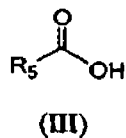
R_9 是 各自视情况经取代的烷基或环烷基；且

R_{10} 是 H 或各自视情况经取代的烷基或环烷基，

所述方法包括使式 II 化合物与式 III 的氨基酸于偶联试剂存在时、视情况于溶剂存在时反应



其中 R_1 、 R_2 、 R_3 及 R_4 如对式 Ia 所述



其中 R_5 如对式 Ia 所述。

16、一种如权利要求 1 至 8 中任一权利要求所述的式 1 化合物的用途，其用于制造治疗与 5-HT₆ 受体有关或受其影响的中枢神经系统病症的药物。

作为 5-羟色胺-6 配体的 1-磺酰基吲唑基胺和 1-磺酰基吲唑基酰胺衍生物

技术领域

本发明涉及作为 5-羟色胺-6 配体的 1-磺酰基吲唑基胺和 1-磺酰基吲唑基酰胺衍生物、用于制备所述 1-磺酰基吲唑基胺和 1-磺酰基吲唑基酰胺衍生物的方法、以及使用所述 1-磺酰基吲唑基胺和 1-磺酰基吲唑基酰胺衍生物的方法及含有所述 1-磺酰基吲唑基胺和 1-磺酰基吲唑基酰胺衍生物的医药组合物。

背景技术

血清素（5-羟色胺）（5-HT）受体在人类和动物的许多生理和行为功能中发挥关键作用。这些功能通过多种分布于全身各处的 5-HT 受体调节。现已有大约 15 种不同人类 5-HT 受体亚型得到克隆，许多在人类中发挥明确的作用。最近鉴定的 5-HT 受体亚型之一是 5-HT₆ 受体，其首先于 1993 年自大鼠组织中克隆得到（曼斯莫（Monsma），F. J.; 沈（Shen），Y.; 沃德（Ward），R. P.; 汉布林（Hamblin），M. W. 分子药理学（*Molecular Pharmacology*）1993, 43,320-327）且随后自人类组织中克隆得到（科恩（Kohen），R.; 梅特卡夫（Metcalf），M. A.; 可汗（Khan），N.; 德鲁克（Druck），T.; 许布纳（Huebner），K.; 西比利（Sibley），D. R. 神经化学期刊（*Journal of Neurochemistry*）1996, 66, 47-56）。所述受体是一种正向偶联到腺苷酸环化酶的 G 蛋白偶联受体（GPCR）（洛特（Ruat），M.; 崔弗特（Traiffort），E.; 阿兰（Arrang），J.-M.; 塔迪威-拉孔布（Tardivel-Lacombe），L.; 迪亚兹（Diaz），L.; 雷赫斯（Leurs），R.; 施瓦茨（Schwartz），J.-C. 生物化学生物物理研究（*Biochemical Biophysical Research Communications*）1993, 193,268-276）。发现所述受体于大鼠和人类二者中几乎全部分布在中枢神经系统（CNS）区域内。使用 mRNA 的大鼠脑部 5-HT₆ 受体原位杂交研究显示其主要定位于 5-HT 投射区域，包括纹状体、阿肯伯氏核、嗅结节及海马结构（沃德（Ward），R. P.; 汉布林（Hamblin），M. W.; 莱克兹（Lachowicz），J. E.; 霍夫曼（Hoffman），B. J.; 西比利（Sibley），D. R.; 朵萨（Dorsa），D. M. 神经科学（*Neuroscience*）1995, 64,1105-1111）。

依据来自可获得的科学研究的直接效果和适应症，发现 5-HT₆ 配体在人类中具有许多潜在治疗用途。这些研究提供包括下述在内的信息：所述受体的定位、具有已知活体内活性的配体的亲和性以及自到目前为止所实施各动物研究获得的结果（伍利（Woolley），M. L.; 马斯登（Marsden），C. A.; 福恩（Fone），K. C. F. 药靶研究最新进展（*Current Drug Targets*）：神经系统及神经病（*CNS & Neurological Disorders*）2004,

3(1), 59-79)。

5-HT₆ 受体功能调节剂的一个治疗用途是在诸如阿尔茨海默氏症 (Alzheimer's) 等人类疾病中增强认知力和记忆力。于前脑重要结构 (包括尾壳核、海马、阿肯伯氏核和皮质) 中所发现高水平受体表明所述受体在记忆及认知方面发挥作用, 原因在于已知这些区域在记忆方面可发挥关键作用 (杰勒德 (Gerard), C.; 马尔特尔 (Martres), M.-P.; 勒菲弗 (Lefevre), K.; 米格尔 (Miquel), M.C.; 沃治 (Verge), D.; 兰弗美 (Lanfumey), R.; 杜瑟 (Doucet), E.; 哈蒙 (Hamon), M.; El 麦蒂卡韦 (Mestikawy), S. 脑研究 (*Brain Research*), 1997, 746, 207-219)。已知 5-HT₆ 受体配体在增强胆碱能神经传导方面的能力也支持所述认知作用 (宾特力 (Bentley), J. C.; 布赫松 (Boursson), A.; 鲍斯 (Boess), F. G.; 科内 (Kone), F. C.; 马斯登 (Marsden), C. A.; 佩蒂 (Petit), N.; 斯莱特 (Sleight), A. J. 英国药理学期刊 (*British Journal of Pharmacology*), 1999, 126(7), 1537-1542)。曾有研究发现已知 5-HT₆ 选择性拮抗剂可显著增加额皮质中谷氨酸盐和天冬氨酸盐水平而不会引起去甲肾上腺素、多巴胺或 5-HT 水平升高。已知会参与记忆和认知的神经化学物质的这种选择性升高表明 5-HT₆ 配体可在认知方面发挥作用 (道森 (Dawson), L. A.; 阮文伟 (Nguyen), H. Q.; Li, P. 英国药理学期刊 (*British Journal of Pharmacology*), 2000, 130(1), 23-26)。使用已知选择性 5-HT₆ 拮抗剂进行的动物记忆和学习研究发现正面作用 (罗杰 (Rogers), D. C.; 韩彻 (Hatcher), P. D.; 哈根 (Hagan), J. J. 神经科学协会 (*Society of Neuroscience*), 摘要 2000, 26, 680)。最近研究支持在若干额外认知和记忆动物模型中的此发现, 包括在新颖目标辨别模型中 (金 (King), M. V.; 斯莱特 (Sleight), A. J.; 伍利 (Wooley), M. L.; 托帕姆 (Topham), I. A.; 马斯登 (Marsden), C. A.; 福恩 (Fone), K. C. F. 神经药理学 (*Neuropharmacology*) 2004, 47(2), 195-204 及伍利 (Wooley), M. L.; 马斯登 (Marsden), C. A.; 斯莱特 (Sleight), A. J.; 福恩 (Fone), K. C. F. 精神药理学 (*Psychopharmacology*), 2003, 170(4), 358-367) 及在水迷宫模型中 (罗杰 (Rogers), D. C.; 哈根 (Hagan), J. J. 精神药理学 (*Psychopharmacology*), 2001, 158(2), 114-119 及福利 (Foley), A. G.; 墨菲 (Murphy), K. J.; 赫斯特 (Hirst), W. D.; 加拉格尔 (Gallagher), H. C.; 哈根 (Hagan), J. J.; 厄普顿 (Upton), N.; 沃尔什 (Walsh), F. S.; 里根 (Regan), C. M. 神经精神药理学 (*Neuropsychopharmacology*) 2004, 29(1), 93-100)。

5-HT₆ 配体的有关治疗用途是治疗儿童和成年人二者的注意力缺乏症 (ADD, 也称作注意力缺乏过动症或 ADHD)。因为 5-HT₆ 拮抗剂会增强黑质纹状体多巴胺途径的活性且因为 ADHD 曾与尾状核异常有关 (恩斯特 (Ernst), M.; 萨麦特金 (Zametkin), A. J.; 曼陀奇 (Matochik), J. H.; 琼斯 (Jons), P. A.; 柯恩 (Cohen), R. M. 神经科学期刊 (*Journal of Neuroscience*) 1998, 18(15), 5901-5907), 因此 5-HT₆ 拮抗剂会减轻注意力缺乏症。

