



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 103649019 B

(45) 授权公告日 2015. 09. 16

(21) 申请号 201280029731. 8

(22) 申请日 2012. 06. 19

(30) 优先权数据

61/498651 2011. 06. 20 US

61/537103 2011. 09. 21 US

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2013. 12. 17

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/IB2012/001386 2012. 06. 19

(87) PCT国际申请的公布数据

W02012/176066 EN 2012. 12. 27

(73) 专利权人 H. 隆德贝克有限公司

地址 丹麦瓦尔拜

(72) 发明人 M. 乔根森 P.H. 安德森 K.G. 詹森

M.G. 赫维内加尔德 L. 巴多洛

M.F. 贾科布森

(74) 专利代理机构 隆天知识产权代理有限公司

72003

代理人 吴小瑛 张福根

(51) Int. Cl.

C07B 59/00(2006. 01)

C07D 241/04(2006. 01)

A61K 31/495(2006. 01)

A61P 25/00(2006. 01)

(56) 对比文件

CN 101935305 A, 2011. 01. 05, 权利要求 1-35.

WO 93/22293 A1, 1993. 11. 11, 权利要求 .

审查员 李冰

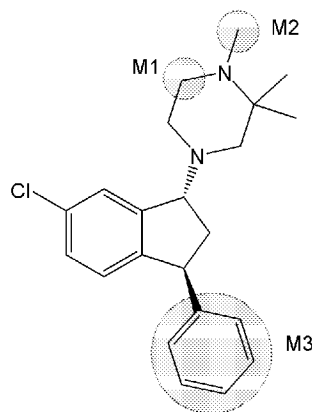
权利要求书6页 说明书47页 附图12页

(54) 发明名称

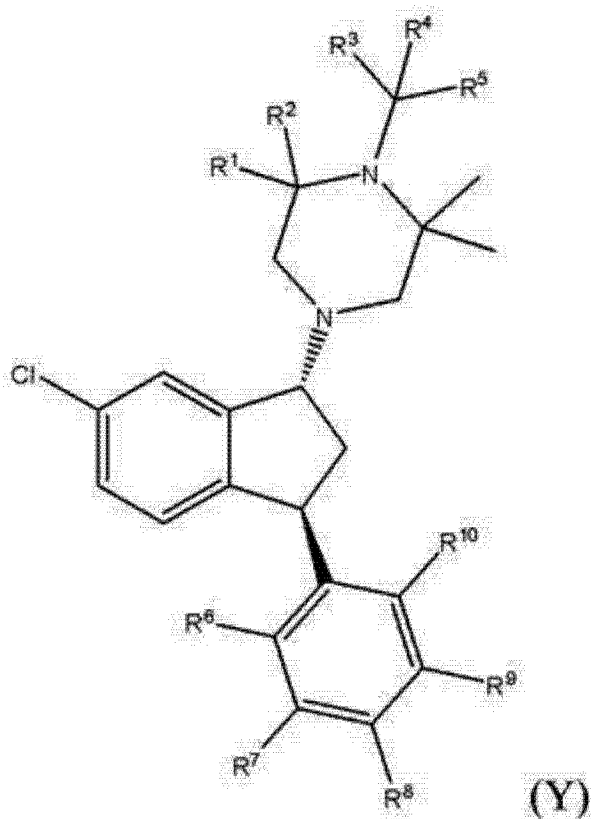
用于治疗精神分裂症的氙化的 1- 哌嗪子基 -3- 苯基 - 茛满

(57) 摘要

本发明涉及对中枢神经系统多巴胺受体 D1 和 D2 以及 5HT2 受体具有活性的氙化的 1- 哌嗪子基 -3- 苯基 - 茛满及其盐、包括这样的化合物作为活性成分的药物、这样的化合物在治疗中枢神经系统疾病中的用途、和包括施用这样的化合物的治疗方法。



1. 式 Y 的化合物：

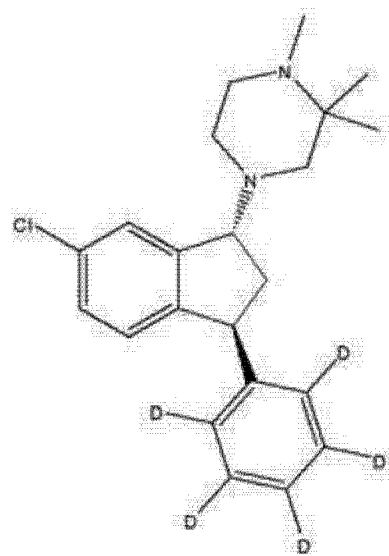


其中，

R^1 - R^{10} 独立地为氢或氘，其中 R^1 - R^{10} 至少一个包括至少 50%的氘，或其药学上可接受的酸加成盐。

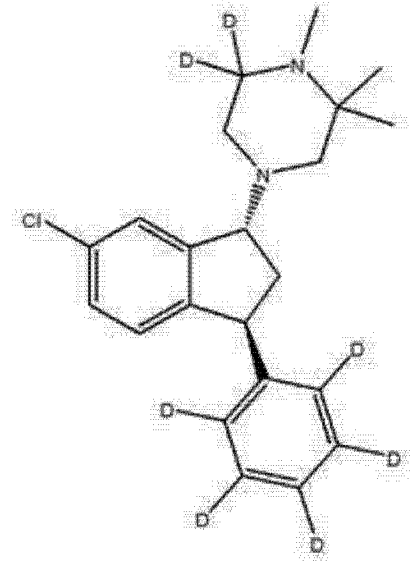
2. 权利要求 1 的化合物，其中 R^6 - R^{10} 各自是氘。
3. 权利要求 1 的化合物，其中 R^3 - R^5 各自是氢。
4. 权利要求 2 的化合物，其中 R^3 - R^5 各自是氢。
5. 权利要求 1 的化合物，其中 R^3 - R^5 各自是氘。
6. 权利要求 2 的化合物，其中 R^3 - R^5 各自是氘。

7. 权利要求 3 的化合物，其中所述化合物是



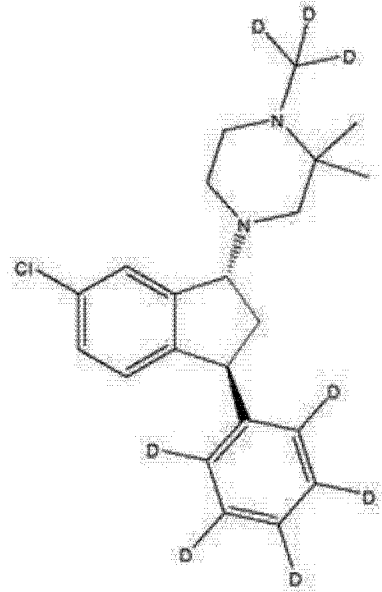
(1R, 3S)-(II)。

8. 权利要求 3 的化合物, 其中所述化合物是



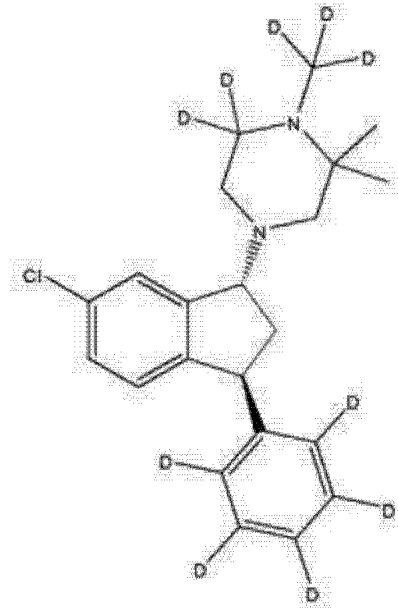
(1R, 3S)-(VII)。

9. 权利要求 5 的化合物, 其中所述化合物是



(1R, 3S)-(IV)。

10. 权利要求 5 的化合物, 其中所述化合物是



(1R, 3S)-(VI)。

11. 权利要求 1 的化合物, 其中 R^1 和 R^2 各自是氘。

12. 权利要求 2 的化合物, 其中 R^1 和 R^2 各自是氘。

13. 权利要求 11 的化合物, 其中 R^3 - R^5 各自是氘。

14. 权利要求 12 的化合物, 其中 R^3 - R^5 各自是氘。

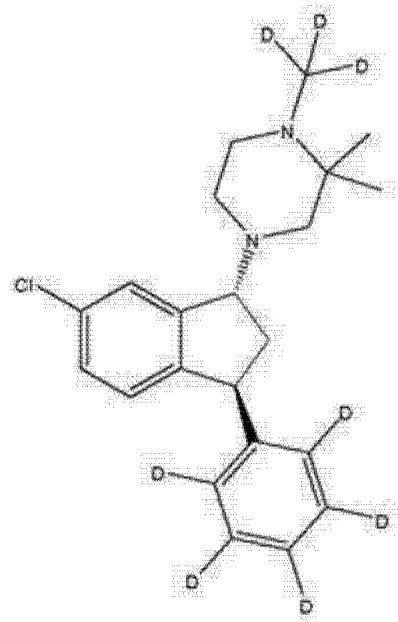
15. 权利要求 11 的化合物, 其中 R^3 - R^5 各自是氢。

16. 权利要求 12 的化合物, 其中 R^3 - R^5 各自是氢。

17. 权利要求 1-16 任一的化合物, 其中至少 85% 的化合物在指定为氘的各位置具有氘原子, 且未指定为氘的任何原子是以其天然同位素丰度存在的。

18. 权利要求 1-16 任一的化合物, 其中至少 90% 的化合物在指定为氘的各位置具有氘原子, 且未指定为氘的任何原子是以其天然同位素丰度存在的。

19. 权利要求 1 的化合物, 其中所述化合物是



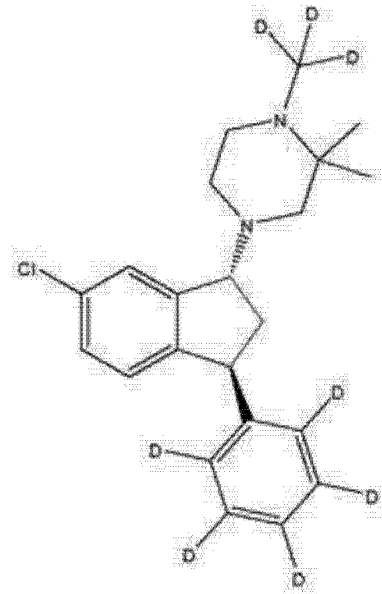
(1R, 3S)-(IV) 的酒石酸氢盐。

20. 权利要求 19 的化合物,其中所述化合物以具有如图 18 所示的 XRPD 衍射图型的多晶型存在。

21. 权利要求 19 的化合物,其中至少 85%的化合物在指定为氘的各位置具有氘原子,且未指定为氘的任何原子是以其天然同位素丰度存在的。

22. 药物组合物,其包括权利要求 1 至 21 任一的化合物和一种或多种药学上可接受的载体、稀释剂或赋形剂。

23. 权利要求 22 的药物组合物,其中所述化合物是



(1R, 3S)-(IV) 的酒石酸氢盐。

24. 权利要求 22 或 23 的组合物,其中所述载体包括在水中的羟丙基-β-环糊精,且其中至少 85%的化合物在指定为氘的各位置具有氘原子,而未指定为氘的任何原子是以其天然同位素丰度存在的。

