



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 102333762 B

(45) 授权公告日 2014. 06. 11

(21) 申请号 200980157411. 9

A61K 31/4402(2006. 01)

(22) 申请日 2009. 12. 22

A61P 25/24(2006. 01)

(30) 优先权数据

61/140, 673 2008. 12. 24 US

(56) 对比文件

WO 0056324 A1, 2000. 09. 28,

EP 0540318 A1, 1993. 05. 05,

WO 9320052 A1, 1993. 10. 14,

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2011. 08. 24

审查员 王茜

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/SE2009/051493 2009. 12. 22

(87) PCT国际申请的公布数据

W02010/074647 EN 2010. 07. 01

(73) 专利权人 阿斯利康(瑞典)有限公司

地址 瑞典南泰利耶

(72) 发明人 M. 巴勒斯特拉 P. 伯恩斯坦

G. E. 厄恩斯特 W. 弗里茨

J. P. 麦克考利 D. 奴吉尔 L. 沈

(74) 专利代理机构 北京市柳沈律师事务所

11105

代理人 陈桢

(51) Int. Cl.

C07D 213/38(2006. 01)

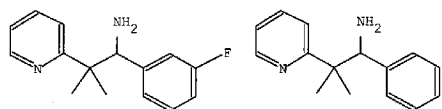
权利要求书1页 说明书22页

(54) 发明名称

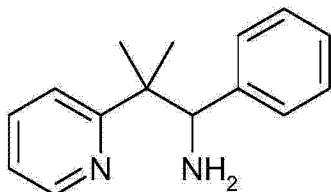
乙胺类化合物及其在治疗抑郁症中的用途

(57) 摘要

本发明涉及乙胺类化合物即 1-(3- 氟苯基)-2- 甲基-2-(吡啶-2-基) 丙-1- 胺和 2- 甲基-1- 苯基-2-(吡啶-2-基) 丙-1- 胺及其对应异构体和盐及它们在治疗抑郁症中的用途。



1. 一种化合物,其为具有以下结构的 2- 甲基 -1- 苯基 -2-(吡啶 -2- 基) 丙 -1- 胺或其可药用盐:



2. 权利要求 1 的可药用盐,其为 2- 甲基 -1- 苯基 -2-(吡啶 -2- 基) 丙 -1- 胺富马酸盐。

3. 权利要求 1 的化合物,其为 (S)-2- 甲基 -1- 苯基 -2-(吡啶 -2- 基) 丙 -1- 胺或其可药用盐。

4. 权利要求 3 的化合物,其中所述可药用盐为由以下酸形成的盐:盐酸、氢溴酸、硫酸、磷酸、枸橼酸、酒石酸、乳酸、戊酸、乙酸、琥珀酸、富马酸、马来酸、甲磺酸和苯磺酸。

5. 权利要求 3 或 4 的化合物,其为 (S)-2- 甲基 -1- 苯基 -2-(吡啶 -2- 基) 丙 -1- 胺富马酸盐。

6. 权利要求 3 或 4 的化合物,其为 2- 甲基 -1- 苯基 -2-(吡啶 -2- 基) 丙 -1- 胺二盐酸盐。

7. 一种药物组合物,其含有 2- 甲基 -1- 苯基 -2-(吡啶 -2- 基) 丙 -1- 胺或其可药用盐和可药用辅料、载体或稀释剂。

8. 权利要求 7 的药物组合物,其含有作为 2- 甲基 -1- 苯基 -2-(吡啶 -2- 基) 丙 -1- 胺富马酸盐的可药用盐和可药用辅料、载体或稀释剂。

9. 一种药物组合物,其含有权利要求 3、4、5 或 6 的化合物和可药用辅料、载体或稀释剂。

乙胺类化合物及其在治疗抑郁症中的用途

技术领域

[0001] 本发明公开了至少一种乙胺类衍生物、含有本发明所述至少一种乙胺类衍生物的至少一种药物组合物和使用至少一种本发明所述乙胺类衍生物治疗抑郁症的方法。所述化合物还可用于治疗其它疾病,包括帕金森病、疼痛状态如神经性疼痛及癫痫和神经创伤。

背景技术

[0002] 抑郁症是一种常见的精神障碍,其发生于各种性别、年龄和背景的人群中且在世界范围内影响约一亿两千一百万人口。抑郁症的症状包括但不限于失去兴趣或快乐、罪恶感或低自我评价、睡眠或食欲紊乱、低活力和注意力不集中或它们的任意组合。这些问题可为慢性或反复的且可对个体控制其日常行为的能力造成实质性损伤。

[0003] 如通过失能存活年数 (Years Lived with a Disability, YLDs) 所测量,抑郁症是失能的主要原因且如 2000 年的失能调整寿命年数 (Disability Adjusted Life Years, DALYs) (即由于过早死亡而损失的可能寿命年数和由于失能而损失的高质寿命年数的总和) 所测量,抑郁症是全球疾病负担的第四主要原因。到 2020 年,抑郁症将达到 DALYs 排名中第二的位置,所述 DALYs 就男性和女性而言针对所有年龄来计算。如今,抑郁症就年龄段为 15-44 岁的男性和女性而言已经是 DALYs 的第二原因。尽管目前明确有多种可用于治疗抑郁症的方法,但相当多的患者未被完全治疗(剩有多种残余症状)或治疗根本没有响应。因此,需要治疗抑郁症的新颖方法。本发明提供化合物、组合物、制备它们的方法及治疗抑郁症的方法。所述化合物还可用于其它障碍,包括疼痛、帕金森病、癫痫和神经创伤。

发明内容

[0004] 本发明提供以下化合物:

[0005] 1-(3-氟苯基)-2-甲基-2-(吡啶-2-基)丙-1-胺或其可药用盐;

[0006] (R)-1-(3-氟苯基)-2-甲基-2-(吡啶-2-基)丙-1-胺或其可药用盐;

[0007] (S)-1-(3-氟苯基)-2-甲基-2-(吡啶-2-基)丙-1-胺或其可药用盐;

[0008] 2-甲基-1-苯基-2-(吡啶-2-基)丙-1-胺或其可药用盐;

[0009] (R)-2-甲基-1-苯基-2-(吡啶-2-基)丙-1-胺或其可药用盐;和

[0010] (S)-2-甲基-1-苯基-2-(吡啶-2-基)丙-1-胺或其可药用盐。

具体实施方式

[0011] 本领域技术人员在阅读以下详细描述后可更容易地理解本发明特征和优点。本发明优点在于防止 4-苴唑 (stilbazole) 的形成。4-苴唑是一种不利的副产物。4-苴唑对人类的作用尚未被完全理解,但不含 4-苴唑的产物应该是优选的。

[0012] 应该理解的是,出于清楚原因而在不同实施方案中描述的本发明一些特征也可组合以形成一个实施方案。相反地,出于简要原因而在一个实施方案中描述的本发明多个特

征也可组合以形成它们的亚组合。

[0013] 除非另有说明,当提及单数形式时,也包括复数形式。例如,“一个”可表示一个或表示一个或多个。

[0014] 本发明出于示例性目的而给出的实施方案意在解释而非限制。

[0015] 除非另有说明,化合价未被满足的任意杂原子被视为具有足以满足所述化合价的氢原子。

[0016] 在本发明中描述的定义优先于在本发明作为参考文献而引入的任意专利、专利申请和 / 或专利申请公开文本中描述的定义。

[0017] 在描述本发明中使用的术语的定义如下所述。除非另有说明,为基团或术语提供的初始定义适用于每次使用的所述基团或术语。在说明书通篇中,本领域技术人员可对基团及其取代基进行选择以提供稳定的部分和化合物。

[0018] 除非另有说明,本发明使用的命名法通常符合 Nomenclature of Organic Chemistry, Sections A, B, C, D, E, F, and H, Pergamon Press, Oxford, 1979 中描述的实例和规则。

[0019] 术语“约”表示其修饰的值的 $\pm 5\%$ 。例如,“约”100 表示 95 至 105。

[0020] 术语“卤素”表示氯、溴、氟和碘。

[0021] 本发明使用的术语“可药用”表示被确定为“可药用”的物质就给药于患者 / 受试者而言是合适的且在生理学上是可接受的。例如,术语“可药用盐”表示合适的且在生理学上可接受的盐。

[0022] 术语“式 I 化合物、其对映异构体、其可药用盐或其混合物”或类似的术语表示式 I 或其对映异构体的游离碱、式 I 或其对映异构体的可药用盐和 / 或至少一种式 I 或其对映异构体的游离碱和至少一种式 I 或其对映异构体的可药用盐的混合物。

[0023] 术语“治疗有效量”表示化合物的以下量,所述量足以调节所治疗的病症或疾病的一种或多种症状。

[0024] 就羟基而言可在体内水解的酰胺形成基团包括烷酰基、苯甲酰基、苯基乙酰基、取代的苯甲酰基、取代的苯基乙酰基、烷氧基羰基(形成烷基碳酸酯)、二烷基氨基甲酰基、N-(二烷基氨基乙基)-N-烷基氨基甲酰基(形成氨基甲酸酯)、二烷基氨基乙酰基和羧基乙酰基。苯甲酰基上的取代基的实例包括吗啉代和哌嗪子基,所述吗啉代和哌嗪子基通过环氮原子经由亚甲基而与苯甲酰基环的 3 位或 4 位连接。

[0025] 本发明提供化合物 1-(3-氟苯基)-2-甲基-2-(吡啶-2-基)丙-1-胺或其可药用盐。

[0026] 本发明提供化合物 (R)-1-(3-氟苯基)-2-甲基-2-(吡啶-2-基)丙-1-胺或其可药用盐。

[0027] 本发明提供化合物 (S)-1-(3-氟苯基)-2-甲基-2-(吡啶-2-基)丙-1-胺或其可药用盐。

[0028] 本发明提供化合物 1-(3-氟苯基)-2-甲基-2-(吡啶-2-基)丙-1-胺富马酸盐。

[0029] 本发明提供化合物 (R)-1-(3-氟苯基)-2-甲基-2-(吡啶-2-基)丙-1-胺富马酸盐。

[0030] 本发明提供化合物 (S)-1-(3-氟苯基)-2-甲基-2-(吡啶-2-基)丙-1-胺富马

酸盐。

[0031] 本发明提供化合物 2- 甲基 -1- 苯基 -2-(吡啶 -2- 基) 丙 -1- 胺或其可药用盐。

[0032] 本发明提供化合物 (R)-2- 甲基 -1- 苯基 -2-(吡啶 -2- 基) 丙 -1- 胺或其可药用盐。

[0033] 本发明提供化合物 (S)-2- 甲基 -1- 苯基 -2-(吡啶 -2- 基) 丙 -1- 胺或其可药用盐。

[0034] 本发明提供化合物 2- 甲基 -1- 苯基 -2-(吡啶 -2- 基) 丙 -1- 胺富马酸盐。

[0035] 本发明提供化合物 (R)-2- 甲基 -1- 苯基 -2-(吡啶 -2- 基) 丙 -1- 胺富马酸盐。

[0036] 本发明提供化合物 (S)-2- 甲基 -1- 苯基 -2-(吡啶 -2- 基) 丙 -1- 胺富马酸盐。

[0037] 本发明提供在人类中治疗抑郁症的方法,所述方法包括向有此需要的人给药治疗有效量的化合物或其可药用盐,其中所述化合物为 1-(3- 氟苯基)-2- 甲基 -2-(吡啶 -2- 基) 丙 -1- 胺。