检测具有已知治疗用途或与已知药物具有很强结构相似性的各种 CNS 配体的亲和性的早期研究表明, 5-HT₆ 配体可治疗精神分裂症和抑郁症。例如, 氯氮平 (clozapine)

(一种有效的临床抗精神病药)对 5-HT₆ 受体亚型具有高亲和性。并且,若干临床抗抑郁药对所述受体同样具有高亲和性并可在此位点作为拮抗剂(布兰奇(Branche), T. A.; 布莱克本(Blackburn), T. P. 药理学及毒理学评论年刊(*Annual Reviews in Pharmacology and Toxicology*) 2000, 40, 319-334)。

而且,大鼠的最近活体内研究表明 5-HT₆ 调节剂可用于治疗运动障碍,包括癫痫(斯梯恩(Stean), T.; 劳特利奇(Routledge), C; 厄普顿(Upton), N.英国药理学期刊(*British Journal of Pharmacology*) 1999, 127 Proc.增刊 131P 及劳特利奇(Routledge), C; 布罗弥直(Bromidge), S. M.; 莫斯(Moss), S. F.; 普莱斯(Price), G. W.; 赫斯特(Hirst), W.; 纽曼(Newman), H.; 莱利(Riley), G.; 贾杰(Gager), T.; 斯梯恩(Stean), T.; 厄普顿(Upton), N.; 克拉克(Clarke), S. E.; 布朗(Brown), A. M.英国药理学期刊(*British Journal of Pharmacology*) 2000, 130(7), 1606-1612)。

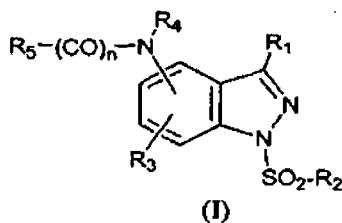
因此,本发明的一目标是提供可在与 5-HT₆ 受体有关或受其影响的多种中枢神经系统病症治疗中用作治疗剂的化合物。

本发明的另一目标是提供用于治疗与 5-HT₆ 受体有关或受其影响的中枢神经系统病症的治疗方法和医药组合物。

本发明一特征是:所提供化合物也可用于进一步研究和阐明 5-HT₆ 受体。

发明内容

本发明提供式 I 的吡啶基胺或吡啶基酰胺化合物



其中

R₁ 是 H、卤素或各自视情况经取代的烷基、环烷基、烷氧基、芳基或杂芳基;

R₂ 是各自视情况经取代的芳基或杂芳基或视情况经取代的 8 元至 13 元二环或三环系统,所述环系统在桥头具有 N 原子并视情况含有 1、2 或 3 个选自 N、O 或 S 的额外杂原子;

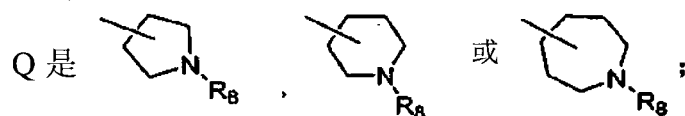
R₃ 是 H、卤素、NR₉R₁₀ 或各自视情况经取代的烷基、烷氧基、烯基、炔基或环烷基;

R₄ 为 H 或视情况经取代的烷基;

n 为 0 或 1;

R₅ 是 -(CH₂)_mNR₆R₇ 或 -(CH₂)_mQ, 限制条件为在 n 是 0 时,则 R₅ 必须为 -(CH₂)_mQ 且 m 必须为 1、2 或 3;

m 为 0、1、2 或 3；



R_6 和 R_7 各自独立为 H 或各自视情况经取代的烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基，或者 R_6 和 R_7 可连同其所连接的原子一起形成视情况经取代并视情况含有选自 O、N 或 S 的额外杂原子的 3 元至 7 元环；

R_8 是 H 或各自视情况经取代的烷基、环烷基、芳基或杂芳基；

R_9 是各自视情况经取代的烷基或环烷基；且

R_{10} 是 H 或各自视情况经取代的烷基或环烷基；或

其立体异构体或其医药上可接受的盐。

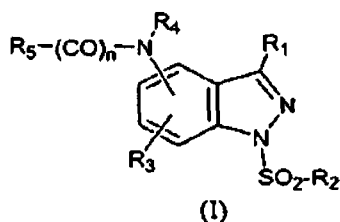
本发明还提供用于治疗与 5-HT₆ 受体有关或受其影响的中枢神经系统病症的方法和组合物。

附图说明

具体实施方式

已经通过分子克隆来鉴定 5-羟色胺-6 (5-HT₆)受体。其可结合用于精神病学的各种治疗化合物的能力以及其在脑部的有吸引力的分布已激发起人们对能够与所述受体相互作用或影响所述受体的新颖化合物的极大兴趣。人们正致力于了解 5-HT₆ 受体在精神病学、认知力功能障碍、运动功能和控制、记忆、情绪及类似方面发挥的作用。为此，迫切需要寻找对 5-HT₆ 受体展现结合亲和性的化合物以帮助研究 5-HT₆ 受体并可作为治疗中枢神经系统病症的潜在治疗剂，例如，参见 C.里威尔 (Reavill) 和 D. C. 罗杰 (Rogers)，药物研究的新动向 (Current Opinion in Investigational Drugs)，2001, 2(1):104-109, Pharma Press Ltd 及伍利 (Woolley)，M. L；马斯登 (Marsden)，C. A.；福恩 (Fone)，K. C. F. 药靶研究最新进展 (Current Drug Targets)：神经系统及神经病 (CNS & Neurological Disorders) 2004, 3(1), 59-79。

令人感到吃惊的是，目前已发现，式 I 的 1-磺酰基吡唑基胺及 1-磺酰基吡唑基酰胺化合物展现出 5-HT₆ 亲和性并伴随有显著的亚型选择性。有利的是，所述式 I 化合物是用于治疗与 5-HT₆ 受体有关或受其影响的中枢神经系统 (CNS) 病症的有效治疗剂。因此，本发明提供一种式 I 的吡唑基胺及吡唑基酰胺化合物



其中

R_1 是 H、卤素或各自视情况经取代的烷基、环烷基、烷氧基、芳基或杂芳基；

R_2 是各自视情况经取代的芳基或杂芳基或视情况经取代的 8 元至 13 元二环或三环系统，所述环系统在桥头具有 N 原子并视情况含有 1、2 或 3 个选自 N、O 或 S 的额外杂原子；

R_3 是 H、卤素、 NR_9R_{10} 或各自视情况经取代的烷基、烷氧基、烯基、炔基或环烷基；

R_4 是 H 或视情况经取代的烷基；

n 为 0 或 1；

R_5 是 $-(CH_2)_mNR_6R_7$ 或 $-(CH_2)_mQ$ ，限制条件为在 n 是 0 时，则 R_5 必须为 $-(CH_2)_mQ$ 且 m 必须为 1、2 或 3；

m 为 0、1、2 或 3；

Q 是 , 或 ;

R_6 和 R_7 各自独立为 H 或各自视情况经取代的烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基，或者 R_6 和 R_7 可连同其所连接的原子一起形成视情况经取代并视情况含有选自 O、N 或 S 的额外杂原子的 3 元至 7 元环；

R_8 是 H 或各自视情况经取代的烷基、环烷基、芳基或杂芳基；

R_9 是各自视情况经取代的烷基或环烷基；且

R_{10} 为 H 或各自视情况经取代的烷基或环烷基；或
其立体异构体或其医药上可接受的盐。

本发明的优选化合物为那些其中 R_1 是 H 的式 I 化合物。优选化合物的另一群组是那些 R_2 为视情况经取代的苯基或萘基的式 I 化合物。其它优选者为那些其中 n 是 1 的式 I 化合物。