25. 权利要求 1-21 任一的化合物、或权利要求 22-24 任一的组合物在制备药物中的用途,其中所述药物用于治疗精神病性障碍或呈现精神病性症状的疾病。

26. 权利要求 1-21 任一的化合物、或权利要求 22-24 任一的组合物在制备药物中的用途,其中所述药物用于治疗精神病、涉及精神病症状的其它疾病。

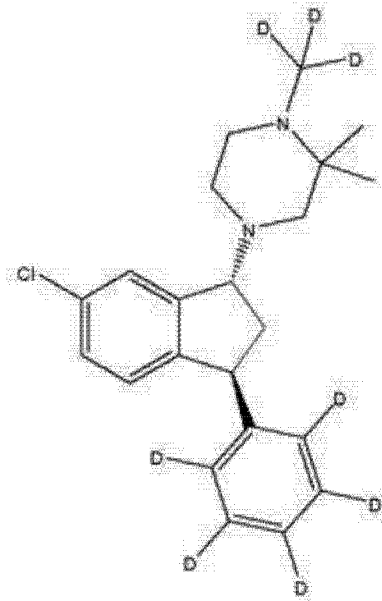
27. 根据权利要求 26 的用途,其中精神病或涉及精神病症状的其它疾病是精神分裂症、精神分裂症样精神障碍、分裂情感性障碍、妄想性障碍、短时精神障碍、分享性精神障碍或双相情感障碍。

28. 根据权利要求 25-27 任一的用途,其进一步包括选自舍吲啶、奥氮平、利培酮、喹硫平、阿立哌唑、氟哌啶醇、氯氮平、齐拉西酮和奥沙奈坦中的化合物。

29. 根据权利要求 25-27 任一的用途,其中所述精神病或涉及精神病症状的其它疾病是精神分裂症。

30. 根据权利要求 25-27 任一的用途,其中所述精神病或涉及精神病症状的其它疾病

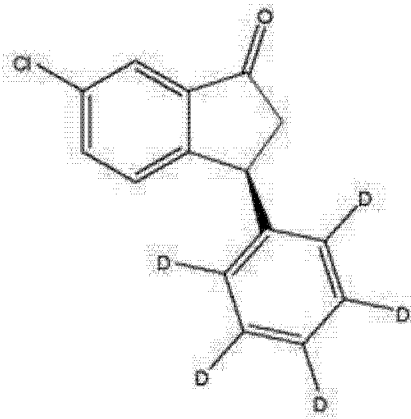
是精神分裂症, 其中药物组合物包括有效量的



(1R, 3S)-(IV)

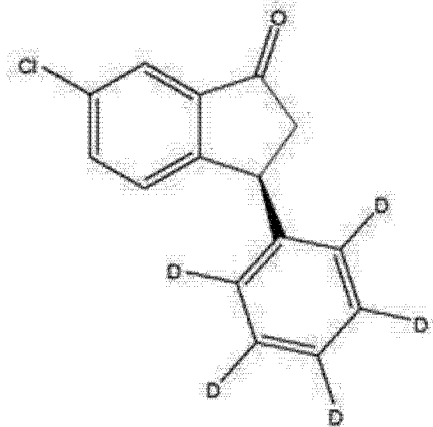
酒石酸氢盐和在水中的羟丙基-β-环糊精, 且其中至少 85% 的 (IV) 在指定为氘的各位置具有氘原子, 而未指定为氘的任何原子是以其天然同位素丰度存在的。

31. 式



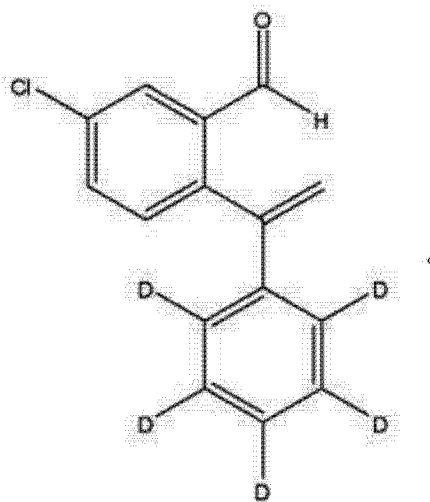
(S)-(XV) 的化合物。

32. 化合物



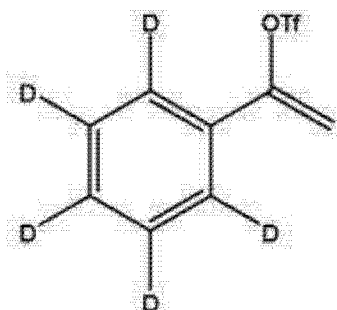
(S)-(XV) 的制备方法, 其包括用

[(S)-BINAP]Rh(I)BF₄处理化合物 (XIV)



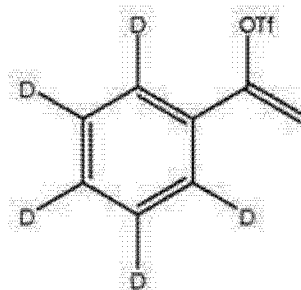
33. 权利要求 32 的方法, 其中 [(S)-BINAP]Rh(I)BF₄是用催化剂量的。

34. 化合物 (XIV) 的制备方法, 其包括 a) 用双(频哪醇合)二硼处理



(XII), 和 b) 用 2-溴-5-氯苯甲醛处理。

35. 权利要求 34 的方法, 其中用双(频哪醇合)二硼处理



(XII)

还包括添加 Pd(II)。

36. 权利要求 35 的方法, 其中用 2-溴-5-氯苯甲醛处理还包括添加 Pd(0)。

37. 化合物 (1R, 3S)-(IV) 酒石酸盐的制备方法, 其包括用 L-(+)-酒石酸处理消旋的反式-1-(6-氯-3-苯基(d₅)-茚满-1-基)-1(d₃), 2, 2-三甲基-哌嗪。

38. 权利要求 37 的方法, 其中消旋的反式-1-(6-氯-3-苯基(d₅)-茚满-1-基)-1(d₃), 2, 2-三甲基-哌嗪是由其相应的琥珀酸盐生成的。

用于治疗精神分裂症的氘化的 1-哌嗪子基-3-苯基-茛满

[0001] 本申请要求 2011 年 6 月 20 日提交的美国临时申请号 61/498,651 和 2011 年 9 月 21 日提交的 61/537,103 的优先权,其各自整体在此引入作为参考。

[0002] 本文引用的所有专利、专利申请和出版物在此整体上引入作为参考。这些出版物公开的内容在此整体上引入本申请中作为参考,以更充分地描述本领域的状态,如同本领域技术人员已知的本文所述和所要求的本发明日时的状态一样。

技术领域

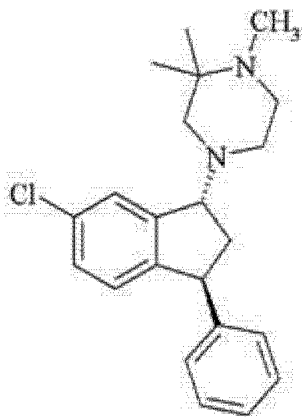
[0003] 本发明涉及对中枢神经系统多巴胺受体 D_1 和 D_2 以及血清素 $5HT_2$ 受体具有活性的氘化的 1-哌嗪子基-3-苯基-茛满及其盐、包括这样的化合物作为活性成分的药物、和这样的化合物在治疗中枢神经系统疾病中的用途。

背景技术

[0004] 在本申请中,各种出版物都完整引用。这些出版物的公开内容据此作为参考引入本申请中,以更充分地描述本发明所属领域的状态。

[0005] 4-((1R, 3S)-6-氯-3-苯基-茛满-1-基)-1,2,2-三甲基-哌嗪及其盐、含有这些盐的药物组合物及其药物用途,包括治疗精神分裂症或涉及精神病症状的其它疾病,披露于 W02005/016900 中。4-((1R, 3S)-6-氯-3-苯基-茛满-1-基)-1,2,2-三甲基-哌嗪具有通式 (X) 的结构,在下文中简称为化合物 (X)

[0006]



(X)

[0007] EP 638 073 记载了一组在哌嗪环的 2- 和 / 或 3- 位取代的 3- 芳基-1-(1-哌嗪基)茛满的反式异构体。该化合物被描述为对多巴胺 D_1 和 D_2 受体以及 $5-HT_2$ 受体具有高的亲和力,并建议有用于治疗中枢神经系统的几种疾病,包括精神分裂症。

[0008] 上述式 (X) 的对映体已由 Bøgesø 等以富马酸盐的形式描述于 *J. Med. Chem.*, 1995, 38, 第 4380-4392 页, 参见表 5 中化合物 (-)-38。该出版物作出结论,化合物 38 的 (-)-对映体是有效的 D_1/D_2 拮抗剂,体外显示出若干 D_1 选择性。该化合物也被描述为有效的 $5-HT_2$ 拮抗剂。它也提到,该化合物不会诱发大鼠的僵住症。

[0009] 精神分裂症的病因学尚不清楚,但在 1960 年代初阐明的精神分裂症的多巴胺假说(Carlsson, *Am. J. Psychiatry* 1978, 135, 164-173),提供了对于理解这种病症下生物学机制的理论框架。在其最简单的形式中,多巴胺假说认为精神分裂症是与高多巴胺能状态相关的,由事实支持的意见是目前市场上所有抗精神病药物均发挥一定的多巴胺 D₂受体拮抗作用(Seeman *Science and Medicine* 1995, 2, 28-37)。然而,鉴于普遍接受大脑边缘区域中多巴胺 D₂受体的拮抗作用在治疗精神分裂症的阳性症状中起着关键作用,大脑纹状体区域中 D₂受体的阻滞引起锥体外系症状(EPS)。如 EP 638 073 中所述,对于用于治疗精神分裂症患者的一些所谓“非典型”抗精神病药的化合物,特别是氯氮平(8-氯-11-(4-甲基哌嗪-1-基)-5H-二苯并[b,e][1,4]二氮杂),已经观察到混合多巴胺 D₁/D₂受体抑制的性质。

[0010] 此外,选择性 D₁拮抗剂已结合到治疗睡眠障碍和酒精滥用(D. N. Eder, *Current Opinion in Investigational Drugs*, 2002 (2):284-288)。

[0011] 多巴胺也可以在情感障碍的病因学中发挥重要作用(P. Willner, *Brain. Res. Rev.* 1983, 6, 211-224, 225-236 和 237-246;Bøgesø 等, *J. Med. Chem.*, 1985, 28, 1817-1828)。

[0012] 在 EP 638 073 中描述了对 5-HT₂受体特别是 5-HT_{2A}受体拮抗剂具有亲和性的化合物已被建议如何用于治疗不同的疾病,如精神分裂症包括精神分裂症患者的阴性症状、抑郁症、焦虑症、睡眠障碍、偏头痛发作和精神安定剂诱发的帕金森综合征。5-HT_{2A}受体拮抗作用也被建议用于减少经典精神安定剂诱发的锥体外系副作用的发生率(Balsara 等. *Psychopharmacology* 1979, 62, 67-69)。