[0038] 本发明提供在人类中治疗抑郁症的方法,所述方法包括向有此需要的人给药治疗有效量的化合物或其可药用盐,其中所述化合物为 (R)-1-(3- 氟苯基)-2- 甲基 -2-(吡啶 -2- 基) 丙 -1- 胺。

[0039] 本发明提供在人类中治疗抑郁症的方法,所述方法包括向有此需要的人给药治疗有效量的化合物或其可药用盐,其中所述化合物为 (S)-1-(3- 氟苯基)-2- 甲基 -2-(吡啶 -2- 基) 丙 -1- 胺。

[0040] 本发明提供在人类中治疗抑郁症的方法,所述方法包括向有此需要的人给药治疗有效量的化合物或其可药用盐,其中所述化合物为 1-(3- 氟苯基)-2- 甲基 -2-(吡啶 -2- 基) 丙 -1- 胺富马酸盐。

[0041] 本发明提供在人类中治疗抑郁症的方法,所述方法包括向有此需要的人给药治疗有效量的化合物或其可药用盐,其中所述化合物为 (R)-1-(3- 氟苯基)-2- 甲基 -2-(吡啶 -2- 基) 丙 -1- 胺富马酸盐。

[0042] 本发明提供在人类中治疗抑郁症的方法,所述方法包括向有此需要的人给药治疗有效量的化合物或其可药用盐,其中所述化合物为 (S)-1-(3- 氟苯基)-2- 甲基 -2-(吡啶 -2- 基) 丙 -1- 胺富马酸盐。

[0043] 本发明提供在人类中治疗抑郁症的方法,所述方法包括向有此需要的人给药治疗有效量的化合物或其可药用盐,其中所述化合物为 2- 甲基 -1- 苯基 -2-(吡啶 -2- 基) 丙 -1- 胺。

[0044] 本发明提供在人类中治疗抑郁症的方法,所述方法包括向有此需要的人给药治疗有效量的化合物或其可药用盐,其中所述化合物为 (R)-2- 甲基 -1- 苯基 -2-(吡啶 -2- 基) 丙 -1- 胺。

[0045] 本发明提供在人类中治疗抑郁症的方法,所述方法包括向有此需要的人给药治疗有效量的化合物或其可药用盐,其中所述化合物为 (S)-2- 甲基 -1- 苯基 -2-(吡啶 -2- 基) 丙 -1- 胺。

[0046] 本发明提供在人类中治疗抑郁症的方法,所述方法包括向有此需要的人给药治疗有效量的化合物或其可药用盐,其中所述化合物为 2- 甲基 -1- 苯基 -2-(吡啶 -2- 基) 丙 -1- 胺富马酸盐。

[0047] 本发明提供在人类中治疗抑郁症的方法,所述方法包括向有此需要的人给药治疗有效量的化合物或其可药用盐,其中所述化合物为(R)-2-甲基-1-苯基-2-(吡啶-2-基)丙-1-胺富马酸盐。

[0048] 本发明提供在人类中治疗抑郁症的方法,所述方法包括向有此需要的人给药治疗有效量的化合物或其可药用盐,其中所述化合物为(S)-2-甲基-1-苯基-2-(吡啶-2-基)丙-1-胺富马酸盐。

[0049] 本发明提供在人类中治疗重度抑郁性障碍的方法,所述方法包括向有此需要的人给药治疗有效量的化合物或其可药用盐,其中所述化合物为1-(3-氟苯基)-2-甲基-2-(吡啶-2-基)丙-1-胺。

[0050] 本发明提供在人类中治疗重度抑郁性障碍的方法,所述方法包括向有此需要的人给药治疗有效量的化合物或其可药用盐,其中所述化合物为(R)-1-(3-氟苯基)-2-甲基-2-(吡啶-2-基)丙-1-胺。

[0051] 本发明提供在人类中治疗重度抑郁性障碍的方法,所述方法包括向有此需要的人给药治疗有效量的化合物或其可药用盐,其中所述化合物为(S)-1-(3-氟苯基)-2-甲基-2-(吡啶-2-基)丙-1-胺。

[0052] 本发明提供在人类中治疗重度抑郁性障碍的方法,所述方法包括向有此需要的人给药治疗有效量的化合物或其可药用盐,其中所述化合物为1-(3-氟苯基)-2-甲基-2-(吡啶-2-基)丙-1-胺富马酸盐。

[0053] 本发明提供在人类中治疗重度抑郁性障碍的方法,所述方法包括向有此需要的人给药治疗有效量的化合物或其可药用盐,其中所述化合物为(R)-1-(3-氟苯基)-2-甲基-2-(吡啶-2-基)丙-1-胺富马酸盐。

[0054] 本发明提供在人类中治疗重度抑郁性障碍的方法,所述方法包括向有此需要的人给药治疗有效量的化合物或其可药用盐,其中所述化合物为(S)-1-(3-氟苯基)-2-甲基-2-(吡啶-2-基)丙-1-胺富马酸盐。

[0055] 本发明提供在人类中治疗重度抑郁性障碍的方法,所述方法包括向有此需要的人给药治疗有效量的化合物或其可药用盐,其中所述化合物为2-甲基-1-苯基-2-(吡啶-2-基)丙-1-胺。

[0056] 本发明提供在人类中治疗重度抑郁性障碍的方法,所述方法包括向有此需要的人给药治疗有效量的化合物或其可药用盐,其中所述化合物为(R)-2-甲基-1-苯基-2-(吡啶-2-基)丙-1-胺。

[0057] 本发明提供在人类中治疗重度抑郁性障碍的方法,所述方法包括向有此需要的人给药治疗有效量的化合物或其可药用盐,其中所述化合物为(S)-2-甲基-1-苯基-2-(吡啶-2-基)丙-1-胺。

[0058] 本发明提供在人类中治疗重度抑郁性障碍的方法,所述方法包括向有此需要的人给药治疗有效量的化合物或其可药用盐,其中所述化合物为2-甲基-1-苯基-2-(吡啶-2-基)丙-1-胺富马酸盐。

[0059] 本发明提供在人类中治疗重度抑郁性障碍的方法,所述方法包括向有此需要的人给药治疗有效量的化合物或其可药用盐,其中所述化合物为(R)-2-甲基-1-苯基-2-(吡啶-2-基)丙-1-胺富马酸盐。

[0060] 本发明提供在人类中治疗重度抑郁性障碍的方法,所述方法包括向有此需要的人给药治疗有效量的化合物或其可药用盐,其中所述化合物为 (S)-2- 甲基 -1- 苯基 -2-(吡啶 -2- 基) 丙 -1- 胺富马酸盐。

[0061] 本发明提供药物组合物,其含有 1-(3- 氟苯基)-2- 甲基 -2-(吡啶 -2- 基) 丙 -1- 胺或其可药用盐和可药用辅料、载体或稀释剂。

[0062] 本发明提供药物组合物,其含有 (R)-1-(3- 氟苯基)-2- 甲基 -2-(吡啶 -2- 基) 丙 -1- 胺或其可药用盐和可药用辅料、载体或稀释剂。

[0063] 本发明提供药物组合物,其含有 (S)-1-(3- 氟苯基)-2- 甲基 -2-(吡啶 -2- 基) 丙 -1- 胺或其可药用盐和可药用辅料、载体或稀释剂。

[0064] 本发明提供药物组合物,其含有 1-(3- 氟苯基)-2- 甲基 -2-(吡啶 -2- 基) 丙 -1- 胺富马酸盐或其可药用盐和可药用辅料、载体或稀释剂。

[0065] 本发明提供药物组合物,其含有 (R)-1-(3- 氟苯基)-2- 甲基 -2-(吡啶 -2- 基) 丙 -1- 胺富马酸盐或其可药用盐和可药用辅料、载体或稀释剂。

[0066] 本发明提供药物组合物,其含有 (S)-1-(3- 氟苯基)-2- 甲基 -2-(吡啶 -2- 基) 丙 -1- 胺富马酸盐或其可药用盐和可药用辅料、载体或稀释剂。

[0067] 本发明提供药物组合物,其含有 2- 甲基 -1- 苯基 -2-(吡啶 -2- 基) 丙 -1- 胺或其可药用盐和可药用辅料、载体或稀释剂。

[0068] 本发明提供药物组合物,其含有 (R)-2- 甲基 -1- 苯基 -2-(吡啶 -2- 基) 丙 -1- 胺或其可药用盐和可药用辅料、载体或稀释剂。

[0069] 本发明提供药物组合物,其含有 (S)-2- 甲基 -1- 苯基 -2-(吡啶 -2- 基) 丙 -1- 胺或其可药用盐和可药用辅料、载体或稀释剂。

[0070] 本发明提供药物组合物,其含有 2- 甲基 -1- 苯基 -2-(吡啶 -2- 基) 丙 -1- 胺富马酸盐或其可药用盐和可药用辅料、载体或稀释剂。

[0071] 本发明提供药物组合物,其含有 (R)-2- 甲基 -1- 苯基 -2-(吡啶 -2- 基) 丙 -1- 胺富马酸盐或其可药用盐和可药用辅料、载体或稀释剂。

[0072] 本发明提供药物组合物,其含有 (S)-2- 甲基 -1- 苯基 -2-(吡啶 -2- 基) 丙 -1- 胺富马酸盐或其可药用盐和可药用辅料、载体或稀释剂。