本发明的更优选化合物为那些其中 R_2 为视情况经取代的苯基或萘基且 n 是 1 的式 I 化合物。更优选化合物的另一群组为那些其中 n 是 1 且 Q 是哌啶基的式 I 化合物。更优选化合物的另一群组为那些其中 m 是 2、 n 是 1 且 R_6 和 R_7 各自独立地为 H 或甲基的式 I 化合物。

本发明优选化合物之一是：

N^1 -[1-(1-萘基磺酰基-1-H-吡啶-6-基)] β -丙氨酰胺；

N^3 -甲基-N-[1-(1-萘基磺酰基-1-H-吡啶-6-基)] β -丙氨酸;
 N^3,N^3 -二甲基-N-[1-(1-萘基磺酰基-1-H-吡啶-6-基)] β -丙氨酸;
 N^1 -[1-(1-萘基磺酰基-1-H-吡啶-4-基)] β -丙氨酸;
 N^3 -甲基-N-[1-(1-萘基磺酰基-1-H-吡啶-4-基)] β -丙氨酸;
 N^3,N^3 -二甲基-N-[1-(1-萘基磺酰基-1-H-吡啶-4-基)] β -丙氨酸;
 N^1 -[1-(1-萘基磺酰基-1-H-吡啶-5-基)] β -丙氨酸;
 N^3 -甲基-N-[1-(1-萘基磺酰基-1-H-吡啶-5-基)] β -丙氨酸;
 N^3,N^3 -二甲基-N-[1-(1-萘基磺酰基-1-H-吡啶-5-基)] β -丙氨酸;
 N^1 -[1-(1-萘基磺酰基-1-H-吡啶-7-基)] β -丙氨酸;
 N^3 -甲基-N-[1-(1-萘基磺酰基-1-H-吡啶-7-基)] β -丙氨酸;
 N^3,N^3 -二甲基-N-[1-(1-萘基磺酰基-1-H-吡啶-7-基)] β -丙氨酸;
N-[1-(1-萘基磺酰基-1-H-吡啶-6-基)]哌啶-4-甲酰胺;
N-[1-(1-萘基磺酰基-1-H-吡啶-4-基)]哌啶-4-甲酰胺;
N-[1-(1-萘基磺酰基-1-H-吡啶-5-基)]哌啶-4-甲酰胺;
N-[1-(1-萘基磺酰基-1-H-吡啶-7-基)]哌啶-4-甲酰胺;
 N^3 -乙基-N-[1-(1-萘基磺酰基-1-H-吡啶-6-基)] β -丙氨酸;
 N^3,N^3 -二乙基-N-[1-(1-萘基磺酰基-1-H-吡啶-6-基)] β -丙氨酸;
 N^3 -乙基-N-[1-(1-萘基磺酰基-1-H-吡啶-4-基)] β -丙氨酸;
 N^3,N^3 -二乙基-N-[1-(1-萘基磺酰基-1-H-吡啶-4-基)] β -丙氨酸;
 N^3 -乙基-N-[1-(1-萘基磺酰基-1-H-吡啶-5-基)] β -丙氨酸;
 N^3,N^3 -二乙基-N-[1-(1-萘基磺酰基-1-H-吡啶-5-基)] β -丙氨酸;
 N^3 -乙基-N-[1-(1-萘基磺酰基-1-H-吡啶-7-基)] β -丙氨酸;
 N^3,N^3 -二乙基-N-[1-(1-萘基磺酰基-1-H-吡啶-7-基)] β -丙氨酸;
N-[1-(1-萘基磺酰基-1-H-吡啶-6-基)]-3-哌啶-1-基丙氨酸;
N-[1-(1-萘基磺酰基-1-H-吡啶-4-基)]-3-哌啶-1-基丙氨酸;
N-[1-(1-萘基磺酰基-1-H-吡啶-5-基)]-3-哌啶-1-基丙氨酸;
1-(1-萘基磺酰基)-N-(哌啶-4-基甲基)-1-H-吡啶-6-胺;
1-(1-萘基磺酰基)-N-(哌啶-4-基甲基)-1-H-吡啶-4-胺;
1-(1-萘基磺酰基)-N-(哌啶-4-基甲基)-1-H-吡啶-5-胺;
1-(1-萘基磺酰基)-N-(哌啶-4-基甲基)-1-H-吡啶-7-胺;
其立体异构体;
或其医药上可接受的盐。

一视情况经取代部分可经一个或多个取代基取代。视情况存在的取代基可为一个或更多那些在研制医药化合物或改进所述化合物中通常使用的旨在影响其结构/活性、持久性、吸收性、稳定性或其它有益性质的取代基。所述取代基的具体实例包括卤素原子、硝基、氰基、氰硫基、氰氧基、羟基、烷基、卤代烷基、烷氧基、卤代烷氧基、

氨基、烷基氨基、二烷基氨基、甲酰基、烷氧基羰基、羧基、烷酰基、烷硫基、烷基亚磺酰基、烷基磺酰基、氨基甲酰基、烷基酰胺基、苯基、苯氧基、苄基、苄氧基、杂环基或环烷基，优选为卤素原子或低碳烷基或低碳卤代烷基。除非另有说明，否则通常可存在 1 至 3 个取代基。例如，取代基可包括卤素、CN、OH、苯基、氨基甲酰基、羰基、烷氧基和芳氧基。

本文所用术语“卤代”或“卤素”指氟、氯、溴和碘。

本文所用术语“烷基”在单独使用或作为另一基团的一部分时包括(C₁-C₁₀)直链及(C₃-C₁₂)具支链单价饱和烃部分。烷基的实例是低碳烷基，即，C₁-C₆直链烷基或 C₃-C₆具支链烷基，例如，C₁-C₄直链烷基或 C₃-C₄具支链烷基。饱和烃烷基部分的实例包括（但不限于）化学基团，例如，甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、叔丁基、异丁基、仲丁基；较高碳数同系物，例如，正戊基、正己基、及诸如此类。所定义“烷基”具体包含那些视情况经取代的烷基。适宜烷基取代基包括（但不限于）卤素、CN、OH、苯基、氨基甲酰基、羰基、烷氧基或芳氧基。

本文所用术语“烷氧基”是指基团 R-O-，其中 R 是如本文所定义烷基。

本文所用术语“卤代烷基”指示具有 1 至 2n+1 个相同或不同卤素原子的 C_nH_{2n+1}基团。卤代烷基的实例包括 CF₃、CH₂Cl、C₂H₃BrCl、C₃H₅F₂ 或类似基团。

本文所用术语“烯基”是指含有至少一个双键的(C₂-C₈)直链或(C₃-C₁₀)具支链单价烃部分。所述烯烃基部分可为单或多不饱和的并可以 E 或 Z 构型存在。本发明的化合物意欲包括所有可能的 E 及 Z 构型。单或多不饱和烯烃基部分的实例包括（但不限于）诸如乙烯基、2-丙烯基、异丙烯基、巴豆基、2-异戊烯基、丁二烯基、2-(丁二烯基)、2,4-戊二烯基、3-(1,4-戊二烯基)或类似基团等化学基团。

类似地，本文所用术语“炔基”是指含有至少一个三键的(C₂-C₈)直链或(C₃-C₁₀)具支链单价烃部分。所述烯烃基部分可为单或多不饱和的并可以 E 或 Z 构型存在。本发明的化合物意欲包括所有可能的 E 及 Z 构型。单或多不饱和炔烃基部分的实例包括（但不限于）诸如 2-丙炔基、3-戊炔基或类似基团等化学基团。