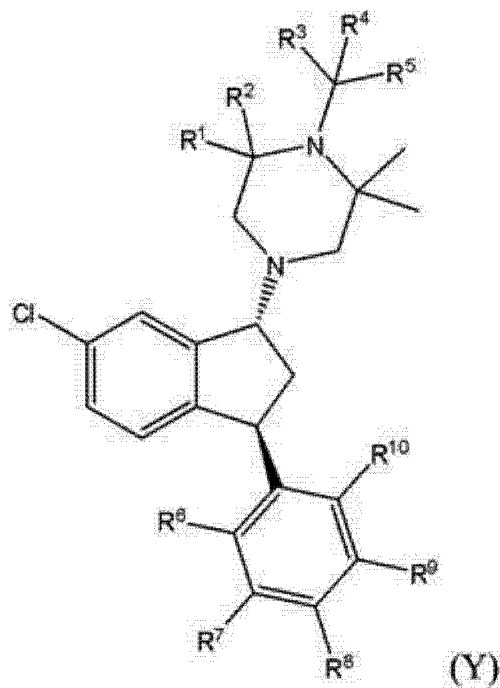
[0013] 化合物中一个或多个氢原子(H)被氘原子(D)同位素取代可发生动力学同位素效应,这可影响反应速率,例如化合物代谢。特别是同位素置换位于在限速步骤中断裂或形成化学键的情况。在这种情况下,该变化被称为一级同位素效应。当同位素取代不涉及较小速度变化的一个或多个断裂键时,可以观察到称为二级同位素效应。

[0014] 发明概述

[0015] 本发明提供化合物,其中在化合物(X)的一个或多个代谢位点 M1、M2 和 M3 的一个或多个氢原子原子(H)已被氘原子(D)取代。

[0016] 在一方面,本发明提供式 Y 的化合物:

[0017]



[0018] 其中, $R^1 - R^{10}$ 独立地为氢或氘, 且其中 $R^1 - R^{10}$ 至少一个包括至少约 50% 的氘, 或其药学上可接受的酸加成盐。

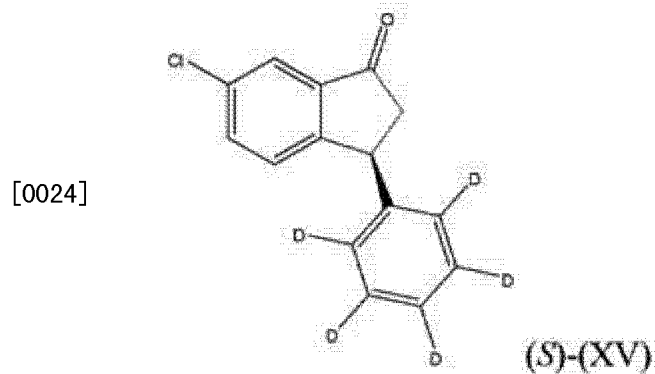
[0019] 在另一方面, 本发明提供药物组合物, 其包括式 (Y) 的化合物和一种或多种药学上可接受的载体、稀释剂或赋形剂。

[0020] 在另一方面, 本发明提供式 (Y) 的化合物或包括式 (Y) 化合物的药物组合物在治疗精神病、涉及精神病症状的其它疾病、精神病性障碍或呈现精神病性症状的疾病中的用途。

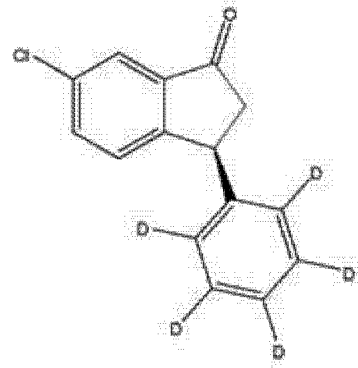
[0021] 在又一方面, 本发明提供包括式 (Y) 化合物的药物制备, 所述药物用于治疗精神病、涉及精神病症状的其它疾病、精神病性障碍或呈现精神病性症状的疾病。

[0022] 在再一方面, 本发明提供治疗精神病、涉及精神病症状的其它疾病、精神病性障碍或呈现精神病性症状的疾病的方法, 其包括给有需要的受试者施用有效量的式 (Y) 化合物或包括式 (Y) 化合物的药物组合物。

[0023] 在再一方面, 本发明提供下式的化合物:



[0025] 在再一方面,本发明提供制备化合物



(S)-(XV) 的方

法,其包括用 [(S)-BINAP]Rh(I)BF₄处理化合物 (XIV)。

[0026] 在再一方面,本发明提供制备化合物 (1*R*,3*S*)-(IV) 酒石酸盐的方法,其包括用 L-(+)-酒石酸处理消旋的反式-1-(6-氯-3-苯基(*d*₅)-茚满-1-基)-1(*d*₃),2,2-三甲基-哌嗪。

[0027] 根据只是说明性而非限制性的本文公开的内容,本发明的其它目的和优点对于本领域技术人员将变得明显。因此,其它实施方案将由本领域技术人员确认,而没有脱离本发明的精神和范围。

[0028] 附图简述

[0029] 图1显示化合物(X)的主要代谢位点。

[0030] 图2显示化合物(I)和化合物(XI),各自为(1*R*,3*S*)-对映体。

[0031] 图3显示化合物(II)和化合物(V)的NMR光谱。显示出化合物(II)[图3A]和化合物(V)[图3B]的质子-解耦以及质子-和氘-解耦的¹³C NMR光谱的选定区域。

[0032] 图4显示化合物(IV)的质谱图。

[0033] 图5通过化合物(X)和化合物(I)(0.1 μM)在冻存狗肝细胞中的代谢(n=2,线条代表最大和最小的结果),显示代谢产物化合物(XI)的形成。

[0034] 图6通过化合物(X)和化合物(I)(1 μM)在冻存狗肝细胞中的代谢(n=2,线条代表最大和最小的结果),显示代谢产物化合物(XI)的形成。

[0035] 图7通过化合物(II)、(IV)和(X)(1 μM)在人肝微粒体中的代谢(n=3,线条代表标准偏差),显示去甲基代谢物的形成。

[0036] 图8通过化合物(II)、(IV)和(X)(10 μM)在人肝微粒体中的代谢(n=3,线条代表标准偏差),显示去甲基代谢物的形成。

[0037] 图9通过化合物(III)(10 μM)在人肝微粒体中的代谢(n=3,线条代表标准偏差),显示去甲基代谢物的形成。

[0038] 图10通过化合物(V)(10 μM)在人肝微粒体中的代谢(n=3,线条代表标准偏差),显示去甲基代谢物的形成。

[0039] 图11通过化合物(VI)(10 μM)在人肝微粒体中的代谢(n=3,线条代表标准偏差),显示去甲基代谢物的形成。

[0040] 图12通过化合物(VII)(10 μM)在人肝微粒体中的代谢(n=3,线条代表标准偏差),显示去甲基代谢物的形成。

[0041] 图13显示化合物(I)-(VII)、(X)-(XI)、和(XIX)-(XXI)的化学结构。

[0042] 图14通过化合物(II)和(X)(10 μM)经重组体人肝CYP2C19的代谢(n=3,标准

偏差),显示去甲基代谢物的形成。

[0043] 图 15通过化合物 (IV) 和化合物 (X) ($1 \mu\text{M}$) 经重组体人肝 CYP2C19 的代谢

[0044] ($n=3$,线条代表标准偏差),显示去甲基代谢物的形成。

[0045] 图 16显示化合物 (IV) 在小鼠中的 PCP- 诱发的活动过度。

[0046] 图 17显示化合物 (IV) 在大鼠中的僵住症反应。

[0047] 图 18显示两批的化合物 (IV) 的酒石酸氢盐的 X- 射线衍射图。

[0048] 发明详述

[0049] 非典型抗精神病药物已成为医药行业众多研究的主题,并在治疗精神障碍如精神分裂症、双相情感障碍、痴呆、焦虑障碍和强迫性障碍 (OCD) 中显示出希望。这些药物的作用机制尚不清楚;然而所有抗精神病药在一定程度上对多巴胺系统起作用。大多数非典型抗精神病药物在多巴胺亚型受体 1 和 2 (分别为 D_1 和 D_2) 和在血清素受体亚型 2 (5-HT_2) 表现出活性。在一些情况下,“非典型”指定归属于不引起锥体外系副作用的抗精神病药;然而已经表明一些非典型抗精神病药物仍然引起锥体外系副作用,尽管与典型抗精神病药所观察的相比为更小的程度 (Weiden, P. J., “EPS profiles: the atypical antipsychotics are not all the same” *J. Psychiatr. Pract.* 2007, 13(1): 13-24; 本文以其整体引入作为参考)。批准的非典型抗精神病药物包括例如氨磺必利 (Solian)、阿立哌唑 (Abilify)、阿塞那平 (Saphris)、布南色林 (Lonasen)、氯噻平 (Entumine)、氯氮平 (Clozaril)、伊潘立酮 (Fanapt)、鲁拉西酮 (Latuda)、莫沙帕明 (Cremin)、奥氮平 (Zyprexa)、帕潘立酮 (Invega)、哌罗匹隆 (Lullan)、喹硫平 (Seroquel)、瑞莫必利 (Roxiam)、利培酮 (Risperdal)、舍吡啶 (Serdolact)、舒必利 (Sulpirid, Eglonyl)、齐拉西酮 (Geodon, Zeldox)、和佐替平 (Nipolept)。其它几种药物目前正在开发中。因为非典型抗精神病药物的作用机制还不是很清楚,与这些药物相关的副作用已难以避开设计。因此,需要另外的抗精神病药物疗法,其相对于现有疗法具有潜在减少的副作用和 / 或改善治疗的特性。

[0050] 在一方面,本发明提供化合物,其中在化合物 (X) 的一个或多个代谢位点 M1、M2 和 M3 的一个或多个氢原子 (H) 已被氘原子 (D) 取代。化合物 (X) 和其变体描述在例如美国专利号 5,807,855 ;7,648,991 ;7,767,683 ;7,772,240 ;8,076,342 ;美国专利公开号 2008/0269248 ;2010/0069676 ;2011/0178094 ;2011/0207744 ;WO 2005/016900 ;EP 0 638 073 ;和 *J. Med. Chem.* 1995, 38, 4380-4392 ;各自在此整体上引入作为参考。

[0051] 动力学同位素效应可能会在图 1 所示的 1 个或多个代谢位点 M1、M2 和 M3 潜在地影响代谢速率。本发明的发明人已经鉴定了 4-((1R,3S)-6-氯-3-苯基-茛菪满-1-基)-1,2,2-三甲基-哌嗪 (化合物 (X)) 的 3 个主要代谢位点,本文表示为 M1、M2 和 M3,并在图 1 中示出。