[0073] 本发明化合物可按前药的形式来给药,所述前药在人体或动物体内裂解以得到式 I 化合物。前药的实例包括式 I 化合物可在体内水解的酰胺。本领域已知多种形式的前药。所述前药衍生物的实例参见 a) Design of Prodrugs, edited by H. Bundgaard, (Elsevier, 1985) 和 Methods in Enzymology, Vol. 42, p. 309-396, edited by K. Widder, et al. (Academic Press, 1985); b) A Textbook of Drug Design and Development, edited by Krogsgaard-Larsen and H. Bundgaard, Chapter 5 “Design and Application of Prodrugs”, by H. Bundgaard p. 113-191 (1991); c) H. Bundgaard, Advanced Drug Delivery Reviews, 8, 1-38 (1992); d) H. Bundgaard, et al., Journal of Pharmaceutical Sciences, 77, 285 (1988); 和 e) N. Kakeya, et al., Chem Pharm Bull, 32, 692 (1984)。

[0074] 应该理解的是,当本发明化合物含有手性中心时,本发明化合物可按对映异构体或外消旋混合物的形式存在或可被分离为对映异构体或外消旋混合物。本发明包括式 I 化

合物所有可能的对映异构体、外消旋体及其混合物。本发明化合物的光学活性形式可例如如下制备：对外消旋体进行手性色谱分离、由光学活性原料进行合成或进行不对称合成。

[0075] 还应该理解的是，本发明一些化合物可按溶剂化形式如水合形式及非溶剂化形式存在。还应该理解的是，本发明包括式 I 化合物的所有这些溶剂化形式。

[0076] 本发明包括呈盐形式特别是酸加成盐形式的化合物。合适的盐包括所有已知的可药用盐，包括与有机酸和无机酸形成的那些盐。因此，合适的盐包括由以下酸形成的那些盐：盐酸、氢溴酸、硫酸、磷酸、枸橼酸、酒石酸、乳酸、戊酸、乙酸、琥珀酸、富马酸、马来酸、甲磺酸和苯磺酸。尽管不限于任意具体的盐形式，但富马酸盐似乎是特别合适的。

[0077] 本发明还提供在人类或其它动物中治疗抑郁症包括重度抑郁性障碍的方法，所述方法包括给药治疗有效量的本发明所述任意化合物、其异构体、其对映异构体或所述化合物的可药用盐或所述异构体或对映异构体的可药用盐或本发明所述任意化合物、其异构体、其对映异构体或所述化合物的可药用盐或所述异构体或对映异构体的可药用盐的混合物。在一些实施方案中，所述人类或其它动物将需要所述治疗。

[0078] 在另一个方面，本发明提供治疗以下疾病的方法：神经变性障碍如阿尔茨海默病、帕金森病、亨廷顿舞蹈病、中风、脑缺血、大脑性瘫痪、低血糖作用、癫痫、痴呆、AIDS 相关痴呆、橄榄体-脑桥-小脑萎缩、围产期窒息、缺氧症、与物质滥用（如麻醉药或可卡因）相关的神经元损伤、视网膜病变、精神分裂症、心脏停搏或外科手术后的缺血状态、肌萎缩性侧索硬化（ALS）、冠状动脉旁路疾病或纤维肌痛。

[0079] 在另一个方面，本发明提供具有低亲和力的 NMDA 拮抗剂特别是式 I 化合物在制备用于预防或治疗上述障碍特别是用于预防或治疗抑郁症包括重度抑郁性障碍的药物中的用途。

[0080] 本发明还提供上述任意化合物、其对映异构体或所述化合物或对映异构体的可药用盐用于在人类中治疗抑郁症的用途。

[0081] 本发明还提供上述化合物、其对映异构体或所述化合物或对映异构体的可药用盐，它们用于在人类中治疗抑郁症。

[0082] 本发明还提供上述化合物、其对映异构体或所述化合物或对映异构体的可药用盐在制备用于治疗抑郁症的药物中的用途。

[0083] 本发明化合物可通过任意途径来给药，所述途径包括口服、肌内、皮下、局部、鼻内、腹膜内、胸内、静脉内、硬膜外、鞘内、脑室内和注射到关节中。在本发明一个实施方案中，给药途径可为口服、静脉内或肌内。

[0084] 为了由本发明化合物制备药物组合物，惰性可药用载体可为固体或液体。固体形式的制剂包括粉末剂、片剂、可分散的颗粒剂、胶囊剂、扁囊剂和栓剂。

[0085] 固体载体可为一种或多种物质，其还可作为稀释剂、矫味剂、助溶剂、润滑剂、助悬剂、粘合剂或片剂崩解剂；其还可为包囊材料。在粉末剂中，载体为微细分散的固体，其与微细分散的活性成分形成混合物。在片剂中，活性成分与具有必要粘性性质的载体以合适的比例混合且压制成所需要的形状和尺寸。

[0086] 为了制备栓剂组合物，首先使低熔点蜡如脂肪酸甘油酯和可可脂的混合物熔化，然后通过例如搅拌将活性成分分散在其中。然后将熔化的均质混合物倒入所需尺寸的模具中且冷却和固化。

[0087] 合适的载体为碳酸镁、硬脂酸镁、滑石、乳糖、糖、果胶、糊精、淀粉、西黄蓍胶、甲基纤维素、羧甲基纤维素钠、低熔点蜡、可可脂等。

[0088] 片剂、粉末剂、扁囊剂和胶囊剂可用作适于口服给药的固体剂型。

[0089] 液体形式的组合物包括溶液剂、混悬剂和乳剂。作为适于胃肠外给药的液体制剂的实例,可提及活性化合物的无菌水溶液或无菌水-丙二醇溶液。液体组合物还可被配制在聚乙二醇水溶液中的溶液剂。

[0090] 用于口服给药的含水溶液剂可如下制备:将活性成分溶解在水中且根据需要而加入合适的着色剂、矫味剂、稳定剂和增稠剂。用于口服给药的含水混悬剂可如下制备:将微细分散的活性成分与粘性物质如天然/合成胶、树脂、甲基纤维素、羧甲基纤维素钠和药物制剂领域已知的其它助悬剂一起分散在水中。

[0091] 术语“组合物”意在包括活性成分与包囊材料的制剂,所述包囊材料作为载体而提供胶囊,在所述胶囊中活性成分(含有或不含有其它载体)被载体包围,所述载体因此与活性成分接触。类似地,本发明也包括扁囊剂。

[0092] 预防被认为与对以下患者的治疗特别相关,所述患者已患有所述疾病或病症的先前发作或被认为面临所述疾病或病症的风险。面临患上具体疾病或病症风险的患者通常包括具有所述疾病或病症家族史的那些患者或已通过遗传试验或筛选而被确定为特别易于患上所述疾病或病症的那些患者。

[0093] 在一些实施方案中,药物组合物呈单位剂型。在所述剂型中,组合物被分成含有合适量活性成分的单位剂量。单位剂型可为包装的制剂即含有离散量制剂的包装,例如包装的片剂、胶囊剂和在小瓶或安瓿中的粉末剂。单位剂型本身还可为胶囊剂、扁囊剂或片剂,或其可为合适数量的任意这些包装形式。

[0094] 剂量将取决于给药途径、疾病的严重程度、患者的年龄和体重及医生当针对具体的患者来确定最合适的个体给药方案和剂量水平时所通常考虑的其它因素。

[0095] 合适的每日剂量范围为约 0.05mg/kg 至约 5.0mg/kg。单位剂量可按常规的一天一次或一天多次来给药;例如一天 2、3 或 4 次;更通常为一天 1 或 2 次。典型的给药方案可为口服、肌肉或静脉内,其以 3.5 至 350mg 一周进行一次或两次或一天进行一次或两次。

[0096] 含有本发明化合物的药物组合物可按常规被配制用于口服给药的片剂、丸剂、胶囊剂、糖浆剂、粉末剂或颗粒剂;用于胃肠外给药的无菌胃肠外或皮下溶液剂或混悬剂;或用于直肠给药的栓剂;所有这些剂型是本领域公知的。

[0097] 对于临床使用,本发明化合物被配制用于口服给药、直肠给药、胃肠外给药或任意其它给药方式的药物制剂。药物制剂含有至少一种本发明化合物及一种或多种可药用成分。载体可呈固体、半固体或液体稀释剂或胶囊的形式。这些药物制剂是本发明另一个方面。基于给药方式,药物组合物可含有约 0.05%w 至约 99%w(重量百分比)或约 0.05%w 至约 80%w 或约 0.10%w 至约 70%w 或约 0.10%w 至约 50%w 的活性成分,其中所有重量百分比以总组合物计。

[0098] 当将含有至少一种本发明化合物的药物制剂制备成用于口服给药的剂量单位形式时,可将所选择的化合物与固体、粉末状成份或其它合适的成份及崩解剂和润滑剂混合。然后将混合物加工成颗粒或压制成片剂。

[0099] 软明胶胶囊剂可被制备成含有本发明活性化合物混合物的胶囊。硬明胶胶囊剂可

含有活性化合物的颗粒。硬明胶胶囊剂还可含有活性化合物及固体粉末状成分。

[0100] 用于直肠给药的剂量单位可被配制成 (i) 栓剂的形式, 其含有活性物质及中性脂肪基质; (ii) 明胶直肠胶囊剂的形式, 其含有活性物质及适于明胶直肠胶囊剂的媒介物; (iii) 现成微灌肠剂的形式; 或 (iv) 干微灌肠剂的形式, 其在给药前即时复溶在合适的溶剂中。

[0101] 用于口服给药的液体制剂可被配制成糖浆剂或混悬剂的形式如含有活性成分的溶液剂或混悬剂。如果需要, 则所述液体制剂可含有着色剂、矫味剂、糖精和羧甲基纤维素或其它增稠剂。用于口服给药的液体制剂还可被制备成干燥粉末的形式, 其在使用前用合适的溶剂复溶。

[0102] 用于胃肠外给药的溶液剂可被制备成至少一种本发明化合物在可药用溶剂中的溶液。这些溶液剂还可含有稳定成分和 / 或缓冲成分且分配到呈安瓿或小瓶形式的单位剂量中。用于胃肠外给药的溶液剂还可被制备成干燥制剂, 其在使用前即时用合适的溶剂复溶。

[0103] 式 (I) 化合物或其可药用盐、溶剂化物或可在体内水解的酰胺或含有式 (I) 化合物的药物组合物或制剂可与选自以下的其它一种或多种药物活性化合物共同、同时、先后或分开给药:

[0104] (i) 抗抑郁药, 例如阿戈美拉汀 (agomelatine)、阿米替林 (amitriptyline)、阿莫沙平 (amoxapine)、丁氨苯丙酮 (bupropion)、西酞普兰 (citalopram)、氯米帕明 (clomipramine)、地昔帕明 (desipramine)、多塞平 (doxepin)、度洛西汀 (duloxetine)、elzasonan、依他普仑 (escitalopram)、氟伏沙明 (fluvoxamine)、氟西汀 (fluoxetine)、吉哌隆 (gepirone)、丙米嗪 (imipramine)、伊沙匹隆 (ipsapirone)、马普替林 (maprotiline)、去甲替林 (nortriptyline)、萘法唑酮 (nefazodone)、帕罗西汀 (paroxetine)、苯乙肼 (phenelzine)、普罗替林 (protriptyline)、ramelteon、瑞波西汀 (reboxetine)、罗巴佐坦 (robalzotan)、舍曲林 (sertraline)、西布曲明 (sibutramine)、硫代尼索西汀 (thionisoxetine)、反苯环丙胺 (tranylcypromaine)、曲唑酮 (trazodone)、曲米帕明 (trimipramine)、文拉法辛 (venlafaxine) 和这些药物的等价物及药物活性异构体和代谢物;

[0105] (ii) 非典型抗精神病药, 例如喹硫平 (quetiapine)、锂剂和这些药物的等价物及药物活性异构体和代谢物;

[0106] (iii) 抗精神病药, 例如氨磺必利 (amisulpride)、阿立哌唑 (aripiprazole)、阿莫沙平 (asenapine)、benzisoindil、bifeprunox、卡马西平 (carbamazepine)、氯氮平 (clozapine)、氯丙嗪 (chlorpromazine)、debenzapine、双丙戊酸钠 (divalproex)、度洛西汀 (duloxetine)、eszopiclone、氟哌啶醇 (haloperidol)、伊潘立酮 (iloperidone)、拉莫三嗪 (lamotrigine)、洛沙平 (loxapine)、美索达嗪 (mesoridazine)、奥氮平 (olanzapine)、帕潘立酮 (paliperidone)、哌拉平 (perlapine)、奋乃静 (perphenazine)、吩噻嗪 (phenothiazine)、苯基丁基哌啶 (phenylbutylpiperidine)、匹莫齐特 (pimozide)、丙氯拉嗪 (prochlorperazine)、利培酮 (risperidone)、舍吲啉 (sertindole)、舒必利 (sulpiride)、舒普罗酮 (suproclone)、舒立克隆 (suriclone)、硫利达嗪 (thioridazine)、三氟拉嗪 (trifluoperazine)、曲美托嗪 (trimetozine)、丙戊酸盐

(valproate)、丙戊酸 (valproic acid)、佐匹克隆 (zopiclone)、佐替平 (zotepine)、齐拉西酮 (ziprasidone) 和这些药物的等价物及药物活性异构体和代谢物；

[0107] (iv) 抗焦虑药, 例如阿奈螺酮 (alnespirone)、阿扎哌隆类 (azapirone)、苯并二氮杂䓬类 (benzodiazepine)、巴比妥类 (barbiturate) 例如阿地唑仑 (adinazolam)、阿普唑仑 (alprazolam)、半拉西泮 (balezepam)、苯他西泮 (bentazepam)、溴西泮 (bromazepam)、溴替唑仑 (brotizolam)、丁螺环酮 (buspirone)、氯硝西泮 (clonazepam)、氯䓬酸钾 (clorazepate)、氯氮䓬 (chlordiazepoxide)、环丙西泮 (cyprazepam)、地西泮 (diazepam)、苯海拉明 (diphenhydramine)、艾司唑仑 (estazolam)、非诺班 (fenobam)、氟硝西泮 (flunitrazepam)、氟西泮 (flurazepam)、膦西泮 (fosazepam)、劳拉西泮 (lorazepam)、氯甲西泮 (lormetazepam)、甲丙氨酯 (meprobamate)、咪达唑仑 (midazolam)、硝西泮 (nitrazepam)、奥沙西泮 (oxazepam)、普拉西泮 (prazepam)、夸西泮 (quazepam)、瑞氯西泮 (reclazepam)、曲卡唑酯 (tracazolate)、曲匹泮 (trepipam)、替马西泮 (temazepam)、三唑仑 (triazolam)、乌达西泮 (uldazepam)、唑拉西泮 (zolazepam) 和这些药物的等价物及药物活性异构体和代谢物；

[0108] (v) 抗惊厥药, 例如卡马西平、丙戊酸盐、拉莫三嗪、加巴喷丁 (gabapentin) 和这些药物的等价物及药物活性异构体和代谢物；

[0109] (vi) 阿尔茨海默病治疗药物, 例如多奈哌齐 (donepezil)、美金刚 (memantine)、他克林 (tacrine) 和这些药物的等价物及药物活性异构体和代谢物；

[0110] (vii) 帕金森病治疗药物, 例如司来吉兰 (deprenyl)、左旋多巴 (L-dopa)、Requip、Mirapex、MAOB 抑制剂 (例如司来吉兰 (selegine) 和雷沙吉兰 (rasagiline))、comP 抑制剂 (例如 Tasmar)、A-2 抑制剂、多巴胺再摄取抑制剂 (dopamine reuptake inhibitor)、NMDA 拮抗剂 (NMDA antagonist)、烟碱激动剂 (Nicotine agonist)、多巴胺激动剂 (Dopamine agonist)、神经元氧氮化物合酶抑制剂 (inhibitor of neuronal nitric oxide synthase) 和这些药物的等价物及药物活性异构体和代谢物；

[0111] (viii) 偏头痛治疗药物, 例如阿莫曲坦 (almotriptan)、金刚烷胺 (amantadine)、溴隐亭 (bromocriptine)、布他比妥 (butalbital)、卡麦角林 (cabergoline)、氯醛比林 (dichloralphenazone)、依来曲普坦 (eletriptan)、夫罗曲普坦 (frovatriptan)、麦角乙脲 (lisuride)、那拉曲坦 (naratriptan)、培高利特 (pergolide)、普拉克索 (pramipexole)、利扎曲普坦 (rizatriptan)、罗匹尼罗 (ropinirole)、舒马普坦 (sumatriptan)、佐米曲坦 (zolmitriptan)、佐米曲普坦 (zomitriptan) 和这些药物的等价物及药物活性异构体和代谢物；

[0112] (ix) 中风治疗药物, 例如阿昔单抗 (abciximab)、活化酶 (activase)、NXY-059、胞磷胆碱 (citicoline)、克罗奈汀 (crobenetine)、去氨普酶 (desmoteplase)、瑞匹洛坦 (repinotan)、曲索罗地 (traxoprodil) 和这些药物的等价物及药物活性异构体和代谢物；

[0113] (x) 膀胱活动过度尿失禁治疗药物, 例如达非那新 (darafenacin)、黄酮哌酯 (falvoxate)、奥昔布宁 (oxybutynin)、丙哌维林 (propiverine)、罗巴佐坦 (robalzotan)、索非那新 (solifenacin)、托特罗定 (tolterodine) 和这些药物的等价物及药物活性异构体和代谢物；

[0114] (xi) 神经性疼痛治疗药物,例如加巴喷丁、利多卡因 (lidoderm)、吉美前列素 (pregablin) 和这些药物的等价物及药物活性异构体和代谢物;

[0115] (xii) 伤害性疼痛治疗药物,例如塞来考昔 (celecoxib)、艾托考昔 (etoricoxib)、罗美昔布 (lumiracoxib)、罗非考昔 (rofecoxib)、伐地考昔 (valdecoxib)、双氯芬酸 (diclofenac)、洛索洛芬 (loxoprofen)、萘普生 (naproxen)、对乙酰氨基酚 (paracetamol) 和这些药物的等价物及药物活性异构体和代谢物;

[0116] (xiii) 失眠治疗药物,例如阿戈美拉汀、阿洛巴比妥 (allobarbitol)、阿洛米酮 (alonimid)、异戊巴比妥 (amobarbital)、苯佐他明 (benzocetamine)、仲丁巴比妥 (butabarbitol)、卡普脲 (capuride)、水合氯醛 (chloral)、氯哌啶酮 (cloperidone)、氯乙双酯 (clorethate)、环庚吡奎醇 (dexclamol)、乙氯维诺 (ethchlorvynol)、依托咪酯 (etomidate)、格鲁米特 (glutethimide)、哈拉西泮 (halazepam)、羟嗪 (hydroxyzine)、甲氯喹酮 (mecloqualone)、褪黑激素 (melatonin)、甲苯巴比妥 (mephobarbital)、甲喹酮 (methaqualone)、咪达氟 (midaflur)、尼索氨酯 (nisobamate)、戊巴比妥 (pentobarbital)、苯巴比妥 (phenobarbital)、丙泊酚 (propofol)、ramelteon、咯来米特 (roletamide)、三氯福司 (triclofos)、司可巴比妥 (secobarbital)、扎来普隆 (zaleplon)、唑吡坦 (zolpidem) 和这些药物的等价物及药物活性异构体和代谢物;和

[0117] (xiv) 情绪稳定剂,例如卡马西平、双丙戊酸钠、加巴喷丁、拉莫三嗪、锂剂、奥氮平、喹硫平、丙戊酸盐、丙戊酸、维拉帕米 (verapamil) 和这些药物的等价物及药物活性异构体和代谢物;和

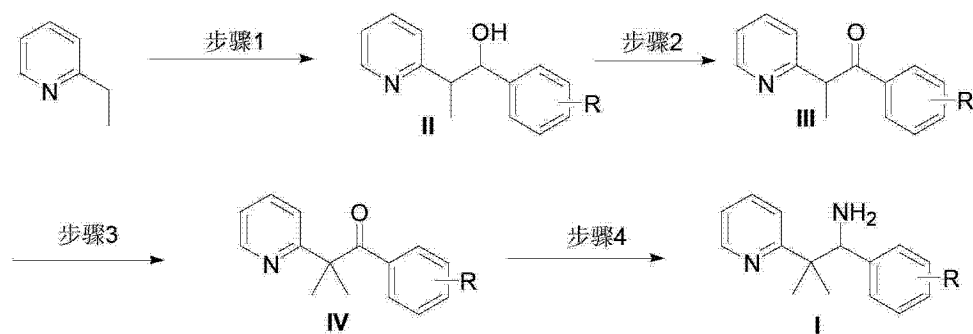
[0118] (xv) 镇痛药,例如扑热息痛 (acetaminophen)、布洛芬 (ibuprofen)、萘普生 (naproxen)、氢可酮 (hydrocodone)、羟考酮 (oxycodone)、双氯芬酸、吡罗昔康 (piroxicam)、依托度酸 (etodolac)、非诺洛芬 (fenoprofen)、酮洛芬 (ketoprofen)、酮咯酸 (ketorolac)、洛索洛芬、甲氯灭酸钠 (meclofenamate)、美洛昔康 (meloxicam)、加巴喷丁、对乙酰氨基酚、吗啡 (morphine)、芬太尼 (fentanyl)、环氧合酶-2 抑制剂、塞来考昔、艾托考昔、罗美昔布、罗非考昔、伐地考昔、可待因 (codeine)、右丙氧芬 (propoxyphene)、曲马多 (tramadol) 和这些药物的等价物及药物活性异构体和代谢物。