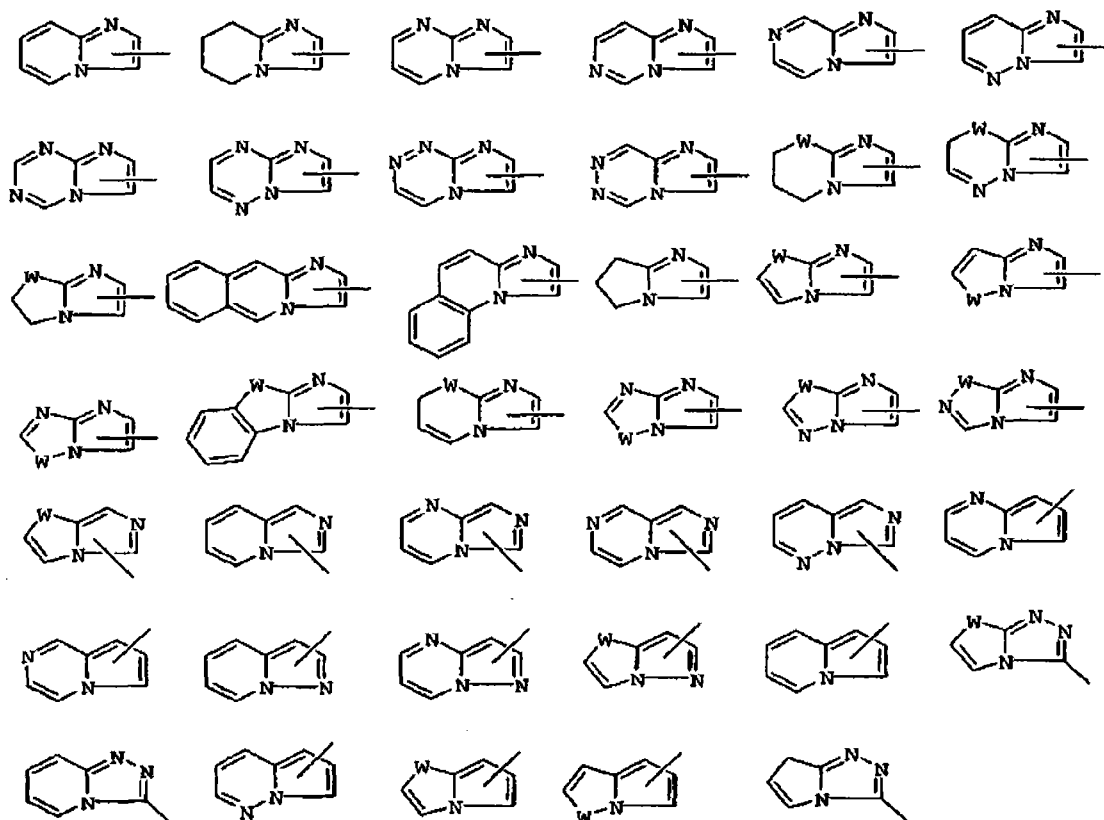
本文所用术语“环烷基”是指具有 3 至 10 个碳原子的单环、双环、三环、稠环、桥联、或螺环单价饱和烃部分。环烷基部分的实例包括（但不限于）诸如环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基、降茛基、金刚烷基、螺[4.5]癸基、或类似基团等化学基团。

本文所用术语“芳基”是指含至多 20 个碳原子的芳香族碳环部分，其可为单个环（单环）或者稠合在一起或共价连接的多环（双环，至多三环）。芳基部分的实例包括（但不限于）苯基、1-萘基、2-萘基、联苯基、蒽基、菲基、芴基、二氢茛基、亚联苯基、二氢茛基、亚二氢茛基（acenaphthylene）及类似基团。苯基是优选芳基。萘基是另一优选芳基。

本文所用术语“杂芳基”指示芳香族杂环系统，其可为单个环（单环）或者稠合在一起或共价连接并具有（例如）5 个至 20 个环成员的多环（双环，至多三环）。优

选地，杂芳基是 5 至 6 元环。所述环可含有 1 个至 4 个选自 N、O 或 S 的杂原子，其中氮原子或硫原子视情况经氧化，或者氮原子视情况经四级铵化。杂芳基部分的实例包括（但不限于）呋喃、噻吩、吡咯、吡唑、咪唑、噁唑、异噁唑、噻唑、异噻唑、噁二唑、三唑、吡啶、嘧啶、吡嗪、哒嗪、苯并咪唑、苯并噁唑、苯并异噁唑、苯并噻唑、苯并呋喃、苯并噻吩、噻蒎、二苯并呋喃、二苯并噻吩、吲哚、吲唑、喹啉、异喹啉、喹唑啉、喹喔啉、嘌呤、或类似杂芳基部分。

涵盖于如本文所指定术语中于桥头具有 N 原子并视情况含有 1、2 或 3 个选自 N、O 或 S 的额外杂原子的 8 至 13 元二环或三环系统的实例是下述环系统，其中 W 是 NR'、O 或 S；且 R' 是 H 或如下文所述的可选取代基：



尽管在展示时没有考虑立体化学，但式 I 化合物包括所述结构的所有立体化学形式；即，每一不对称中心均具有 R 及 S 构型。因此，本发明化合物的单独立体化学同分异构体以及对映异构体和非对映异构体的混合物均属于本发明的范围。本发明化合物可含有一个或多个非对称中心且因此可能会产生光学异构体及非对映异构体。本发明包括所述光学异构体和非对映异构体；以及外消旋及经解析、对映体纯的 R 及 S 立体异构体；以及所述 R 及 S 立体异构体及其医药上可接受的盐的其它混合物。当立体异构体为优选时，在某些实施例中，可提供实质上不含相应的对映异构体的立体异构体。因此，实质上不含相应的对映异构体的对映异构体是指通过分离技术分开或分离的或者制备的不含相应于对映异构体的化合物。本文所用“实质上不含”意指所述化合物是由明显占更大比例的一种立体异构体构成，优选地，小于约 50%，更优选地，小

于约 75%且甚至更优选地, 小于约 90%。

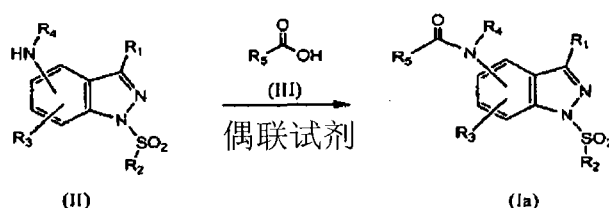
本文所绘示式 I 结构还意欲包括仅在一个或多个同位素富集原子存在方面不同的化合物。举例而言, 具有本发明结构的化合物(氢被氘或氚替代、或碳被 ^{13}C -或 ^{14}C -富集碳替代者除外)均属于本发明范围。

本发明的化合物可利用行业认可的方法转化为盐, 尤其是医药上可接受的盐。举例而言, 与碱形成的适宜盐为金属盐, 例如, 碱金属或碱土金属盐(例如, 钠、钾或镁盐), 或者与氨或有机胺形成的盐, 例如, 吗啉、硫吗啉、哌啶、吡咯烷、单-、二-、三-低碳烷基胺(例如, 乙基-叔丁基-、二乙基-、二异丙基-、三乙基-、三丁基-或二甲基丙胺), 或者单-、二-、或三羟基低碳烷基胺(例如, 单-、二-或三乙醇胺)。此外, 可形成内盐。本文所用术语“医药上可接受的盐”是指当本发明的化合物含有碱性部分时衍生自诸如下列有机及无机酸的盐: 醋酸、丙酸、乳酸、柠檬酸、酒石酸、琥珀酸、富马酸、马来酸、丙二酸、扁桃酸、苹果酸、苯二甲酸、氢氯酸、氢溴酸、磷酸、硝酸、硫酸、甲磺酸、萘磺酸、苯磺酸、甲苯磺酸、樟脑磺酸, 及类似的已知可接受的酸。

本发明化合物包括酯、氨基甲酸盐或其它习用前药形式, 其通常是本发明化合物的功能衍生物, 且其易于在活体内转化为本发明活性部分。相应地, 本发明方法包括用式 I 化合物或用并未明确揭示但当投与时可在活体内转化为式 I 化合物的化合物治疗各种上文所述病症。