[0052] 化合物在受到氧化代谢的位点氘化,可在一些情况下由于一级同位素效应降低化合物的代谢速率。如果 C-H 键断裂步骤是限速的,可以观察到显著的同位素效应。然而,如果其他步骤推动化合物的代谢速度,C-H 键断裂步骤不是限速的,那么同位素效应可能意义不大。另外,在反应速率随氘取代增加时,可以观察到负同位素效应。因此,在受到氧化酶代谢位点的氘掺入,不能预见其药代动力学的影响 (例如参见,美国专利号 7,678,914 ; *Drug Metab. Dispos.* 1986, 14, 509 ; *Arch. Toxicol.* 1990, 64, 109 ; *Int.*

Arch. Occup. Environ. Health 1993, 65(Suppl.1): S139;各自在此整体上引入作为参考)。氘掺入的影响是不可预知的,并对许多药物或药物类型不起作用。相对于未氘化的衍生物,已观察到一些氘化化合物降低的代谢清除率;而其它化合物的代谢未受到影响。表明氘掺入缺乏可预见性的研究实例包括美国专利号 6,221,335; *J. Pharm. Sci.* 1975, 64, 367-391; *Adv. Drug. Res.* 1985, 14, 1-40; *J. Med. Chem.* 1991, 34, 2871-2876; *Can. J. Physiol. Pharmacol.* 1999, 79-88; Silverman, R. B., *The Organic Chemistry of Drug Design and Drug Action*, 第 2 版. (2004), 422; *Curr. Opin. Drug Dev.* 2006, 9, 101-109; *Chemical Res. Tox.* 2008, 1672; Harbeson, S.L and Tung, R.D. "Deuterium in Drug Discovery and Development," in *Ann. Rep. Med. Chem.* 2011, 46, 404-418;各自在此整体上引入作为参考。即使在代谢已知位点掺入氘,也不可预知对代谢特性的影响。代谢转换可导致其中特定药物的代谢特性由于氘掺入而改变,从而与相同药物非氘化的类似物所观察到的相比,导致不同比例的(或不同的)代谢产物。新代谢特性可导致氘化类似物独特的毒理学特性。在生理环境氘/氢交换的可能性增加了氘掺入的潜在复杂性(*Adv. Drug. Res.* 1985, 14, 1-40; 在此以其整体引入作为参考)。

[0053] 在一些实施方案中,化合物(X)中一个或多个氢原子被氘原子的同位素取代已经引起了影响代谢速率的动力学同位素效应。

[0054] 化合物(X)中氢原子被氘原子的同位素取代,导致氘化化合物更少的代谢,如发生在狗肝细胞中所示,其中例如在与化合物(X)代谢形成化合物(XI)相比,记录了化合物(I)形成的去甲基代谢产物(化合物(XI))减少约 50%(图 2)。

[0055] 游离苯基的氘化,任选与 1-甲基基团(化合物(II)和(IV))氘化的组合,在与非氘化的化合物(化合物(X))相比时,令人惊奇地降低了人肝微粒体中产生的去甲基代谢物的量。还令人惊奇地,1-甲基基团的氘化影响狗中但没有影响人肝细胞中的代谢,因此表明氘化对药理学特性的不可预测性。

[0056] 降低代谢的效果是氘化的、母体化合物的更高生物利用度,和更少的代谢产物形成。不受理论所束缚,基于本申请实验部分中所述的结果,预期在人类多次给药后,同类效果应显示较高,从而允许更低的剂量给人类施用,即对整个身体例如肝更少的负担,且更少的频繁给药。

[0057] 已知去甲基代谢物(化合物(XI))具有 hERG 亲和力,从而潜在地促进 QTc 延长。如上所述,任选与 1-甲基基团(化合物(II)和(IV))氘化组合的游离苯基的氘化,在与非氘化的化合物(化合物(X))相比时,令人惊奇地降低了人肝微粒体中产生的去甲基代谢物的量。因此和不受理论所束缚,预计将有更少的与 hERG 通道的相互作用,和与化合物(X)给药相比,化合物(X)的氘化变体[例如式(Y)化合物]给药时产生更低的心脏负担。

[0058] 本发明在本文提供的示例性实施方案中是进一步详细的。

[0059] 定义

[0060] 本文所用的术语“本发明的化合物”是指化合物(Y)、(I)、(II)、(III)、(IV)、(V)、(VI)、和/或(VII),且可以包括其盐、水合物和/或溶剂化物。本发明的化合物以不同的形式如盐、水合物、和/或溶剂化物制得,且本发明包括涵盖所述化合物所有变体形式的组合和方法。

[0061] 本文所用的术语“本发明的组合物”是指组合物,其包括化合物 (Y)、(I)、(II)、(III)、(IV)、(V)、(VI)、和 / 或 (VII)、或其盐、水合物和 / 或溶剂化物。本发明的组合物可进一步包括一种或多种化学组分,例如,赋形剂、稀释剂、媒介物或载体。

[0062] 本文所用的术语“本发明的方法”是指包括用本发明的化合物和 / 或组合物治疗的方法。

[0063] 如本文所用的术语“约”在本文中用于表示大约、大致、周围、或者在该区域内。当术语“约”与数值范围结合使用时,它通过延伸所列出数值的上边界和下边界修改此范围。通常,术语“约”在本文中通过 20% 上下 (更高或更低) 的变化,用于修改所述值的上数值和下数值。

[0064] 本文所用的“有效量”、“足够的量”或“治疗有效量”是化合物足以达到有益或期望结果包括临床结果的量。因此,有效量可以是足够例如减少或改善痛苦或病况的严重程度和 / 或持续时间、或其一种或多种症状,预防与痛苦相关的病况或病况的前进,预防复发、发展、或与痛苦或病况相关的一种或多种症状的发作,或增强或别的方式改进另一种疗法的预防或治疗效果。有效量也包括化合物避免或基本上减弱不希望的副作用的量。

[0065] 本文使用和本领域公知的“治疗”是指获得有益或期望的结果包括临床结果的方法。有益或期望的临床结果可包括,但不限于,减轻或改善一种或多种症状或病况,减少疾病的程度,稳定 (即不恶化) 疾病状态,预防疾病传播,延缓或减慢疾病进展,改善或缓和疾病状态和缓解 (部分或全部),无论是可检测或还是不可检测的。“治疗”也可以表示当与不接受治疗的预期存活相比延长存活。

[0066] 术语“有需要”是指对病况例如精神病或精神障碍中症状或无症状性缓解的需要。有需要的受试者可能处于或可能不处于例如精神病或精神障碍相关的病况的治疗中。

[0067] 术语“载体”是指与化合物一起施用稀释剂、佐剂、赋形剂、或媒介物。这样的药物载体的非限制性实例包括液体,例如水和油,包括石油、动物、植物或合成来源的那些油,如花生油、大豆油、矿物油、和芝麻油等。药物载体也可以是盐水、阿拉伯树胶、明胶、淀粉糊、滑石、角蛋白、胶体二氧化硅、和尿素等。此外,也可使用辅助剂、稳定剂、增稠剂、润滑剂和着色剂。合适的药物载体的其他实例描述在 Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 第 21 版 (University of the Sciences in Philadelphia, ed., Lippincott Williams & Wilkins 2005)。(特此以其整体引入作为参考)。

[0068] 本文所用的术语“动物”、“受试者”和“患者”包括动物界的所有成员,包括但不限于哺乳动物、动物 (例如猫、狗、马、猪等) 和人类。

[0069] 本文所用的术语“同位素变体”是指通过不包含氘原子的母体化合物中的一个或多个氢被氘原子取代所获得的化合物。

[0070] 应当认识到大多数合成化合物中元素是以天然同位素丰度存在的,并导致氘固有的掺入。然而,相对于本文所示化合物稳定的同位素取代的程度,氢同位素例如氘的天然同位素丰度 (约 0.015%) 是不重要的。因此,如本文所用时,指定位置上原子如氘表示氘的丰度是显著大于氘的天然丰度。未指定为特定同位素的任何原子旨在表示该原子的任何稳定同位素,这将是普通技术人员显而易见的。

[0071] 化合物 (Y) 是化合物 (X) 的同位素变体。

[0072] 在一些实施方案中,化合物 (I)、(II)、(III)、(IV)、(V)、(VI) 和 (VII) 是化合物

(X) 的同位素变体。

[0073] M1 是对代谢敏感的化合物 (X) 的位点 ;M1 由化合物 (X) 的哌嗪 6- 位的 $-CH_2-$ 组成。

[0074] M2 是对代谢敏感的化合物 (X) 的位点 ;M2 由化合物 (X) 的哌嗪的 N- 键合的甲基组成。

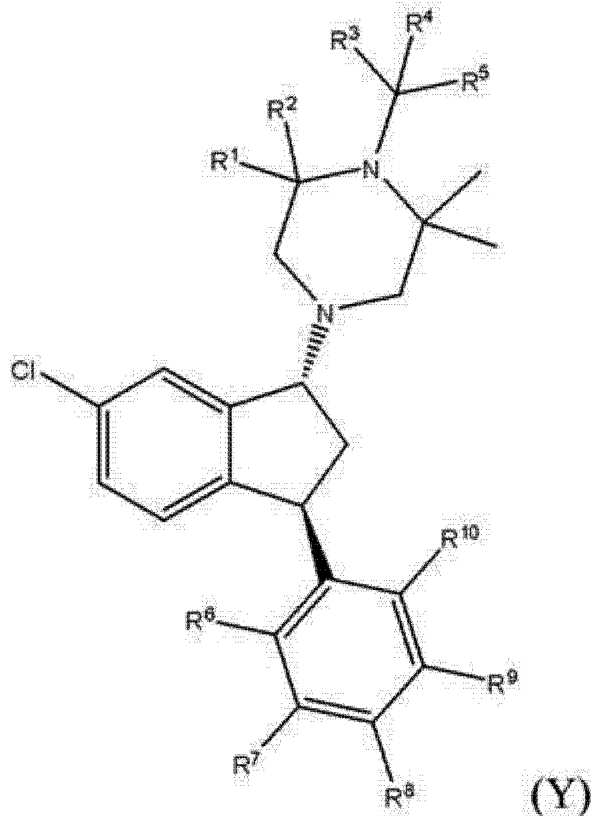
[0075] M3 是对代谢敏感的化合物 (X) 的位点 ;M3 由化合物 (X) 的苯基基团组成。

[0076] 母体化合物是通过取代或断裂例如代谢断裂所得到的衍生物的基础化学化合物。在本发明的上下文中母体化合物是活性药物成分 (API)。

[0077] 在一些实施方案中,未指定为氘的任何原子是以其天然同位素丰度存在的。在一些实施方案中,未指定为氘的任何氢原子是以小于 1% 的氘同位素丰度存在的。

[0078] 在一方面,本发明提供式 (Y) 的化合物 :

[0079]



[0080] 其中, $R^1 - R^{10}$ 独立地为氢或氘,其中 $R^1 - R^{10}$ 至少一个包括至少约 50% 的氘,或其药学上可接受的酸加成盐。