[0119] 所述组合产品使用在本申请所述剂量范围内的本发明化合物和在所批准的剂量范围内的其它药物活性化合物。

[0120] 通常,本发明化合物可根据以下方案及本领域技术人员的一般知识和/或根据以下实施例中描述的方法来制备。本领域技术人员可容易地对溶剂、温度、压力和其它反应条件进行选择。原料是市售的或可由本领域技术人员来容易地制备。

[0121] 方案 I

[0122]



[0123] 步骤 1 : 式 II 化合物可如下得到 : 2- 乙基吡啶在合适的溶剂如 THF 中用合适的强碱如丁基锂处理, 然后用芳族醛处理。

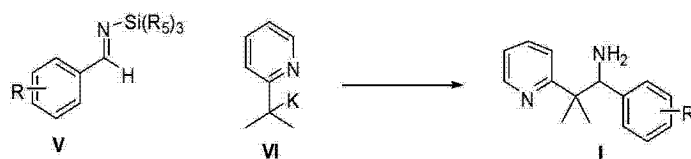
[0124] 步骤 2 : 式 III 化合物可如下得到 : 式 II 化合物在合适的溶剂如 DCM 中用合适的氧化剂如 Swern 氧化剂处理。

[0125] 步骤 3 : 式 IV 化合物可如下得到 : 式 III 化合物在合适的溶剂如 THF 中用合适的强碱如氢化钠处理且用合适的烷化剂如甲基碘处理。

[0126] 步骤 4 : 式 I 化合物可如下得到 : 式 IV 化合物在合适的溶剂如甲醇中用合适的胺源如氨处理且用合适的还原剂如硼氢化钠处理。

[0127] 方案 II

[0128]

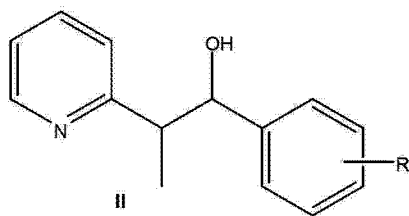


[0129] 式 I 化合物可如下得到 : 式 V 化合物在合适的溶剂如 THF 中用式 VI 化合物处理, 所述式 V 化合物根据 Panunzio, M and Zarantonelo, P. Org. Proc. Res. Dev. (1998) 249-59 来制备, 所述式 VI 化合物根据 Pasquinet et al, Tetrahedron 54 (1998) 8771-8782 来制备。

[0130] 本发明还提供制备上述化合物的方法, 所述方法包括 :

[0131] a) 2- 乙基吡啶在合适的溶剂中用合适的强碱处理, 然后用芳族醛处理, 得到式 II 化合物 :

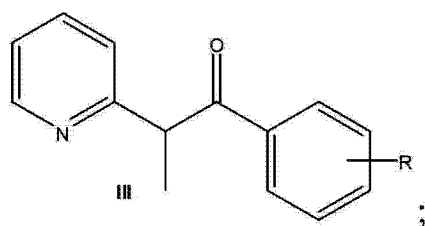
[0132]



[0133] 其中 R 对应于权利要求 1 的化合物中的 Ar₂ 上的任选取代基 ;

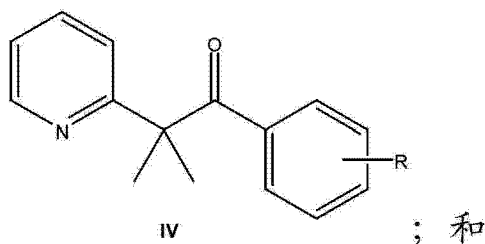
[0134] b) 式 II 化合物在合适的溶剂中用合适的氧化剂处理, 得到式 III 化合物 :

[0135]



[0136] c) 式 III 化合物在合适的溶剂中用合适的强碱处理且用合适的烷化剂处理,得到式 IV 化合物:

[0137]



[0138] d) 式 IV 化合物在合适的溶剂中用合适的胺源处理且用合适的还原剂处理,得到上述化合物。

[0139] 在一些实施方案中,就 a) 而言,所述合适的强碱为丁基锂且所述溶剂为四氢呋喃 (THF)。

[0140] 在一些实施方案中,就 b) 而言,所述氧化剂为 Swern 氧化剂且所述溶剂为 DCM。

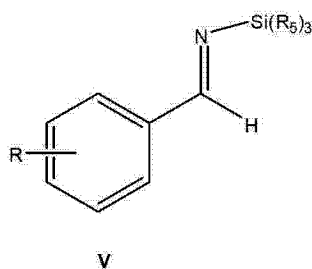
[0141] 在一些实施方案中,就 c) 而言,所述强碱为氢化钠,所述溶剂为四氢呋喃 (THF) 且所述烷化剂为甲基碘。

[0142] 在一些实施方案中,就 d) 而言,所述胺源为氨,所述溶剂为甲醇且所述还原剂为硼氢化钠。

[0143] 本发明还提供制备上述化合物的方法,所述方法包括式 V 化合物在合适的溶剂中用式 VI 化合物处理,得到上述化合物,

[0144] 式 V 化合物为:

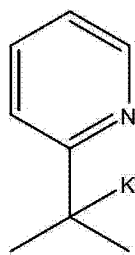
[0145]



[0146] 其中 R 对应于上述化合物中的 Ar_2 上的任选取代基且其中 R_5 为甲基,

[0147] 式 VI 化合物为:

[0148]



VI

[0149] 其中 K 为钾或钾抗衡离子。

[0150] 在一些实施方案中,所述溶剂为四氢呋喃 (THF)。

[0151] 应该理解的是,本发明化合物中的各种环取代基中的一些可通过标准芳族取代反应来引入或可通过在上述过程前或恰在上述过程后对官能团进行常规修饰来形成,如本发明方法方面所包括的那些措施。所述反应和修饰包括例如通过芳族取代反应、对取代基进行还原、对取代基进行烷基化和对取代基进行氧化来引入取代基。用于所述方法的试剂和反应条件是化学领域公知的。芳族取代反应的具体实例包括使用浓硝酸来引入硝基、在 Friedel Crafts 条件下使用例如酰卤和路易斯酸 (如三氯化铝) 来引入酰基;在 Friedel Crafts 条件下使用卤代烷和路易斯酸 (如三氯化铝) 来引入烷基;及引入卤素基团。修饰的具体实例包括通过例如用镍催化剂进行的催化氢化或在加热和盐酸存在下用铁进行的处理将硝基还原成氨基;及将烷基硫基氧化成烷基亚磺酰基或烷基磺酰基。

[0152] 还应该理解的是,在本发明描述的一些反应中,可能需要 / 期望的是,对化合物中的任意敏感基团进行保护。本领域技术人员已知需要或期望进行保护的情况及合适的保护方法。常规保护基可根据标准操作来使用 (例如参见 Green and Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, 3rd ed., John Wiley and Sons, 1999)。因此,如果反应物包括氨基、羧基或羟基等基团,则可能期望的是,在本发明所述一些反应中对基团进行保护。

[0153] 适于氨基或烷基氨基的保护基为例如酰基,如烷基酰基,如乙酰基;烷氧基羰基,如甲氧基羰基、乙氧基羰基或叔丁氧基羰基;芳基甲氧基羰基,如苄基氧基羰基;或芳酰基,如苯甲酰基。针对上述保护基的脱保护条件必然随对保护基的选择而变化。因此,酰基如烷基酰基或烷氧基羰基或芳酰基可例如如下除去:用合适的碱如碱金属氢氧化物如氢氧化锂或氢氧化钠进行水解。可选择地,酰基如叔丁氧基羰基可例如如下除去:用合适的酸如盐酸、硫酸、磷酸或三氟乙酸进行处理且芳基甲氧基羰基如苄基氧基羰基可例如如下除去:用催化剂如钯 / 碳进行氢化或用路易斯酸如三 (三氟乙酸) 硼进行处理。适于伯氨基的其它保护基为例如邻苯二甲酰基,其可如下除去:用烷基胺如二甲基氨基丙基胺或用肼进行处理。

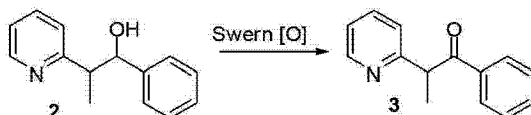
[0154] 适于羟基的保护基为例如酰基,如烷基酰基,如乙酰基;芳酰基,如苯甲酰基;或芳基甲基,如苄基。针对上述保护基的脱保护条件必然随对保护基的选择而变化。因此,酰基如烷基酰基或芳酰基可例如如下除去:用合适的碱如碱金属氢氧化物如氢氧化锂或氢氧化钠进行水解。可选择地,芳基甲基如苄基可例如如下除去:用催化剂如钯 / 碳进行氢化。

[0155] 适于羧基的保护基为例如酯化基团,如甲基或乙基,其可例如如下除去:用碱如氢氧化钠进行水解;或如叔丁基,其可例如如下除去:用酸如有机酸如三氟乙酸进行处理;或如苄基,其可例如如下除去:用催化剂如钯 / 碳进行氢化。

[0156] 保护基可在合成中的任意合适阶段使用化学领域公知的常规技术来除去。

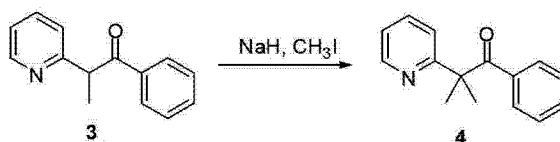
(2.5M, 15.0mL, 36.0mmol) 滴加到 2-乙基吡啶 (4.1mL, 36.0mmol) 在 THF(56mL) 中的溶液中。将所得深红色溶液在 -30°C 至 -20°C 保持 1 小时, 然后冷却至 -60°C 。滴加苯甲醛 (3.7mL, 36.0mmol) 在 THF(10mL) 中的溶液。将反应混合物温热至 0°C 且保持 1 小时, 然后用 NH_4Cl 水溶液淬灭。分离混合物且水相用乙酸乙酯 ($2 \times 50\text{mL}$) 萃取。合并萃取物, 干燥, 浓缩并通过柱色谱来纯化 (己烷 / 乙酸乙酯 10:1 至 1:1), 得到 2 (7.0g, 91%), 其为黄色油状物。该混合物含有两种非对映异构体 (3:1)。主要异构体的 ^1H NMR (300MHz, CDCl_3): δ 1.14 (d, $J=7.2\text{Hz}$, 3H), 2.98 (q, $J=6.9\text{Hz}$, 1H), 4.70-4.75 (m, 1H), 5.13-5.16 (m, 1H), 6.80-7.39 (m, 8H), 8.34 (d, $J=4.8\text{Hz}$, 1H)。