有利的是, 本发明还提供一种用于制备其中 n 是 1 且 R_7 和 R_8 不为 H 的式 I 化合物(Ia)的方便且有效的方法, 所述方法包括使式 II 化合物与式 III 氨基酸于偶联试剂存在时、视情况于溶剂存在时反应以获得式 Ia 化合物。所述方法如下面的流程图 I 所示, 其中 R_7 和 R_8 不为 H。

流程图 I



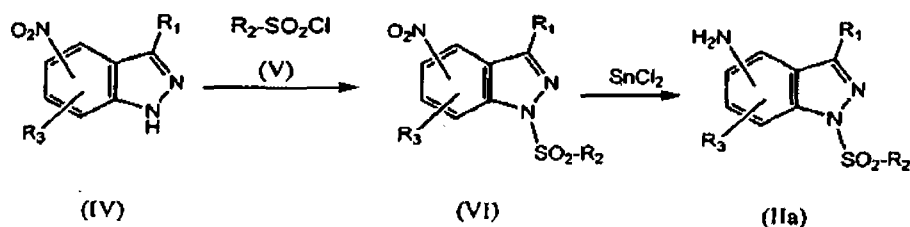
适用于本发明方法的偶联试剂包括诸如 1-(3-二甲基氨基丙基)-3-乙基碳化二亚胺氢氯酸等碳化二亚胺、羰基二咪唑、六氟磷酸苯并三唑-1-基氧基三吡咯烷基磷(PyBOP)或任何已知可用于酰胺键形成的习用偶联试剂, 优选为碳化二亚胺。

适用于本发明方法的溶剂包括诸如乙腈、丙酮、氯仿、二氯甲烷或诸如此类或其混合物等溶剂, 优选为乙腈。

式 II 化合物可使用习用合成方法且(如果需要)使用标准分开或分离技术来制备。举例而言, 其中 R_4 是 H 的式 II 化合物(IIa)可通过下述来制备: 使式 IV 的硝基吡唑与式 V 的芳基磺酰氯于诸如叔丁醇钾等碱存在时反应以形成式 VI 的 1-磺酰基咪唑化合

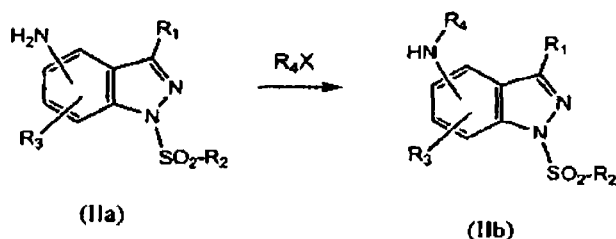
物并使用诸如氯化亚锡等适宜还原剂还原所述式 VI 化合物以获得期望式 IIa 化合物。所述反应如流程图 II 所示。

流程图 II



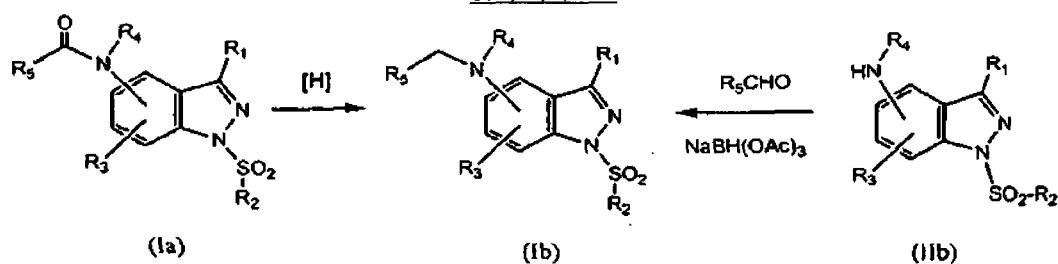
其中 R_4 不为 H 的式 II 化合物(IIb)可通过使式 IIa 胺与诸如烷基卤或芳基卤, R_4X 等烷基化试剂反应以获得期望式 IIb 化合物来制备。所述反应如流程图 III 所示, 其中 X 为 Cl、Br 或 I。

流程图 III



其中 n 是 0 的式 I 化合物(Ib)可通过使用诸如 $LiAlH_4$ 、 BH_3 、 $LiBH_4$ 或诸如此类等适宜还原剂来还原式 Ia 化合物来制备。或者, 式 Ib 化合物可通过对式 IIb 化合物实施还原性胺化反应来制备, 即使所述式 IIb 化合物与醛 R_5CHO 于诸如 $NaBH(COCH_3)_3$ 等还原剂存在时反应。所述反应如流程图 IV 所示。

流程图 IV



有利的是, 本发明式 I 化合物可用于治疗与 5-HT₆ 受体有关或受其影响的 CNS 病症, 所述病症包括运动、情绪、人格、行为、精神、认知力、神经变性, 或类似病症, 例如, 阿尔茨海默氏症、帕金森氏症、注意力缺乏症、焦虑症、癫痫、抑郁症、强迫症、睡眠障碍、神经变性病症 (例如, 头部外伤或中风)、进食病症 (例如, 厌食症或暴食症)、精神分裂症、记忆力丧失、与药物或尼古丁滥用戒断相关的病症, 或类似病症, 或某些胃肠病症, 例如, 刺激性肠综合征。因此, 本发明提供一种用于在有需要的患者中治疗与 5-HT₆ 受体有关或受其影响的中枢神经系统病症的方法, 所述方法包

括向所述患者提供治疗有效量的如上文所述的式 I 化合物。所述化合物可通过口服或非经肠投与方式或以任一已知可向有需要的患者有效投与治疗剂的习用方式提供。

当本文所用术语“提供”与提供本发明所涵盖的化合物或物质有关时，其意指直接投与此化合物或物质，或投与可在体内形成等量的所述化合物或物质的前药、衍生物或类似物。

本发明方法包括：用于治疗精神分裂症的方法；用于治疗与记忆力、认知力及/或学习力缺陷有关的疾病或者诸如阿兹海默氏症或注意力缺陷障碍等认知障碍的方法；用于治疗诸如精神分裂症、唐氏综合征、脆性 X 染色体综合征、孤独症或类似疾病等发育障碍的方法；用于治疗行为失常（例如，焦虑症、抑郁症或强迫症）的方法；用于治疗诸如帕金森病或癫痫等运动障碍的方法；用于治疗诸如中风或头部创伤或药物成瘾（包括尼古丁、酒精成瘾）戒断或其它物质滥用戒断等神经退化性病症或者与 5-HT₆ 受体有关或相关的任何其它 CNS 疾病或病症的方法。

在一个实施例中，本发明提供一种用于治疗儿童及成人注意力缺陷障碍（ADD，亦称为注意力缺陷多动症或 ADHD）的方法。因此，在此实施例中，本发明提供一种用于治疗幼年患者注意力缺陷障碍的方法。

因此，本发明提供一种用于治疗患者（优选为人）的上文所列各病症的方法，所述方法包括对所述患者提供治疗有效量的上文所述式 I 化合物。所述化合物可通过口服或非经肠投与方式或以任一已知可向有需要的患者有效投与治疗剂的习用方式提供。

在治疗具体 CNS 病症中所提供治疗有效量可根据下列因素而有所变化：拟治疗的具体病况、患者体型大小、年龄和反应方式、所述病症的严重程度、会诊医师的判断及类似因素。一般来说，每日经口投与的有效量可以是约 0.01 至 1,000 mg/kg，优选约 0.5 至 500 mg/kg，且非经肠投与的有效量可以是约 0.1 至 100 mg/kg，优选约 0.5 至 50 mg/kg。

在实际应用中，本发明化合物可通过单独地或与一或多种习用医药载剂或赋形剂结合地以固体或液体形式投与所述化合物或其前体来提供。因此，本发明提供一种医药组合物，其包括医药上可接受的载剂及有效量的如本文上文所述的式 I 化合物。