[0081] 在另一方面,本发明提供药物组合物,其包括式 (Y) 的化合物和一种或多种药学上可接受的载体、稀释剂或赋形剂。

[0082] 在另一方面,本发明提供式 (Y) 的化合物或包括式 (Y) 化合物的药物组合物在治疗精神病、涉及精神病症状的其它疾病、精神病性障碍或呈现精神病性症状的疾病中的用途。

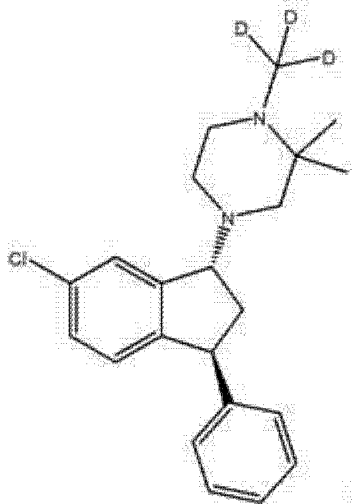
[0083] 在又一方面,本发明提供包括式 (Y) 化合物的药物制备,所述药物用于治疗精神病、涉及精神病症状的其它疾病、精神病性障碍或呈现精神病性症状的疾病。

[0084] 在再一方面,本发明提供治疗精神病、涉及精神病症状的其它疾病、精神病性障碍或呈现精神病性症状的疾病的方法,其包括施用有效量的式 (Y) 化合物或包括式 (Y) 化合物的药物组合物。

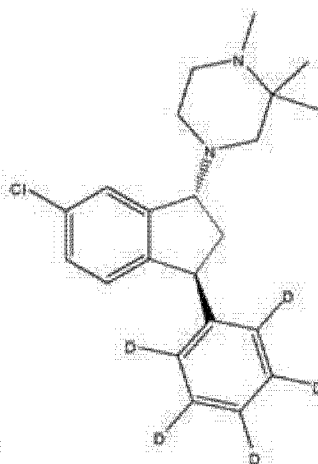
[0085] 在一些实施方案中,所述化合物是消旋的。在一些实施方案中,所述化合物是对映体富集的。

[0086] 在一些实施方案中,所述化合物选自

[0087]

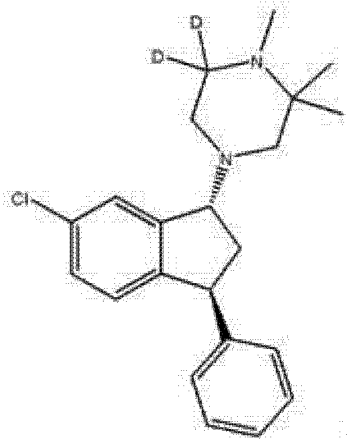


(1R,3S)-(I),

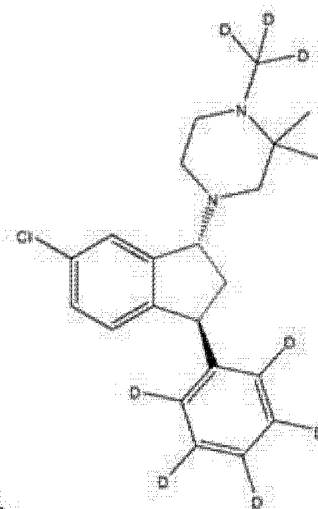


(1R,3S)-(II),

[0088]

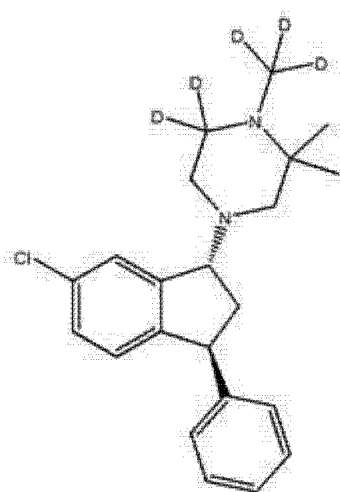


(1R,3S)-(III),

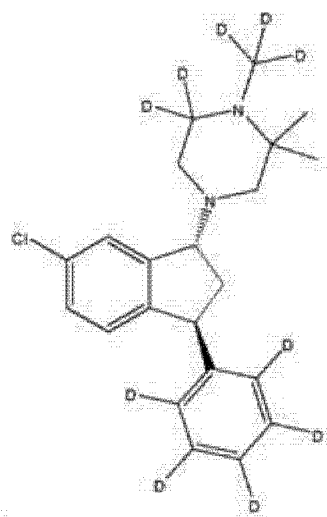


(1R,3S)-(IV),

[0089]

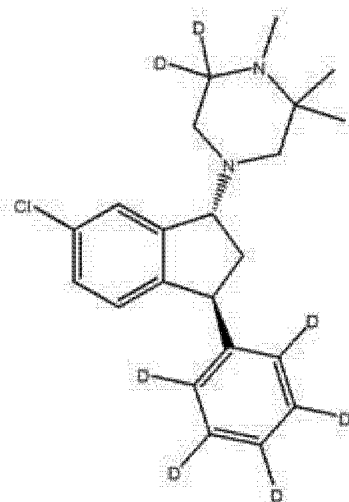


(1R,3S)-(V).



(1R,3S)-(VI), 和

[0090]



(1R,3S)-(VII)

[0091] 在一些实施方案中, R^1 和 R^2 包括氘、 R^3 - R^5 包括氘、或 R^6 - R^{10} 包括氘。

[0092] 在一些实施方案中, R^1 和 R^2 包括氘。在一些实施方案中, R^1 和 R^2 包括氘和 R^3 - R^5 包括氢。

[0093] 在一些实施方案中, R^3 - R^5 包括氘。在一些实施方案中, R^3 - R^5 包括氢。

[0094] 在一些实施方案中, R^6 - R^{10} 包括氘。在一些实施方案中, R^6 - R^{10} 包括氘和 R^3 - R^5 包括氢。

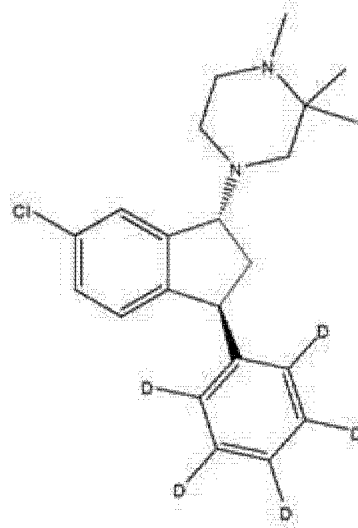
[0095] 在一些实施方案中, R^1 - R^5 包括氘。

[0096] 在一些实施方案中, R^1 、 R^2 、和 R^6 - R^{10} 包括氘。

[0097] 在一些实施方案中, R^3 - R^{10} 包括氘。

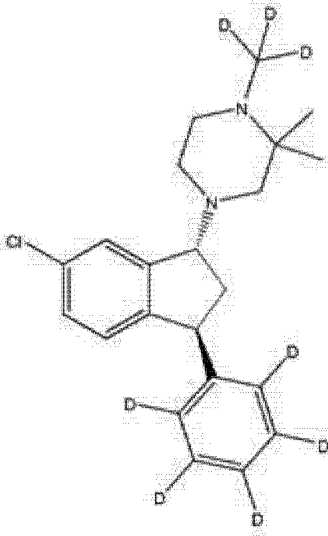
[0098] 在一些实施方案中, R^1 - R^{10} 包括氘。

[0099] 在一些实施方案中,所述化合物是



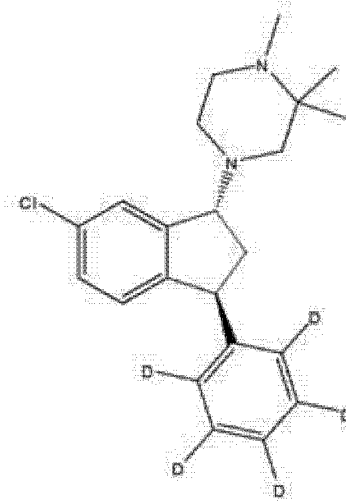
(1*R*, 3*S*)-(II)