[0170]



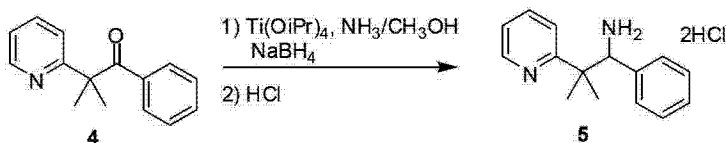
[0171] 1-苯基-2-(吡啶-2-基)丙-1-酮 (3): 将 DMSO (5.5mL, 77.5mmol) 在二氯甲烷 (10mL) 中的溶液滴加到草酰氯 (3.3mL, 39.0mmol) 在二氯甲烷 (100mL) 中的溶液中, 其中内部温度低于 -60°C 。将反应混合物搅拌 15 分钟, 然后缓慢滴加 1-苯基-2-(吡啶-2-基)丙烷-1-醇 (2) (7.0g, 32.8mmol) 在二氯甲烷 (10mL) 中的溶液以保持内部温度低于 -60°C 。30 分钟后, 在 -78°C 缓慢滴加三乙胺 (22.3mL, 0.16mol)。15 分钟后, 将反应混合物温热至 0°C 且保持 30 分钟, 然后用水淬灭。分离混合物且水相用二氯甲烷 ($2 \times 50\text{mL}$) 萃取, 合并萃取物, 用盐水洗涤, 干燥, 浓缩并通过柱色谱来纯化 (己烷 / 乙酸乙酯 10:1 至 4:1), 得到 3 (6.4g, 91%), 其为黄色固体。 ^1H NMR (300MHz, CDCl_3): δ 1.51-1.54 (m, 3H), 4.84-4.92 (m, 1H), 7.03-7.08 (m, 1H), 7.18-7.20 (m, 2H), 7.30-7.35 (m, 1H), 7.40-7.43 (m, 1H), 7.52-7.57 (m, 1H), 7.95-7.98 (m, 2H), 8.47-8.48 (m, 1H)。

[0172]



[0173] 2-甲基-1-苯基-2-(吡啶-2-基)丙-1-酮 (4): 在 0°C 将化合物 3 (3.0g, 14.2mmol) 在 THF (10mL) 中的溶液加到氢化钠 (60%, 0.63g, 15.6mmol) 在 THF (60mL) 中的混悬液中。将反应混合物在相同温度保持 2 小时且在 0°C 加入甲基碘 (0.93mL, 14.9mmol)。将反应混合物温热至室温过夜, 然后用水淬灭。分离混合物且水相用乙酸乙酯 ($2 \times 40\text{mL}$) 萃取。合并萃取物, 用盐水洗涤, 干燥, 浓缩并通过柱色谱来纯化 (己烷 / 乙酸乙酯 50:1 至 4:1), 得到 4 (2.2g, 69%), 其为黄色固体。

[0174]

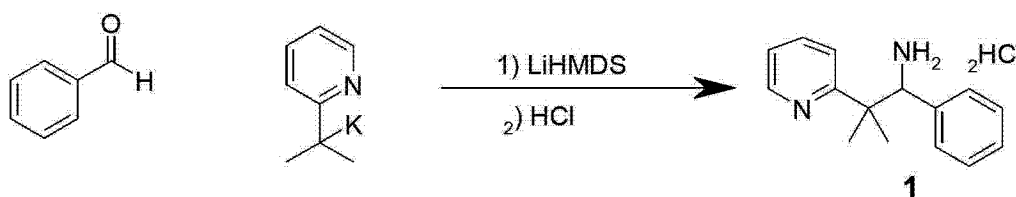


[0175] 2-甲基-1-苯基-2-(吡啶-2-基)丙-1-胺二盐酸盐 (1): 将新蒸馏的 $\text{Ti}(\text{O}-i\text{Pr})_4$ (四异丙醇钛) (11.2mL, 38.0mmol) 加到 4 (4.4g, 19.0mmol) 在氨 / 甲醇

(7M, 30mL) 中的溶液中。将反应混合物在室温搅拌 12 小时, 然后冷却至 0℃。缓慢加入 NaBH_4 (1.4g, 38.0mmol)。然后将反应混合物温热至室温且保持 3 小时, 然后倒入氢氧化铵 (50mL) 中。混合物用乙酸乙酯 (2×50mL) 萃取。合并萃取物, 用盐水洗涤, 干燥, 浓缩并通过柱色谱来纯化 (用三乙胺预处理) (DCM/ 甲醇 20:1), 得到 1 的游离碱 (3.0g), 其为黄色油状物。将该油状物溶解在乙酸异丙酯 (50mL) 中且加入 5-6N HCl 在异丙醇 (4.0mL) 中的溶液。浓缩混合物, 溶解在甲醇中, 浓缩并在乙醚中研磨, 得到 1 (4.0g, 60%), 其为白色固体。M. p. =188℃。 ^1H NMR (300MHz, CD_3OD): δ 1.59 (s, 3H), 1.76 (s, 3H), 5.09 (s, 1H), 7.25-7.28 (m, 2H), 7.38-7.40 (m, 3H), 8.00 (t, J=6.6Hz, 1H), 8.11 (d, J=6.9Hz, 1H), 8.56 (t, J=7.8Hz, 1H), 8.77 (d, J=5.7Hz, 1H)。 ^{13}C NMR (75MHz, CD_3OD): δ 22.2, 22.6, 43.7, 62.4, 126.2, 126.4, 128.1, 128.9, 129.6, 133.3, 142.9, 146.9。MS:m/z 227。

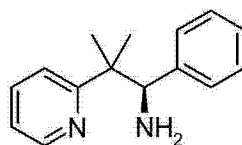
[0176] 实施例 1B: 2-甲基-1-苯基-2-(吡啶-2-基)丙-1-胺 (经由方案 II)

[0177]



[0178] 2-甲基-1-苯基-2-(吡啶-2-基)丙-1-胺二盐酸盐: 在 0℃ 向搅拌的苯甲醛 (3.44mL, 33.92mmol) 在 THF (35mL) 中的溶液中加入二(三甲基甲硅烷基)氨基锂 (37.3mL, 37.32mmol) 的 THF 溶液。将混合物在 0℃ 搅拌 2 小时。在 -20℃ 至 -15℃ 向所得溶液中滴加 (2-(吡啶-2-基)丙-2-基)钾 (6.48g, 40.71mmol), 所述 (2-(吡啶-2-基)丙-2-基)钾如下制备: 向经氮气冲洗的干燥烧瓶中加入 2-甲基丙-2-醇钾 (61.9mL, 61.89mmol) (1.0M 的 THF 溶液) 和二异丙胺 (8.75mL, 61.89mmol)。将混合物冷却至 -20℃ 且缓慢加入 BuLi (丁基锂) (30.9mL, 49.51mmol), 得到黄色溶液。然后将反应混合物冷却至 -50℃, 加入 2-异丙基吡啶 (5g, 41.26mmol) 且将混合物搅拌 30 分钟。然后将混合物在 -20℃ 搅拌 30 分钟且加入饱和 NH_4Cl 。混合物用 EA (乙酸乙酯) (3×) 萃取。合并的 EA 用饱和 NaCl 洗涤, 用 Na_2SO_4 干燥, 过滤, 浓缩并通过 ISCO 柱 (24g) 来纯化 (先后用 0-70%EA/Hex (己烷) 和 5%MeOH/DCM 洗脱), 得到 2-甲基-1-苯基-2-(吡啶-2-基)丙-1-胺 (6.07g, 79%), 其为黄色油状物。将该油状物溶解在乙酸异丙酯 (50mL) 中且加入 5-6N HCl 在异丙醇 (4.0mL) 中的溶液。浓缩混合物, 溶解在甲醇中, 浓缩并在乙醚中研磨, 得到 1 (4.0g, 60%), 其为白色固体。M. p. =188℃。 ^1H NMR (300MHz, CD_3OD): δ 1.59 (s, 3H), 1.76 (s, 3H), 5.09 (s, 1H), 7.25-7.28 (m, 2H), 7.38-7.40 (m, 3H), 8.00 (t, J=6.6Hz, 1H), 8.11 (d, J=6.9Hz, 1H), 8.56 (t, J=7.8Hz, 1H), 8.77 (d, J=5.7Hz, 1H)。 ^{13}C NMR (75MHz, CD_3OD): δ 22.2, 22.6, 43.7, 62.4, 126.2, 126.4, 128.1, 128.9, 129.6, 133.3, 142.9, 146.9。MS:m/z 227。

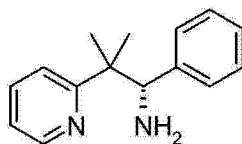
[0179]