在一个实施例中，本发明涉及包含至少一种式 I 化合物或其医药上可接受的盐及一种或多种医药上可接受的载剂、赋形剂、或稀释剂的组合物。所述组合物包括用于治疗或控制中枢神经系统的疾病状态或病况的医药组合物。在某些实施例中，所述组合物包含一种或多种式 I 化合物的混合物。

在某些实施例中，本发明涉及包含至少一种式 I 化合物或其医药上可接受的盐及一种或多种医药上可接受的载剂、赋形剂、或稀释剂的组合物。所述组合物是根据可接受的医药程序来制备。医药上可接受的载剂是那些在调配中与其它成份相容并于生物上可接受的载剂。

式 I 化合物可以经口或非经肠、单独或与习用医药载剂组合的方式投与。适用的

固体载剂可包括一种或多种也可作为矫味剂、润滑剂、增溶剂、悬浮剂、填充剂、滑动剂、压缩助剂、粘合剂、片剂崩解剂、或封装材料的物质。在散剂中，载剂是与经精细粉碎的活性组份混合的经精细粉碎的固体。在片剂中，活性组份与具有所需压缩性质的载剂以适宜比例混合并压制为期望形状及尺寸。散剂及片剂优选含有至多 99% 的活性成份。适宜固体载剂包括（例如）磷酸钙、硬脂酸镁、滑石粉、糖、乳糖、糊精、淀粉、明胶、纤维素、甲基纤维素、羧甲基纤维素钠、聚乙烯吡咯烷、低熔点蜡和离子交换树脂。

在某些实施例中，式 I 化合物以适用于幼儿投药的崩解片剂调配物形式提供。

液体载剂可用于制备溶液、悬浮液、乳液、糖浆和酏剂。可将活性组份溶解或悬浮于医药上可接受的液体载剂中，例如，水、有机溶剂、两者的混合物、或医药上可接受的油或脂肪。所述液体载剂可含有其它适宜的医药添加剂，例如，增溶剂、乳化剂、缓冲液、防腐剂、甜味剂、矫味剂、悬浮剂、增稠剂、着色剂、黏度调节剂、稳定剂或渗透调节剂。用于口服及非经肠投与的液体载剂的适宜实例包括水（尤其含有上述添加剂（例如，纤维素衍生物）的水，优选为羧甲基纤维素钠溶液）、醇类（包括一元醇及多元醇，例如，二醇类）及其衍生物、及油类（例如，精制椰子油及花生油）。对于非经肠投与而言，所述载剂亦可为油酯，例如，油酸乙酯及肉豆蔻酸异丙酯。对于非经肠投与而言，将无菌液体载剂用于无菌液体形式组合物中。用于压力组合物的液体载剂可为卤代烃或其它医药上可接受的推进剂。

在某些实施例中，提供液体医药组合物，其中所述组合物适用于幼儿投药。在其它实施例中，所述液体组合物是糖浆或悬浮液。

呈无菌溶液或悬浮液的液体医药组合物可经（例如）肌内注射、腹膜腔内注射或皮下注射投与。无菌溶液还可经静脉投与。口服投与的组合物可为液体或固体形式。

所述式 I 化合物可以习用栓剂形式经直肠或经阴道投与。对于通过鼻内或支气管内吸入或吹入投与而言，可将所述式 I 化合物调配成随后可以气溶胶形式使用的水性或部分水性溶液。式 I 化合物还可通过使用经皮贴片经皮投与，所述经皮贴片含有所述活性化合物及载剂，其中所述载剂不与所述活性化合物反应、对皮肤无毒性、并可使药剂经由皮肤全身性地吸收至血流中而递送。所述载剂可采取任意数量的形式，例如，乳霜及软膏、膏糊、凝胶、及闭合装置。所述乳霜及软膏可为水包油或油包水型粘性液体或半固体乳液。由含有所述活性成份且分散于石油或亲水性石油中的吸收性粉末构成的膏糊也可能适用。多种闭合装置可用于释放所述活性组份至血流中，例如，覆盖于含有所述活性组份、含有或不含载剂的容器上或含有所述活性成份的基质上的半透膜。其它闭合装置可于文献中了解。

优选地，所述医药组合物是单位剂型，例如，作为片剂、胶囊、散剂、溶液、悬浮液、乳液、颗粒、或栓剂。在此形式中，所述组合物可细分为含有适宜量活性成份的单位剂量，所述单位剂型可为包装的组合物，例如，包装散剂、小瓶、安瓿瓶、预装填的注射器或含有液体的药囊。所述单位剂型可为（例如）胶囊或片剂本身，或其

可为适宜数量的呈包装形式的任何此等组合物。

提供给患者的式 I 化合物的治疗有效量应视所投与药物、投与目的（例如，预防或治疗）、患者状态、投与方式、或类似因素而有所不同。在治疗应用中，将所述式 I 化合物提供给遭受病症的患者，其量应足以治疗或至少部分治疗所述病况及其并发症的症状。一足以达成此目的量为如上文所述“治疗有效量”。用于治疗特定病例的剂量必须由主治医师主观地确定。涉及的可变项包括特定病况及患者的体型大小、年龄、及反应方式。按照主观药物投与的相同方法在会诊医生指导下实施药物滥用的治疗。通常，起始剂量为约 5 毫克/天，逐步增加日剂量至约 150 毫克/天，以在患者体内提供所期望的剂量浓度。

本发明还提供本文所述式 I 化合物的用途，其用于制造用于治疗与 5-HT₆ 受体有关或受其影响的中枢神经系统病症，所述病症包括运动、情绪、人格、行为、精神、认知力、神经变性，或类似病症，例如，阿尔茨海默氏症、帕金森氏症、注意力缺乏症、焦虑症、癫痫、抑郁症、强迫症、睡眠障碍、神经变性病症（例如，头部外伤或中风）、进食病症（例如，厌食症或暴食症）、精神分裂症、记忆力丧失、与药物或尼古丁滥用戒断相关的病症，或类似病症，或某些胃肠病症，例如，刺激性肠综合征。

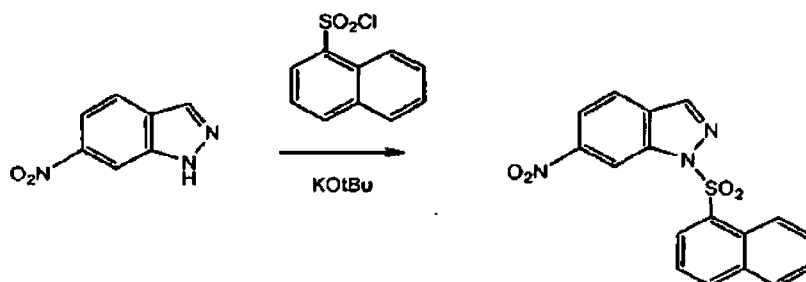
本发明用途包括：本文所述式 I 化合物在制造用于治疗下列疾病的药物中的用途：精神分裂症；与记忆力、认知力及/或学习力缺陷有关的疾病或者诸如阿兹海默氏症或注意力缺陷障碍等认知障碍；诸如精神分裂症、唐氏综合征、脆性 X 染色体综合征、孤独症或类似疾病等发育障碍；行为失常，例如，焦虑症、抑郁症或强迫症；诸如帕金森病或癫痫等运动障碍；诸如中风或头部创伤或药物成瘾（包括尼古丁、酒精成瘾）戒断或其它物质滥用戒断等神经退化性病症或者与 5-HT₆ 受体有关或相关的任何其它 CNS 疾病或病症。