或



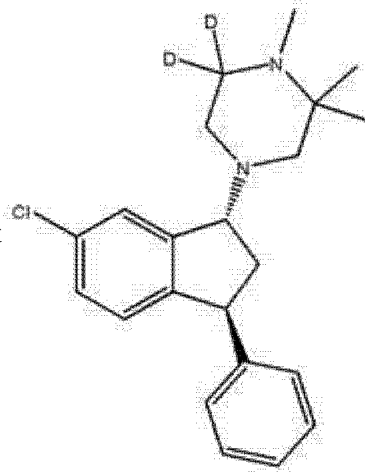
(1*R*, 3*S*)-(IV)。

[0100] 在一些实施方案中,所述化合物是



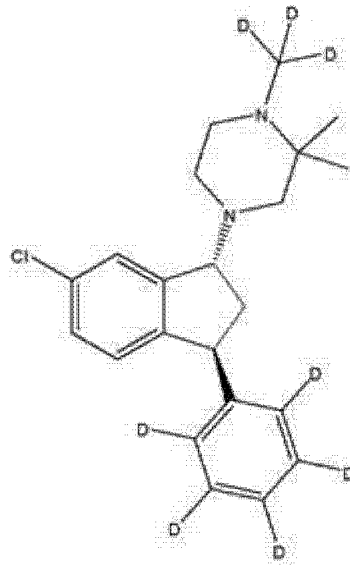
(1*R*, 3*S*)-(II)。

[0101] 在一些实施方案中,所述化合物是



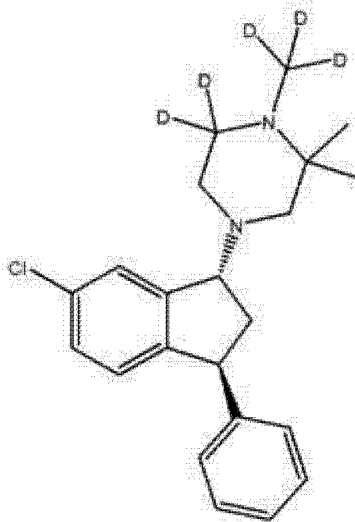
(1*R*, 3*S*)-(III)。

[0102] 在一些实施方案中,所述化合物是



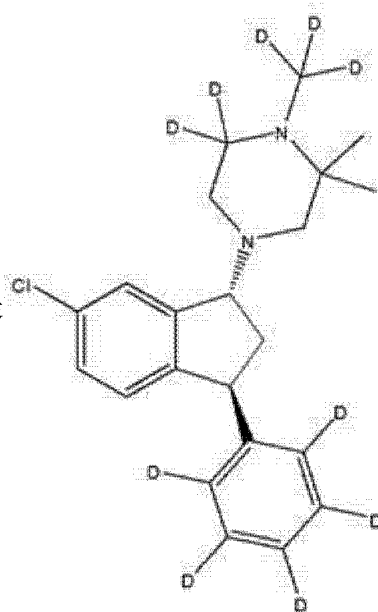
(1*R*, 3*S*)-(IV)。

[0103] 在一些实施方案中,所述化合物是



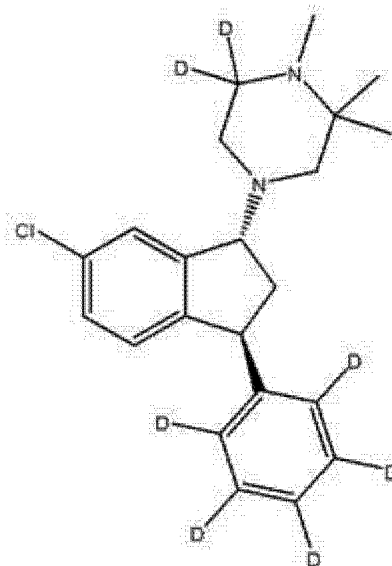
(1*R*, 3*S*)-(V)。

[0104] 在一些实施方案中,所述化合物是



(1*R*, 3*S*)-(VI)。

[0105] 在一些实施方案中,所述化合物是



(1*R*, 3*S*)-(VII)。

[0106] 在一些实施方案中,至少约 75%的化合物在指定为氘的各位置具有氘原子,且未指定为氘的任何原子是以其约天然同位素丰度存在的。

[0107] 在一些实施方案中,至少约 85%的化合物在指定为氘的各位置具有氘原子,且未指定为氘的任何原子是以其约天然同位素丰度存在的。

[0108] 在一些实施方案中,至少约 90%的化合物在指定为氘的各位置具有氘原子,且未指定为氘的任何原子是以其约天然同位素丰度存在的。

[0109] 在一些实施方案中,所述化合物是选自富马酸盐、马来酸盐、琥珀酸盐、和酒石酸盐中的盐。在一些实施方案中,所述化合物是富马酸盐。在一些实施方案中,所述化合物是富马酸氢盐。在一些实施方案中,所述化合物是马来酸盐。在一些实施方案中,所述化合物是马来酸氢盐。在一些实施方案中,所述化合物是琥珀酸盐。在一些实施方案中,所述化合物是琥珀酸氢盐。在一些实施方案中,所述化合物是酒石酸盐。在一些实施方案中,所述化合物是酒石酸氢盐。

[0110] 在一些实施方案中,所述化合物是(1*R*, 3*S*)-(IV)的洒石酸氢盐。

[0111] 在一些实施方案中,精神病或涉及精神病症状的疾病是精神分裂症、精神分裂症样精神障碍、分裂情感性障碍、妄想性障碍、短时精神障碍、分享性精神障碍、双相情感障碍、或双相情感障碍中的躁狂。在一些实施方案中,精神病或涉及精神病症状的疾病是精神分裂症。

[0112] 在一些实施方案中,所述方法进一步包括一起施用一种或多种精神抑制剂。

[0113] 在一些实施方案中,所述用途进一步包括一种或多种精神抑制剂的用途。

[0114] 在一些实施方案中,精神抑制剂选自舍吲哚、奥氮平、利培酮、喹硫平、阿立哌唑、氟哌啶醇、氯氮平、齐拉西酮和奥沙奈坦。

[0115] 在一些实施方案中,施用是口服、舌下、或经颊施用。在一些实施方案中,施用是口服的。

[0116] 在一些实施方案中,受试者是哺乳动物。在一些实施方案中,受试者是啮齿动物、猫、狗、猴、马、猪、牛或人。在一些实施方案中,受试者是啮齿动物、猫、狗、猴、牛或人。在一些实施方案中,受试者是小鼠、大鼠、猫、狗、猴或人。在一些实施方案中,受试者是小鼠、大鼠、狗、猴或人。在一些实施方案中,受试者是小鼠、大鼠、狗或人。在一些实施方案中,受试者是小鼠、大鼠、或人。在一些实施方案中,受试者是狗或人。在一些实施方案中,受试者是人。

[0117] 在一些实施方案中,化合物中指定位置“D”具有在该位置上氘掺入最小值大于约40%。在一些实施方案中,化合物中指定位置“D”具有在该位置上氘掺入最小值大于约50%。在一些实施方案中,在一些实施方案中,化合物中指定位置“D”具有在该位置上氘掺入最小值大于约60%。在一些实施方案中,化合物中指定位置“D”具有在该位置上氘掺入最小值大于约65%。在一些实施方案中,化合物中指定位置“D”具有在该位置上氘掺入最小值大于约70%。在一些实施方案中,化合物中指定位置“D”具有在该位置上氘掺入最小值大于约75%。在一些实施方案中,化合物中指定位置“D”具有在该位置上氘掺入最小值大于约80%。在一些实施方案中,化合物中指定位置“D”具有在该位置上氘掺入最小值大于约85%。在一些实施方案中,化合物中指定位置“D”具有在该位置上氘掺入最小值大于约90%。在一些实施方案中,化合物中指定位置“D”具有在该位置上氘掺入最小值大于约95%。在一些实施方案中,化合物中指定位置“D”具有在该位置上氘掺入最小值大于约97%。在一些实施方案中,化合物中指定位置“D”具有在该位置上氘掺入最小值大于约99%。

[0118] 药学上可接受的盐

[0119] 本发明还包括所述化合物的盐,通常为药学上可接受的盐。这样的盐包括药学上可接受的酸加成盐。酸加成盐包括无机酸以及有机酸的盐。

[0120] 合适无机酸的代表性实例包括盐酸、氢溴酸、氢碘酸、磷酸、硫酸、氨基磺酸、和硝酸等。合适有机酸的代表性实例包括甲酸、乙酸、三氯乙酸、三氟乙酸、丙酸、苯甲酸、肉桂酸、柠檬酸、富马酸、乙醇酸、衣康酸、乳酸、甲磺酸、马来酸、苹果酸、丙二酸、扁桃酸、草酸、苦味酸、丙酮酸、水杨酸、琥珀酸、甲磺酸、乙磺酸、酒石酸、抗坏血酸、扑酸、双亚甲基水杨酸、乙二磺酸、葡糖酸、柠康酸、天冬氨酸、硬脂酸、棕榈酸、EDTA、乙醇酸、对氨基苯甲酸、谷氨酸、苯磺酸、对甲苯磺酸、茶碱乙酸、以及8-卤代茶碱例如8-溴茶碱等。药学上可接受的

无机或有机酸加成盐的进一步实例包括列于 Berge, S.M. 等, *J. Pharm. Sci.* 1977, 66, 2, 和 Gould, P.L., *Int. J. Pharmaceutics* 1986, 33, 201-217 中的药学上可接受的盐,各自内容在此引入作为参考。

[0121] 此外,本发明化合物可存在未溶剂化形式,以及含药学上可接受的溶剂如水和乙醇等的溶剂化形式。一般而言,至于本发明的目的,溶剂化形式被视为与未溶剂化形式相当。

[0122] 标题和小标题在本文中应用仅为方便,不应当被解释为以任何方式限制本发明。

[0123] 在本说明书中任何和所有实施例或示例性语言(包括“比如”、“例如”、“举例”、“和”、“诸如”)的使用仅旨在更好地阐明本发明,并不构成限制本发明的范围,除非另有说明。

[0124] 除非本文另有说明,或明确与上下文矛盾,术语“a”和“an”和“该(the)”和类似指示物的使用在描述本发明的上下文中,应解释为覆盖单数和复数。

[0125] 除非另有说明,本文提供的所有精确值是相应近似值的代表(例如关于特定因素或测量所提供的所有精确的示例值可认为是也提供了相应的近似测量,在适当情况下由“约”修饰)。

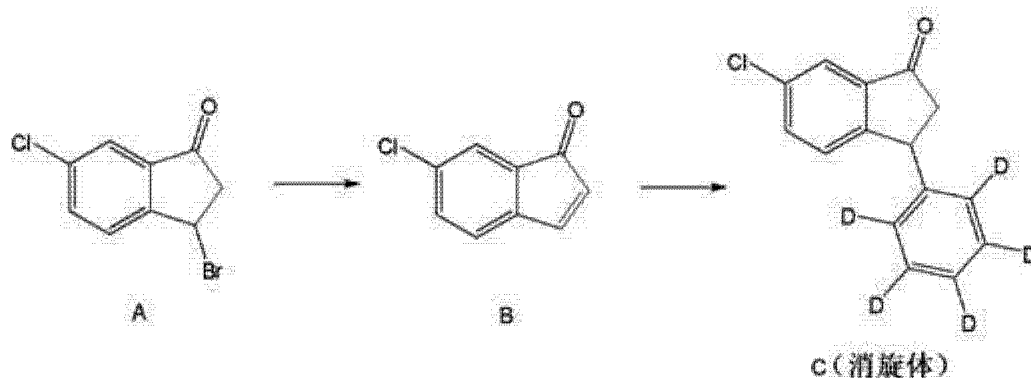
[0126] 除非另有说明,或明确与上下文矛盾,关于一种元素或多种元素所用的术语如“包含”、“具有”、“包括”、或“含有”的本发明方面或任何方面的本文描述旨在提供支持“由组成”、“基本上由组成”、或“基本上包含”特定的一种元素或多种元素的本发明方面或类似方面。

[0127] 本发明化合物示例性的合成可以通过所述方法容易地实现,例如,美国专利号 5,807,855;7,648,991;7,767,683;7,772,240;8,076,342;美国专利公开号 2008/0269248;2010/0069676;2011/0178094;2011/0207744;WO 2005/016900;EP 0 638 073;和 *J. Med. Chem.* 1995, 38, 4380-4392;各自在此整体上引入作为参考。这样的方法、和类似的方法可使用氙化试剂和/或中间体、和/或根据本领域中已知的方案引入氙原子至化学结构来执行。

[0128] 合成进一步的示例性方法包括经由在环境温度下,在溶剂如四氢呋喃中,用碱如三乙胺处理 3-溴-6-氯-茛满-1-酮(A;该物质的参考,参见 Bøgesø EP 35363 A1 19810909 和 Kehler, Juhl, Püschl, WO 2008025361;各自在此整体上引入作为参考),将茛满酮 A 转换为中间体 C(方案 1)。通过过滤除去沉淀的胺的氢溴酸盐,并浓缩滤液,得到 6-氯-茛-1-酮(B)。在约 1 当量的碱如三乙胺和催化剂量 1:1[Rh(ndb)₂]BF₄(双(降冰片二烯)铑(I)四氟硼酸盐)和消旋 BINAP(2,2'-双(二苯基膦基)-1,1'-联萘)的混合物存在下,在合适的溶剂(例如约 10:1 的 1,4-二噁烷和水的溶剂混合物中,在氩气氛下,在升高的温度(例如约 100°C),将这种物质与苯基-d₅-硼酸进行反应。后处理得到消旋体 6-氯-3-苯基-d₅-茛满-1-酮(C)。