[0180] 实施例 2: (S)-2-甲基-1-苯基-2-(吡啶-2-基)丙-1-胺由外消旋的 2-甲

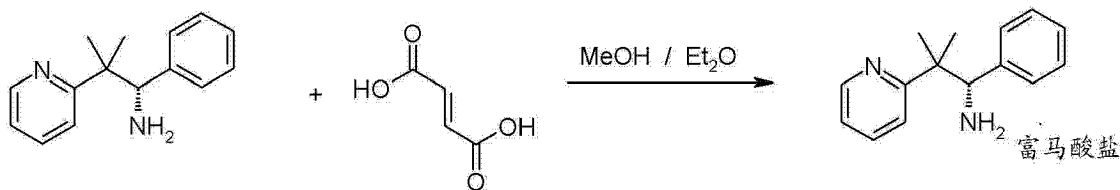
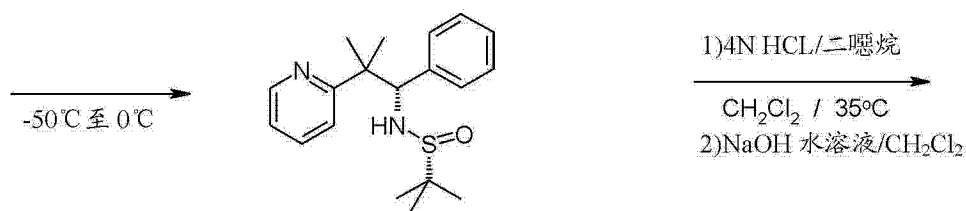
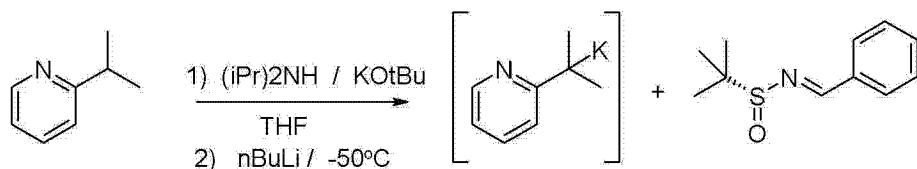
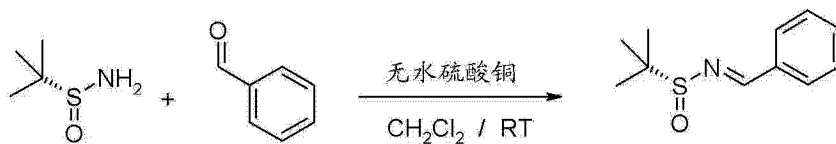
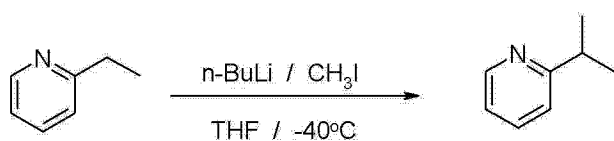
基-1-苯基-2-(吡啶-2-基)丙-1-胺开始使用手性 SFC 色谱来制备。将该油状物溶解在乙酸异丙酯中且加入 5-6N HCl 在异丙醇中的溶液。浓缩混合物且在乙醚中研磨,得到 3, 其为白色固体。M. p. =188°C。¹H NMR(300MHz, CD₃OD): δ 1.59(s, 3H), 1.76(s, 3H), 5.09(s, 1H), 7.25-7.28(m, 2H), 7.38-7.40(m, 3H), 8.00(t, J=6.6Hz, 1H), 8.11(d, J=6.9Hz, 1H), 8.56(t, J=7.8Hz, 1H), 8.77(d, J=5.7Hz, 1H)。MS:m/z227。

[0181]



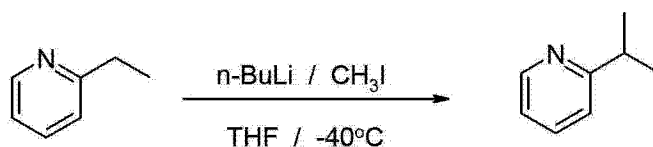
[0182] 以下描述了制备实施例 2 的可选途径。

[0183]



[0184] 制备:2-异丙基吡啶

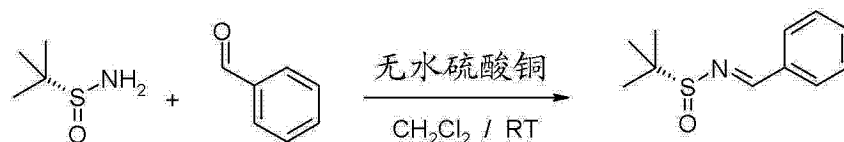
[0185]



[0186] 2-异丙基吡啶通过 P. Rocca, et. al. Tetrahedron Vol. 54, pp. 8771-8782 (1998) 中描述的方法来制备。2-乙基吡啶 (1000g, 9.332mol) 在无水四氢呋喃 (6000mL) 中的溶液通过干冰 / 丙酮浴来冷却至 -35°C 。历时 1.5 小时以固定滴速加入正丁基锂 (3970mL, 2.5M, 9.925mol), 同时保持内部温度为 -20°C 至 -25°C 。在 -20°C 再继续搅拌 1.5 小时, 然后将反应混合物冷却至 -45°C 。历时 1.5 小时以合适滴速加入碘甲烷 (642mL, 1458g, 10.272mol), 同时保持反应温度在 -40°C 和 -45°C 之间。加完后, 将混合物在 -40°C 再搅拌 2 小时, 然后如下淬灭: 历时 30 分钟以固定滴速加入水 (4000mL)。将反应混合物冷却至 0°C 且用历时 15 分钟加入的浓盐酸 (1150mL) 进行处理。将混合物再搅拌 1 小时, 同时温热至 15°C , 然后转移至装有乙醚 (2000mL) 的分液漏斗中且分离各层。水相再用乙醚 ($3 \times 1000\text{mL}$) 洗涤, 然后通过用固体碳酸钾处理来碱化 ($\text{pH}=9$)。含水混合物用乙醚 ($4 \times 1000\text{mL}$) 萃取。合并的萃取物用饱和盐水 (1000mL) 洗涤, 然后干燥 (无水硫酸镁)。过滤, 然后在室温减压除去溶剂, 得到粗产物, 其为橙红色液体 ($\sim 2000\text{mL}$)。在大气压将该粗产物蒸馏通过 3 英寸玻璃 Vigreux 柱 (2 次), 收集所需要的 2-异丙基吡啶 (b. p. $158\text{--}163^\circ\text{C}$), 其为浅黄色液体 (926g, 82% 产率)。 ^1H NMR (300MHz, 氯仿-d): δ ppm 8.53 (d, $J=4.22\text{Hz}$, 1H) 7.59 (td, $J=7.59, 1.69\text{Hz}$, 1H) 7.16 (d, $J=8.01\text{Hz}$, 1H) 7.08 (ddd, $J=7.38, 4.85, 0.84\text{Hz}$, 1H) 2.94-3.25 (m, $J=6.91, 6.91, 6.91, 6.91, 6.91, 6.7\text{--}4\text{Hz}$, 1H) 1.31 (d, $J=6.74\text{Hz}$, 6H)。

[0187] 制备: (R, E)-N-亚苄基-2-甲基丙-2-亚磺酰胺

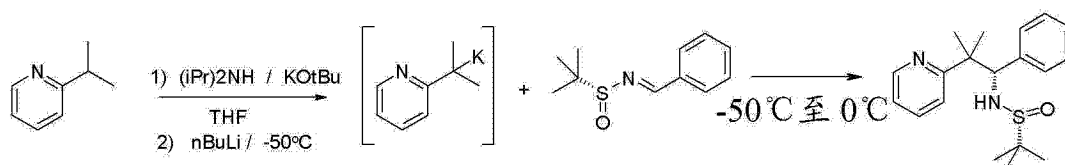
[0188]



[0189] 在室温向 (R)-2-甲基丙-2-亚磺酰胺 (1032g, 8.515mol) 在二氯甲烷 (14000mL) 中的溶液中一次性加入苯甲醛 (1000g, 9.423mol)。历时 10 分钟分份加入固体无水硫酸铜 (II) (2718g, 17.029mol) 且再用二氯甲烷 (1000mL) 洗涤。将反应混合物在室温搅拌 45 小时且通过 HPLC 来检查是否完成。将混合物过滤通过硅藻土垫以除去硫酸铜 (II)。滤饼用二氯甲烷 ($4 \times 1500\text{mL}$) 洗涤且将合并的滤液减压浓缩, 得到浑浊黄色油状物 (1914g, 理论值的 107%)。粗产物通过硅胶色谱来纯化 (用 0-10% 乙酸乙酯 / 二氯甲烷的梯度洗脱), 得到纯化的亚磺酰胺, 其为浅黄色油状物 (1563g, 88% 产率)。 ^1H NMR (300MHz, 氯仿-d) δ ppm 8.60 (s, 1H) 7.85 (dd, $J=7.80, 1.48\text{Hz}$, 2H) 7.40-7.62 (m, 3H) 1.27 (s, 9H)。MS: m/z 210。

[0190] 制备: (R)-2-甲基-N-((S)-2-甲基-1-苯基-2-(吡啶-2-基)丙基)丙-2-亚磺酰胺

[0191]

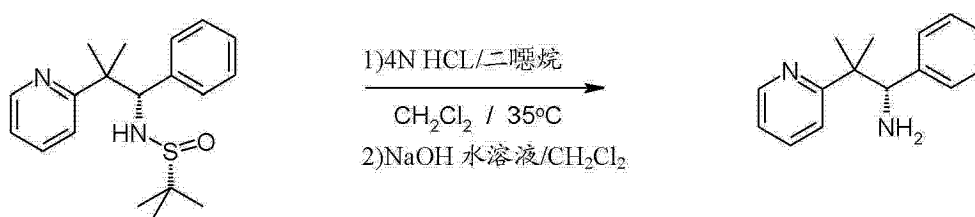


[0192] 向 1.0M 叔丁醇钾在四氢呋喃中的溶液 (3000mL, 3.000mol) 中加入二异丙胺 (425mL, 306.8g, 3.032mol)。所得溶液通过干冰 / 丙酮浴来冷却至 -50°C 。历时 40 分钟滴加正丁基锂溶液 (980mL, 2.5M, 2.450mol), 得到亮橙色溶液。将混合物在 -25°C 再搅拌 20 分钟, 然后冷却回至 -55°C 。然后历时 20 分钟滴加 2-异丙基吡啶 (1) (240.0g, 1.981mol), 同时保持内部温度在 -50°C 和 -55°C 之间, 得到深紫红色溶液。将混合物在 -50°C 再搅拌 2 小时, 然后直接用于后续步骤。