在一个实施例中，本发明提供本文所述式 I 化合物在制造用于治疗儿童和成年人二者的注意力缺乏症（ADD，也称作注意力缺乏过动症或 ADHD）的药物中的用途。在某些实施例中，本发明涉及式 I 化合物的前药。本文所用术语“前药”意指可在活体内通过代谢方式（例如，通过水解）转化成式 I 化合物的化合物。各种形式的前药为业内所知，例如，那些陈述于（例如）班格德（Bundgaard），(编写)，前药设计（Design of Prodrugs），爱思维尔（Elsevier）(1985)；维达（Widder）等人，(编写)，酶学方法（Methods in Enzymology），第 4 卷，学术出版社（Academic Press）(1985)；克罗格德-拉森（Krogsgaard-Larsen）等人(编写). “前药的设计及应用（Design and Application of Prodrugs）”，药物设计和研究的文本（Textbook of Drug Design and Development），第 5 章，113-191 (1991)，班格德（Bundgaard）等人，药物递送评论期刊（Journal of Drug Delivery Reviews），8:1-38(1992)，班格德（Bundgaard），药物科学期刊（J. of Pharmaceutical Sciences），77:285 以及下列等等(1988)；及希古切（Higuchi）和斯特拉（Stella）(编写)作为新颖药递送系统的前药（Prodrugs as Novel Drug Delivery Systems），美国化学会（American Chemical Society）(1975)中的形式。

为使理解更为清楚并更清楚地阐明本发明，下文对其具体实例加以阐述。下列实例仅具有说明性而不应以任何方式将其理解成对本发明范围及基本原理加以限制。术语 HNMR 指示质子核磁共振法术语 MS 指示质谱。术语 THF 指示四氢呋喃。所有层析均使用 SiO_2 作为支柱实施。除非另有说明，否则所有份数均指重量份数。在化学绘图中，Boc 表示叔-丁氧基羰基。

实例 1

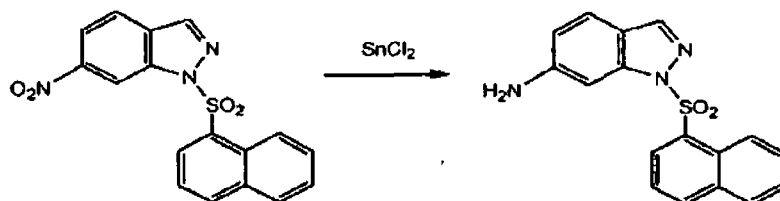
1-(1-萘基磺酰基)-6-硝基-1H-吡唑的制备



相继使用 KOtBu 存于 THF(77.8 ml)中的 1M 溶液及 1-萘磺酰氯(14.69g, 64.8 mmol)存于 THF 中的溶液来处理 6-硝基-1H-吡唑(10.6 g, 64.8 mmol)存于 THF 中的经搅拌溶液。将所得溶液在室温下搅拌 2 h，倾倒入水中并过滤。用水洗涤滤饼，在真空中干燥以提供标题化合物，19.0 g (产率为 83%)，通过 NMR 和质谱分析进行特征分析。

实例 2

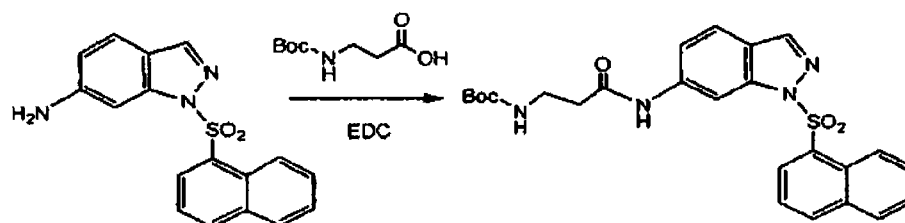
1-(1-萘基磺酰基)-1H-吡唑-6-基胺的制备



将 1-(萘基磺酰基)-6-硝基-1H-吡唑(4.11 g, 11.6 mmol)、 SnCl_2 (13.1 g, 58.2 mmol) 和浓 HCl (1.45 mL)存于乙醇中的混合物在 70°C 下加热过夜，用 2 N NaOH 中和并用 CH_2Cl_2 萃取。合并各提取物并经由硅胶垫过滤。将滤液浓缩至干燥以提供标题化合物，3.14 g (产率为 83%)，通过 NMR 和质谱分析进行特征分析。

实例 3

{2-[1-(1-萘基磺酰基)-1H-吡唑-6-基氨基甲酰基]乙基}-氨基甲酸叔丁基酯的制备

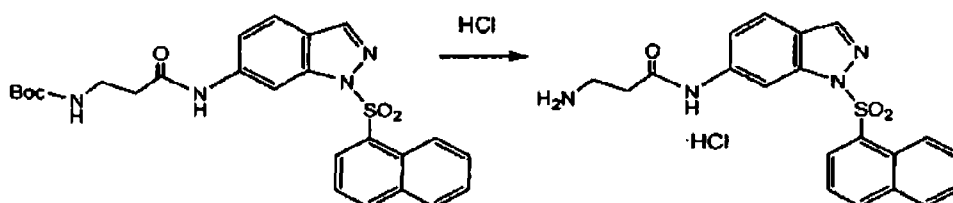


将 1-(萘基磺酰基)-1H-吡唑-6-基胺(0.77 g, 2.38 mmol)、N-Boc- β -丙氨酸(0.586 g,

3.10 mmol)及氢氯酸 1-(3-二甲基氨基丙基)-3-乙基-碳化二亚胺(EDC) (0.594 g, 3.10 mmol)存于 CH_3CN 中的混合物在室温下搅拌过夜并浓缩。通过层析使用存于 CH_2Cl_2 中的 1-15% 甲醇纯化所得残留物以提供标题化合物, 0.81 g (产率为 69%), 通过 NMR 和质谱分析进行特征分析。

实例 4

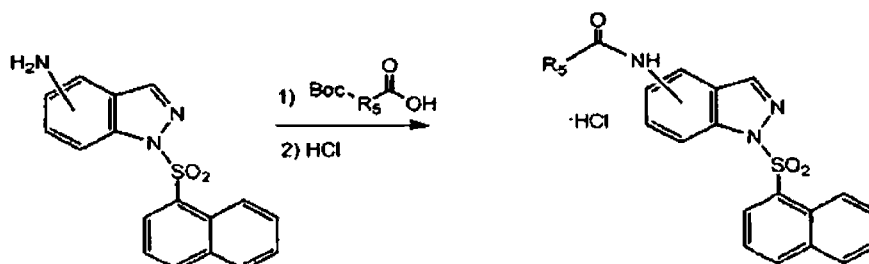
氢氯酸 N^1 -[1-(1-萘基磺酰基)-1H-吡唑-6-基]β-丙氨酸的制备



将{2-[1-(萘基磺酰基)-1H-吡唑-6-基氨基甲酰基]乙基}-氨基甲酸叔丁基酯(0.15 g, 0.304 mmol)存于 4 M HCl (存于二噁烷(8 mL)中)中的混合物在室温下搅拌 1 h, 用醚稀释并过滤。在真空中干燥滤饼以提供黄色固体状标题化合物, 0.101 g (产率为 78%), 通过 NMR 和质谱分析进行特征分析。MS (ES^+) m/e 395 (MH^+)。

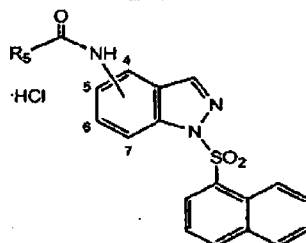
实例 5-12

氢氯酸[1-(1-萘基磺酰基)-1H-吡唑基]甲酰胺化合物的制备



使用与在实例 3 和实例 4 中所述程序基本相同的程序并在步骤 1 中采用期望的 1-(1-萘基磺酰基)吡唑基胺和经 Boc 保护的氨基酸, 获得在表 I 中所示化合物并通过 NMR 和质谱分析进行鉴定。