[0129] 方案 1. 中间体 C 的示例性合成。

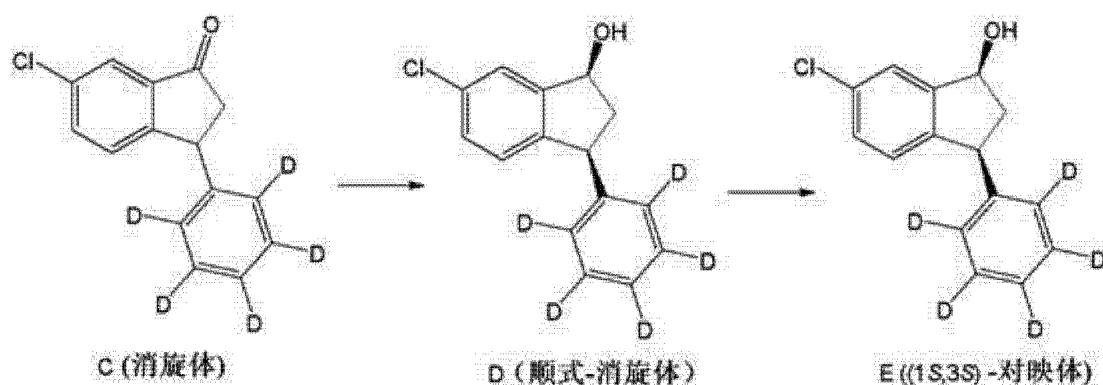
[0130]



[0131] 在~ 10:1 四氢呋喃和水的溶剂混合物中,在低温(约-15℃)将6-氯-3-苯基- d_5 -茚满-1-酮(C)用还原性碱如硼氢化钠(~2当量)处理,导致羰基还原成相应的醇(方案2)。处理后得到消旋的顺式-6-氯-3-苯基-茚满-1-醇(D)。在溶剂如二异丙醚中,在环境温度下将这种物质与丁酸乙烯酯(约5当量)和Novozym435®(诺维信脂肪酶435®)处理,后处理后得到(1S,3S)-6-氯-3-苯基-茚满-1-醇(E)。

[0132] 方案2. 中间体E的示例性合成。

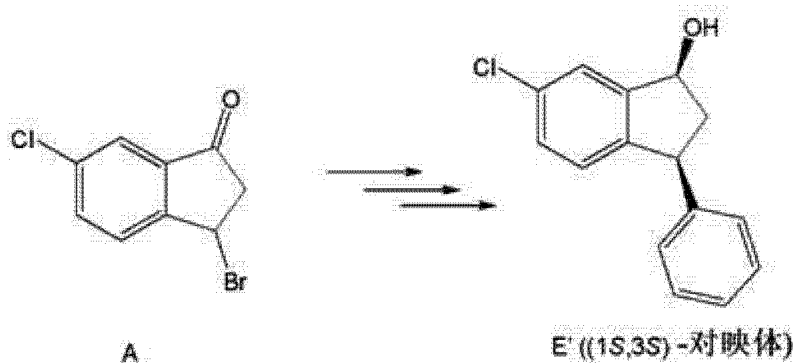
[0133]



[0134] 替代选择地,使用苯硼酸或4,4,5,5-四甲基-2-苯基-[1,3,2]二氧杂环戊硼烷(dioxaborolane)代替4,4,5,5-四甲基-2- d_5 -苯基-[1,3,2]二氧杂环戊硼烷,进行A至E的顺序,得到(1S,3S)-6-氯-3-苯基-茚满-1-醇(E')(方案3)。

[0135] 方案3. 中间体E'的示例性合成。

[0136]

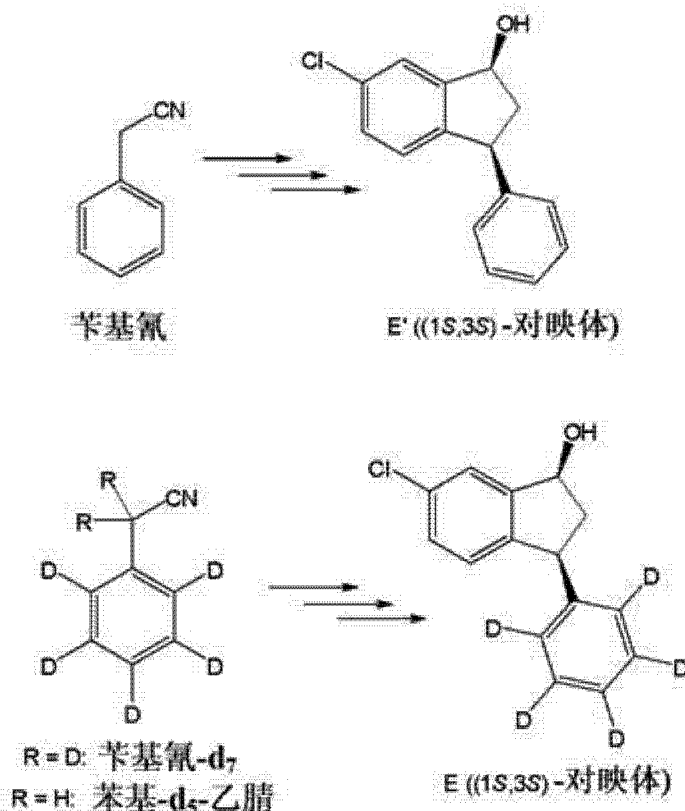


[0137] 为获得E'进一步的替代合成方法披露于专利文献(Dahl, Wøhlk Nielsen, Suteu, Robin, Brøsen W02006/086984 A1; Bang-Andersen, Bøgesø, Jensen, Svane,

Dahl, Howells, Lyngsø, Mow W02005/016901 A1;各自在此整体上引入作为参考)中。这些操作程序依赖于苄基氰作为底物之一。使用苄基氰- d_7 (购自Aldrich, 目录号# 495840)或苄基- d_5 -乙腈(购自Aldrich 目录号# 495859或CDN 目录号# D-5340或Kanto 目录号# 49132-27),相同的操作程序可导致E(方案4)。作为商业来源的替代,苄基氰- d_7 和苄基- d_5 -乙腈可以由氰化钠与苄基- d_7 氯(购自Aldrich, 目录号#217336)和苄基-2,3,4,5,6- d_5 -氯(购自Aldrich, 目录号# 485764)分别制得。

[0138] 方案4. 中间体E和E'的示例性合成。

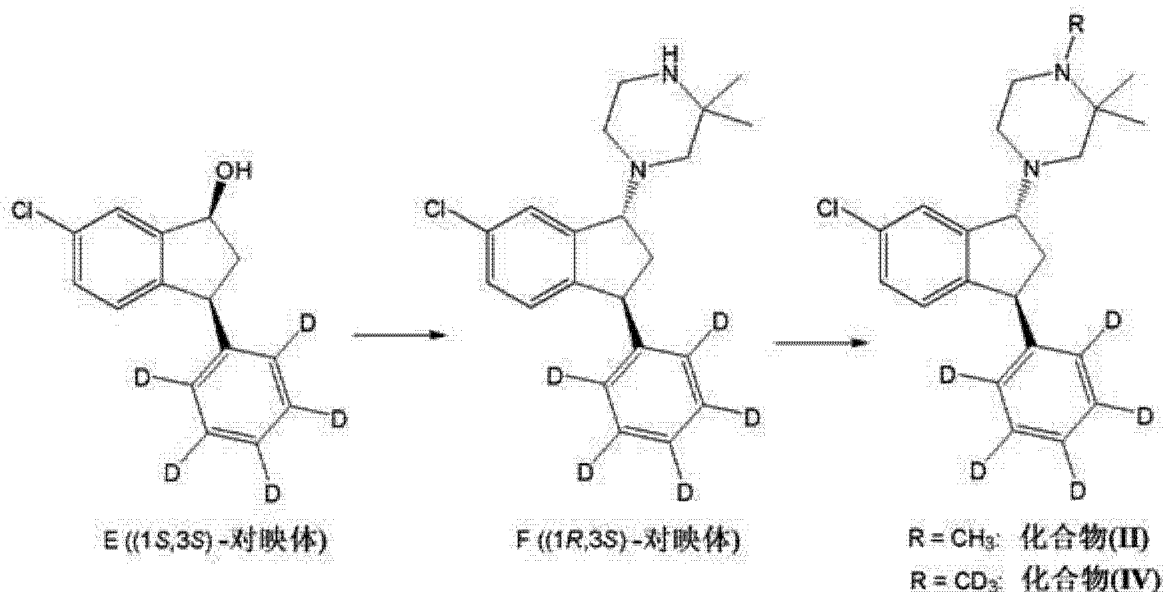
[0139]



[0140] 在四氢呋喃中,约 -18°C ,用约4当量的二异丙基乙胺和约2当量的甲磺酸酐处理E,随后缓慢加热至约 -5°C ,接着用约4当量的2,2-二甲基-哌嗪处理,导致形成1-((1R,3S)-6-氯-3-苄基- d_5 -茚满-1-基)-3,3-二甲基-哌嗪(F),其可在反应后进行纯化(方案5)。另外,可以将醇E转换成相应的氯化物,主要在C1上保持构型导致(1S,3S)-1-氯-3- d_5 -苄基-茚满(E'';同样地E'可以转换为(1S,3S)-1-氯-3-苄基-茚满E''')。氯化物E''可以与2,2-二甲基-哌嗪反应,得到F。最后的步骤可按照制备化合物(I)·丁二酸盐的描述进行,分别通过使用碘甲烷得到化合物(II),通过使用化合物 d_3 -碘甲烷得到化合物(IV)。替代选择地,按照以下描述,通过分别在HCHO/HCOOH或DCDO/DCOOD中回流,可以置入甲基团或 d_3 -甲基团。

[0141] 方案5. 中间体F和化合物(II)和(IV)的示例性合成。

[0142]