[0193] 历时 3 小时向冷却的 (-50°C) 含有 2-异丙基吡啶阴离子的混合物中滴加 (R,E)-N-亚苄基-2-甲基丙-2-亚磺酰胺 (2) (360.0g, 1.720mol) 在无水四氢呋喃 (3000mL) 中的溶液, 同时保持内部温度在 -50°C 和 -55°C 之间。历时 3 小时将反应混合物逐渐温热至 0°C , 然后如下检查是否完成: 对等分液进行处理且通过 HPLC 来检查。反应如下淬灭: 用历时 20 分钟滴加的饱和碳酸氢钠溶液 (3000mL) 进行处理。再搅拌 30 分钟后, 混合物再用水 (3000mL) 稀释且分成三份 (各自为 $\sim 4500\text{mL}$)。每份用乙酸乙酯 (1000mL) 分配且分离各层。合并的水层再用乙酸乙酯 ($3 \times 1000\text{mL}$) 萃取。合并的有机萃取物用饱和盐水 (1500mL) 洗涤, 然后干燥 (无水硫酸镁)。过滤, 然后减压除去溶剂, 得到粗产物, 其为乳白色固体 (575.8g, 101.3% 粗品产率), 所述固体为非对映异构体的 9:1 混合物。粗品用己烷 / EtOAc (2:1) 的混合物重结晶, 得到纯的所需单一非对映异构体 (371.9g, 65.4% 产率)。 ^1H NMR (300MHz, 氯仿- d): δ ppm 8.62 (dd, $J=4.85, 1.05\text{Hz}$, 1H) 7.52 (td, $J=7.80, 2.11\text{Hz}$, 1H) 7.09–7.19 (m, 4H) 6.99 (d, $J=8.01\text{Hz}$, 1H) 6.85–6.94 (m, 2H) 5.80 (d, $J=8.01\text{Hz}$, 1H) 4.49 (d, $J=8.43\text{Hz}$, 1H) 1.46 (s, 3H) 1.33 (s, 3H) 1.10 (s, 9H)。MS: m/z 331。

[0194] 制备: (S)-2-甲基-1-苯基-2-(吡啶-2-基)丙-1-胺

[0195]

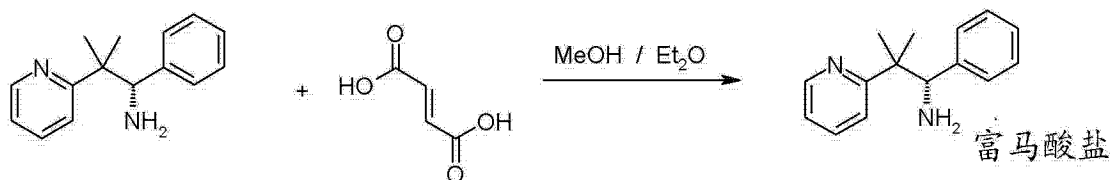


[0196] 在室温历时 1 小时以稳定的液流向 (R)-2-甲基-N-((S)-2-甲基-1-苯基-2-(吡啶-2-基)丙基)丙-2-亚磺酰胺 (1200g, 3.631mol) 在二氯甲烷 (12000mL) 中的溶液中加入 4N 氯化氢 / 二噁烷溶液 (3000mL, 12.00mol)。形成稠厚混悬液, 将其在 32°C 继续搅拌 1.5 小时, 然后加入甲醇 (1000mL) 以改善搅拌。再搅拌 30 分钟后, 所有固体溶解, 得到澄清琥珀色溶液且表明反应完成。减压除去溶剂, 得到胶状琥珀色残余物。将残余物吸收在蒸馏水 (5000mL) 中且所得溶液用乙醚 ($2 \times 1000\text{mL}$) 洗涤以除去中性杂质。酸性溶液用固体氢氧化钠 (400g, 10.00mol) 处理直到强碱性 ($\text{pH}=11$)。所得含水混合物用二氯甲烷 (先后为 $2 \times 1000\text{mL}$ 和 $2 \times 500\text{mL}$) 萃取。对合并的有机萃取物进行干燥 (无水硫酸镁)。过滤, 然后减压除去溶剂, 得到稠厚琥珀色浆液。将该残余物在高真空下进一步

干燥,得到经脱保护的粗胺(880.9g,理论值的107.2%)。¹H NMR(300MHz,氯仿-d): δ ppm 8.64(d, J=3.79Hz, 1H) 7.57(td, J=7.69, 1.90Hz, 1H) 7.05-7.30(m, 7H) 4.48(s, 1H) 1.47(br. s., 2H) 1.36(s, 3H) 1.25(s, 3H)。MS:m/z 227。

[0197] 制备:(S)-2-甲基-1-苯基-2-(吡啶-2-基)丙-1-胺富马酸盐

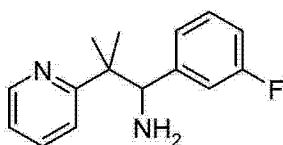
[0198]



[0199] 将(S)-2-甲基-1-苯基-2-(吡啶-2-基)丙-1-胺(821.7g, 3.63mol)溶解在甲醇(5000mL)中,得到橙红色溶液。溶液用Norit脱色碳(50g)处理且在温和回流下搅拌2小时。将热的溶液过滤通过硅藻土垫,得到浅黄色滤液。碳滤饼再用热的甲醇(2×1000mL)洗涤且将洗涤液与初始滤液合并。(4)的脱色溶液用历时5分钟以干燥固体形式加入的富马酸(421.4g, 3.63mol)处理。将溶液在室温搅拌30分钟,然后减压浓缩以除去大部分甲醇(除去6000mL)。所得稠厚琥珀色浆液在剧烈搅拌下用乙醚(7000mL)逐渐稀释直到发生结晶。剧烈搅拌混合物直到形成非常好的晶体。然后混合物在剧烈搅拌下再用乙醚(2000mL且总体积为9000mL)稀释以完成结晶。晶体通过抽滤来收集且抽至不含液体。将晶体重新混悬在乙醚/甲醇的9:1混合物(2000mL)中且剧烈搅拌数分钟,然后再次过滤且抽干。将上述操作重复一次。在真空烘箱中将通过上述处理而得到的白色晶体在60℃干燥至恒重,得到(S)-2-甲基-1-苯基-2-(吡啶-2-基)丙-1-胺富马酸盐(1179.3g, 95%产率)。¹H NMR(300MHz, DMSO-d₆): δ ppm 9.19(br. s., 3H) 8.62(d, J=3.37Hz, 1H) 7.71(td, J=7.80, 1.69Hz, 1H) 7.17-7.39(m, 5H) 6.94-7.17(m, 2H) 6.51(s, 2H) 4.64(s, 1H) 1.35(s, 3H) 1.26(s, 3H)。¹³C NMR(75MHz, DMSO-d₆): δ ppm 23.7, 25.7, 43.8, 62.7, 121.3, 122.3, 128.0, 128.1, 128.6, 135.5, 137.4, 137.8, 148.7, 164.9, 168.3。MS:m/z 227。

[0200] 实施例3:(R)-2-甲基-1-苯基-2-(吡啶-2-基)丙-1-胺由外消旋的2-甲基-1-苯基-2-(吡啶-2-基)丙-1-胺开始使用手性SFC色谱来制备。将该油状物溶解在乙酸异丙酯中且加入5-6N HCl在异丙醇中的溶液。浓缩混合物且在乙醚中研磨,得到4,其为白色固体。M.p.=188℃。¹H NMR(300MHz, CD₃OD): δ 1.59(s, 3H), 1.76(s, 3H), 5.09(s, 1H), 7.25-7.28(m, 2H), 7.38-7.40(m, 3H), 8.00(t, J=6.6Hz, 1H), 8.11(d, J=6.9Hz, 1H), 8.56(t, J=7.8Hz, 1H), 8.77(d, J=5.7Hz, 1H)。MS:m/z 227。

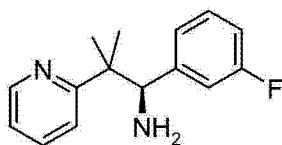
[0201]



[0202] 实施例4:1-(3-氟苯基)-2-甲基-2-(吡啶-2-基)丙-1-胺根据方法2使用3-氟苯甲醛代替苯甲醛来制备。将游离碱溶解在EtOAc中且加入富马酸(1.0当量)在MeOH中的溶液。真空除去溶剂,残余物用Et₂O(乙醚)/己烷(1:1)研磨,过滤收集并风干。¹H NMR(300MHz, DMSO-d₆): δ 1.19(s, 3H), 1.31(s, 3H), 4.48(s, 1H), 6.55(s, 2H), 6.85-6.95(m, 2H), 7.01(t, J=8.9Hz, 1H), 7.18-7.34(m, 3H), 7.64-7.77(m, 1H), 8.59(d, J=3.8Hz, 1H)。

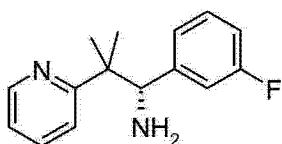
MS:m/z245。

[0203]



[0204] 实施例 5 : (R)-1-(3-氟苯基)-2-甲基-2-(吡啶-2-基)丙-1-胺由外消旋的 1-(3-氟苯基)-2-甲基-2-(吡啶-2-基)丙-1-胺开始使用手性 SFC 色谱来制备。将游离碱溶解在 EtOAc 中且加入富马酸 (1.0 当量) 在 MeOH 中的溶液。真空除去溶剂, 残余物用 Et₂O/己烷 (1:1) 研磨, 过滤收集并风干。¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) δ 1.19 (s, 3H), 1.31 (s, 3H), 4.48 (s, 1H), 6.55 (s, 2H), 6.85-6.95 (m, 2H), 7.01 (t, J=8.9Hz, 1H), 7.18-7.34 (m, 3H), 7.64-7.77 (m, 1H), 8.59 (d, J=3.8Hz, 1H)。MS:m/z245。

[0205]



[0206] 实施例 6 : (S)-1-(3-氟苯基)-2-甲基-2-(吡啶-2-基)丙-1-胺由外消旋的 1-(3-氟苯基)-2-甲基-2-(吡啶-2-基)丙-1-胺开始使用手性 SFC 色谱来制备。将游离碱溶解在 EtOAc 中且加入富马酸 (1.0 当量) 在 MeOH 中的溶液。真空除去溶剂, 残余物用 Et₂O/己烷 (1:1) 研磨, 过滤收集并风干。¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) δ 1.19 (s, 3H), 1.31 (s, 3H), 4.48 (s, 1H), 6.55 (s, 2H), 6.85-6.95 (m, 2H), 7.01 (t, J=8.9Hz, 1H), 7.18-7.34 (m, 3H), 7.64-7.77 (m, 1H), 8.59 (d, J=3.8Hz, 1H)。MS:m/z245。

[0207] 生物学评价

[0208] NMDA 受体拮抗剂活性可在体外如下测量: 对化合物抑制以下结合的能力进行测定, 所述结合为受体拮抗剂 10,11-二氢-5-甲基-5H-二苯并[a,d]环庚烯-5,10-亚胺 (MK801) 与受体的结合。所述方法参见 Foster and Wong, Br. J. Pharmacol. 91, 403-409 (1987)。

[0209] 表 1 给出了实施例 1-6 的 IC₅₀ 值。

[0210] 表 1

[0211]

实施例编号	MK801 结合 IC ₅₀ (μM)
实施例 1	12
实施例 2	6.4
实施例 3	35
实施例 4	3.3

实施例 5	5.5
实施例 6	25