表 I

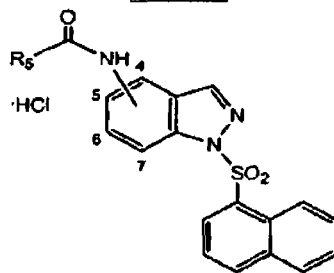


实例
编号

Ex. No.	环*	R5	[M+H] ⁺ m/e
5	4	CH ₂ CH ₂ NH ₂	395
6	5	CH ₂ CH ₂ NH ₂	395
7	6	CH ₂ CH ₂ NHCH ₃	409
8	6	4-哌啶基	435
9	6	3-哌啶基	435

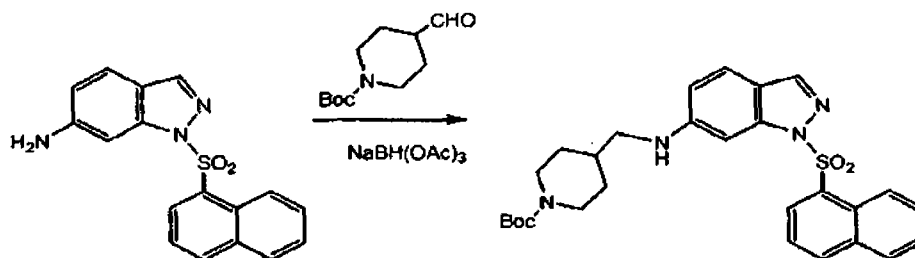
*环位置

表 I. 续



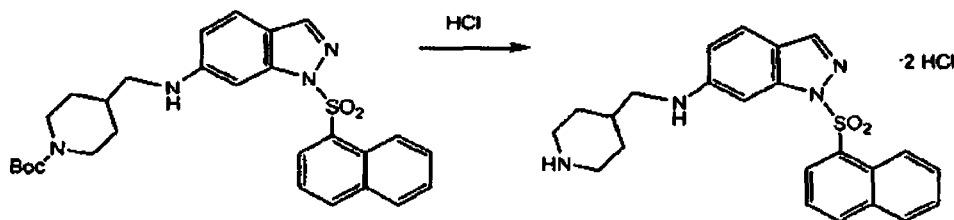
实例编号	环*	R5	[M+H] ⁺ m/e
10	6	CH ₂ CH ₂ N(CH ₃)CH ₃	423
11	6	CH ₂ CH ₂ N(C ₂ H ₅)C ₂ H ₅	451
12	6	1-哌啶基乙基	463

*环位置

实例 13**4-[[1-(萘-1-磺酰基)-1H-吡唑-6-基氨基]-甲基]-哌啶-1-甲酸叔丁基酯的制备**

将 1-(1-萘基磺酰基)-1H-吡唑-6-基胺(300 mg, 0.93 mmol)、N-Boc-4-甲酰基哌啶(297 mg, 1.40 mmol)、三乙酰氧基硼氢化钠(393 mg, 1.86 mmol)及乙酸(111 mg, 1.86 mmol)存于 1,2-二氯乙烷中的混合物在室温下搅拌 12 h 并在真空中浓缩。通过层析纯化所得残留物以提供标题化合物, 187 mg (产率为 39%), 通过 NMR 和质谱分析进行特征分析。

实例 14**二氢氯酸[1-(萘-1-磺酰基)-1H-吡唑-6-基]-哌啶-4-基甲基-胺的制备**



将 4-[[1-(萘-1-磺酰基)-1H-咪唑-6-基氨基]-甲基]-哌啶-1-甲酸叔丁基酯(187 mg, 0.36 mmol)及 4M HCl 存于二噁烷中的混合物在室温下搅拌 2 h, 用二乙醚稀释并过滤。用二乙醚洗涤滤饼并在真空中干燥以提供标题化合物, 82 mg (产率为 54%), 通过 NMR 和质谱分析进行特征分析。MS(ES⁺)m/e 421 (MH⁺)

实例 15

对测试化合物 5-HT₆ 结合亲和性的比较评估

以下列方式评估测试化合物对血清素 5-HT₆ 受体的亲和性。收集表达人类克隆 5-HT₆ 受体的 HeLa 培养细胞并以低速 (1,000× g) 离心 10.0 分钟以去除培养基。将收集的细胞悬浮于一半体积的新鲜生理磷酸盐缓冲盐溶液中并再次以相同速率离心。重复此操作。然后将收集到的细胞于 10 体积 50 mM Tris. HCl (pH 7.4) 和 0.5 mM EDTA 中匀化。将匀浆液以 40,000× g 离心 30.0 分钟并收集沉淀。将所得沉淀再次悬浮于 10 体积 Tris.HCl 缓冲液中并再次以相同速率离心。将最终沉淀悬浮于小体积 Tris.HCl 缓冲液中并于 10 至 25 μl 体积等份中测定组织蛋白含量。根据洛利 (Lowry) 等人在生物化学杂志 (J. Biol. Chem.) 193:265 (1951) 中所述方法用牛血清白蛋白作为蛋白测定的标准物。调整悬浮细胞膜体积以得到组织蛋白浓度为 1.0 mg/ml 的悬浮液。将所制备的膜悬浮液 (10 倍浓缩) 等分成 1.0 ml 体积的小份并在用于后续结合实验之前保存在 -70°C 下。

以总体积 200 μl 在 96 孔微量滴定板格式中实施结合实验。向每个孔中添加下列混合物: 于含有 10.0 mM MgCl₂ 和 0.5 mM EDTA 的 50 mM Tris.HCl 缓冲液 (pH 7.4) 中制备的 80.0 μl 培养缓冲液和 20 μl [³H]-LSD (S.A., 86.0 Ci/mmol, 购自安玛西亚生命科学学院 (Amersham Life Science)), 3.0 nM。 [³H]LSD 对人类血清素 5-HT₆ 受体的离解常数 K_D 是 2.9 nM, 如通过随 [³H]LSD 浓度增加的饱和结合所测定。本反应通过最终添加 100.0 μl 组织悬浮液来开始。在 10.0 μM 美赛西平 (methiothepin) 存在下测量非特异性结合。以 20.0 μl 体积添加测试化合物。

使所述反应于室温下在暗处进行 120 min, 此时在配有帕克菲特梅特 (Packard Filtermate) ® 196 采集器的 96 孔单滤板 (Unifilter) 上过滤出已结合的配体-受体复合体。使附着于过滤片上的已结合复合体风干并在向各浅孔中添加 40.0 μl 微森特 (Microscint) ®-20 闪烁液后, 于配有 6 个光电倍增管检测器的帕克拓普康 (Packard TopCount) ® 中测量放射活性。将单滤板热封并于帕克拓普康 (Packard TopCount) ® 中计数, 其中氚效率为 31.0%。

将对 5-HT₆ 受体的特异性结合定义为: 总结合放射活性减去于 10.0 μM 未标记美

赛西平存在下的结合量。将于不同浓度测试化合物存在下的结合表示为不存在测试化合物时特异性结合的百分比。将结果以 $\log[\% \text{结合}]$ 对 $\log[\text{测试化合物浓度}]$ 作图。用计算机辅助程序普锐斯 (Prism)® 对数据点进行非线性回归分析, 得到测试化合物的 IC_{50} 和 K_i 值, 其中置信界限为 95%。绘制数据点的线性回归线, 由此根据以下公式确定 IC_{50} 值并确定 K_i 值:

$$K_i = IC_{50} / (1 + L/K_D)$$

其中 L 是所用放射性配体的浓度且 K_D 是配体对受体的离解常数, 二者均以 nM 表示。

使用此试验, 测定下列 K_i 值。数据如下表 II 所示。

表 II	
测试化合物 (实例编号)	5-HT ₆ 结合 K_i (nM)
4	0.5
5	7.9
6	49.5
7	1.2
8	2.3
9	3.4
10	1.8
11	2.1
12	15
14	18.4
比较实例	5-HT ₆ 结合 K_i (nM)
氯氮平	6.0
洛沙平	41.4
溴隐亭	23.0
美赛西平	8.3
米安色林	44.2
奥氮平	19.5

如通过表 II 所示数据可见, 本发明化合物展现与 5-HT₆ 受体的大量结合。