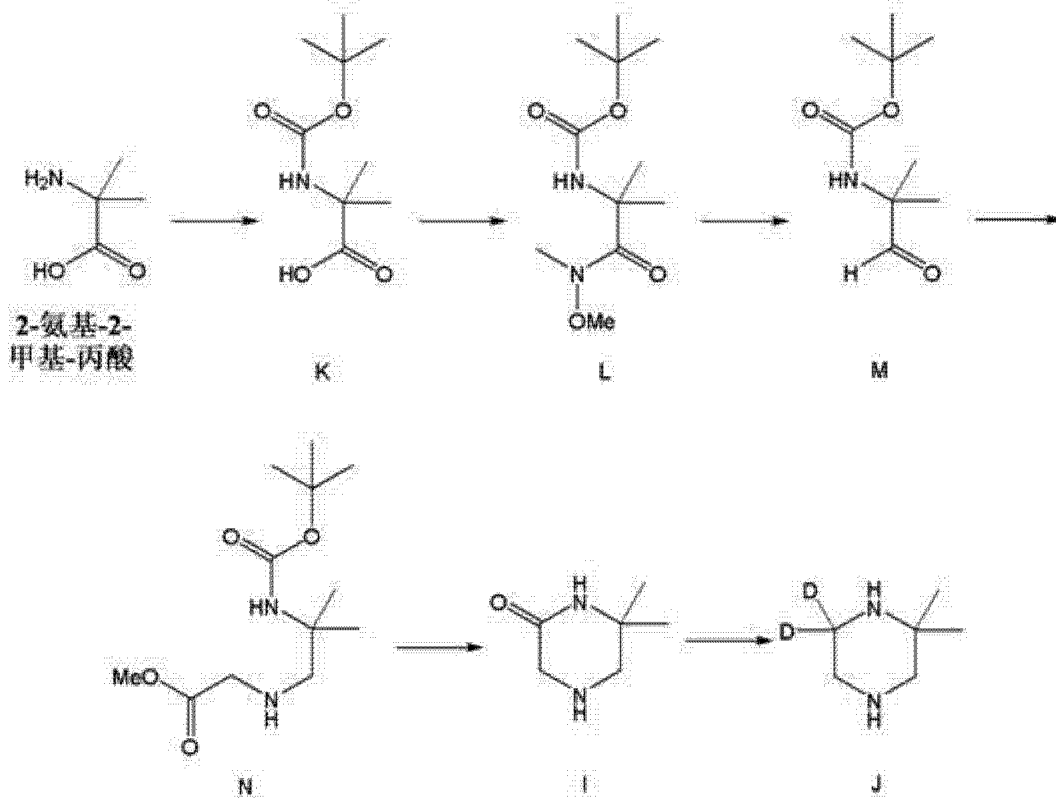
[0143] (2-氨基-2-甲基-丙基)-氨基甲酸叔丁基酯(G)可以由2-甲基-丙烷-1,2-二胺和二碳酸二叔丁酯制得(替代选择地,主张G购自: Prime 目录号# POI-1362-MB4; Rovathin 目录号# NX45401)。G与卤代乙酰卤如氯乙酰氯或溴乙酰溴的反应,分别得到[2-(2-氯-乙酰基氨基)-2-甲基-丙基]-氨基甲酸叔丁基酯或[2-(2-溴-乙酰基氨基)-2-甲基-丙基]-氨基甲酸叔丁基酯(H)(方案6)。H的任一变体用酸随后用碱处理,导致形成6,6-二甲基-哌嗪-2-酮(I)。这种物质通过用氘化锂铝处理,可还原为2,2-二甲基-5,5-*d*₂-哌嗪(J)。

[0144] 方案6. 中间体J的示例性合成。

[0145] 替代选择地,J可以由2-氨基-2-甲基-丙酸制备。将2-氨基-2-甲基-丙酸与二碳酸二叔丁酯反应,得到2-叔丁氧羰基氨基-2-甲基-丙酸(K)(方案7)。酸官能度通过在合适的偶联试剂如2-(1*H*-7-氮杂苯并三唑-1-基)-1,1,3,3-四甲基脲六氟磷酸酯(tetramethyl uronium hexafluorophosphate methanaminium)(HATU)或1-乙基-3-(3-二甲基氨基丙基)碳二亚胺(EDC)存在下,与*O,N*-二甲基-羟胺反应,可以转化成相应的Weinreb(温勒伯)酰胺,得到[1-(甲氧基-甲基-氨基甲酰基)-1-甲基-乙基]-氨基甲酸叔丁基酯(L)。将Weinreb酰胺的选择性还原,得到(1,1-二甲基-2-氧代-乙基)-氨基甲酸叔丁基酯(M)。涉及醛M和氨基-乙酸甲酯的还原胺化,可用于制备(2-叔丁氧羰基氨基-2-甲基-丙基氨基)-乙酸甲酯(N)。用合适的酸如三氟乙酸处理氨基甲酸酯N,将导致形成哌嗪酮I,将其用氘化锂铝处理得到哌嗪J。

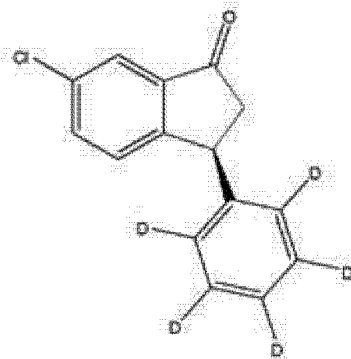
[0146] 方案7. 中间体J替代的示例性合成。

[0147]



[0148] 使用 J 代替 2, 2- 二甲基 - 哌嗪, 按照关于 E 转化为化合物 (II) 和 (IV) 所述, 将分别得到化合物 (VI) 和化合物 (VII)。同样地, 使用 E' 和 J 来代替 2, 2- 二甲基 - 哌嗪和 E, 将得到化合物 (III) 和化合物 (V)。

[0149] 在另一方面, 本发明提供制备化合物



(S)-(XV) 的方

法, 其包括用 [(S)-BINAP]Rh(I)BF₄ 处理化合物 (XIV)。

[0150] 在另一方面, 本发明提供制备化合物 (1R, 3S)-(IV) 酒石酸盐的方法, 其包括用 L-(+)-酒石酸处理消旋的反式-1-(6-氯-3-苯基(d₅)-茚满-1-基)-1(d₃), 2, 2-三甲基-哌嗪。

[0151] 在一些实施方案中, 消旋的反式-1-(6-氯-3-苯基(d₅)-茚满-1-基)-1(d₃), 2, 2-三甲基-哌嗪是由其相应的琥珀酸盐生成的。

[0152] 在一些实施方案中, 消旋的反式-1-(6-氯-3-苯基(d₅)-茚满-1-基)-1(d₃), 2, 2-三甲基-哌嗪琥珀酸盐是由消旋的反式-1-(6-氯-3-苯基(d₅)-茚满-1-基)-3, 3-二甲基-哌嗪马来酸盐生成的。

[0153] 在一些实施方案中, 苯乙酮-d₅转化成烯醇醚。在一些实施方案中, 烯醇醚是甲硅烷基烯醇醚。在一些实施方案中, 苯乙酮-d₅的烯醇醚转化成相应的乙烯基硼酸酯。在一

些实施方案中,苯乙酮- d_5 的烯醇醚用双(频哪醇合(pinacolato))二硼处理。在一些实施方案中,该乙烯基硼酸酯(vinyl boronate)用2-卤代-5-氯苯甲醛处理。

[0154] 在一些实施方案中,化合物以消旋体存在。在一些实施方案中,化合物以大于约70%的对映体过量存在。在一些实施方案中,化合物以大于约75%的对映体过量存在。在一些实施方案中,化合物以大于约80%的对映体过量存在。在一些实施方案中,化合物以大于约85%的对映体过量存在。在一些实施方案中,化合物以大于约90%的对映体过量存在。在一些实施方案中,化合物以大于约92%的对映体过量存在。在一些实施方案中,化合物以大于约95%的对映体过量存在。在一些实施方案中,化合物以大于约97%的对映体过量存在。在一些实施方案中,化合物以大于约99%的对映体过量存在。

[0155] 药物组合物

[0156] 本发明还提供了药物组合物,其包括治疗有效量的本发明化合物和药学上可接受的载体或稀释剂。

[0157] 本发明化合物可单独或与药学上可接受的载体、稀释剂或赋形剂组合,以单剂量或多剂量施用。根据本发明的药物组合物可以与药学上可接受的载体或稀释剂以及任何其它已知的佐剂和赋形剂一起,根据如 Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 第21版(University of the Sciences in Philadelphia, ed., Lippincott Williams & Wilkins 2005)公开的那些常规技术配制。本发明化合物进一步的示例性组合物描述在例如美国专利号 5,807,855;7,648,991;7,767,683;7,772,240;8,076,342;美国专利公开号 2008/0269248;2010/0069676;2011/0178094;2011/0207744;WO 2005/016900;EP 0 638 073;和 *J. Med. Chem.* 1995, 38, 4380-4392;各自在此整体上引入作为参考。

[0158] 药物组合物可以特别地配制,以用于任何合适的途径例如口服、经鼻、局部(包括颊和舌下)、和胃肠外(包括皮下、肌内、鞘内、静脉内和皮内)途径给药。应当理解,所述途径将取决于所要治疗的受试者的一般状况和年龄,所要治疗的病况和活性成分的性质。

[0159] 本发明化合物的每日剂量,以游离碱计算,合适地为约 1.0 至约 160 mg/天,更合适地为约 1 至约 100 mg,例如优选约 2 至约 55,如约 2 至约 15 mg,例如约 3 至约 10 mg。在一些实施方案中,每日剂量为约 0.1 mg 至约 500 mg。

[0160] 在一些实施方案中,每日剂量为约 1 mg 至约 500 mg。在一些实施方案中,每日剂量为约 1 mg 至约 400 mg。在一些实施方案中,每日剂量为约 1 mg 至约 300 mg。在一些实施方案中,每日剂量为约 1 mg 至约 200 mg。在一些实施方案中,每日剂量为约 1 mg 至约 160 mg。在一些实施方案中,每日剂量为约 1 mg 至约 100 mg。在一些实施方案中,每日剂量为约 1 mg 至约 60 mg。在一些实施方案中,每日剂量为约 2 mg 至约 30 mg。在一些实施方案中,每日剂量为约 2 mg 至约 15 mg。

[0161] 在一些实施方案中,每日剂量为约 3 mg 至约 10 mg。在一些实施方案中,每日剂量为约 60 mg。在一些实施方案中,每日剂量为约 50 mg。在一些实施方案中,每日剂量为约 40 mg。在一些实施方案中,每日剂量为约 30 mg。在一些实施方案中,每日剂量为约 20 mg。在一些实施方案中,每日剂量为约 10 mg。在一些实施方案中,每日剂量为约 5 mg。在一些实施方案中,每日剂量为约 3 mg。在一些实施方案中,每日剂量为约 2 mg。在一些实施方案中,每日剂量为约 1 mg。

[0162] 对于胃肠外途径如静脉内、鞘内、肌内和类似的给药,通常剂量为口服给药所用剂量一半的等级。

[0163] 本发明化合物一般以游离物质或其药学上可接受的盐使用。本文描述了合适的有机和无机酸的实例。

[0164] 在一些实施方案中,所述组合物包括环糊精。在一些实施方案中,所述组合物包括在水中的环糊精。在一些实施方案中,所述环糊精为羟丙基- β -环糊精。在一些实施方案中,所述组合物包括在水中的羟丙基- β -环糊精。

[0165] 病症的治疗

[0166] 本发明还涉及本发明化合物的药物用途,例如用于治疗中枢神经系统的疾病,包括精神病,特别是精神分裂症或涉及精神病症状的其它疾病,例如,精神分裂症、精神分裂症样精神障碍、分裂情感性障碍、妄想性障碍、短时精神障碍、分享性精神障碍、以及呈现精神病性症状的其他精神障碍或疾病,例如双相情感障碍,如双相情感障碍中的躁狂。本发明的化合物和/或组合物还可以用于治疗病症,所述病症例如为美国专利号 5,807,855;7,648,991;7,767,683;7,772,240;8,076,342;美国专利公开号 2008/0269248;2010/0069676;2011/0178094;2011/0207744;WO 2005/016900;EP 0 638 073;和 *J. Med. Chem.* 1995, 38, 4380-4392 中描述的那些;各自在此整体上引入作为参考。本发明还涉及本发明化合物与其它治疗剂结合作为组合疗法的药物用途,所述其它治疗剂例如为美国专利号 5,807,855;7,648,991;7,767,683;7,772,240;8,076,342;美国专利公开号 2008/0269248;2010/0069676;2011/0178094;2011/0207744;WO 2005/016900;EP 0 638 073;和 *J. Med. Chem.* 1995, 38, 4380-4392 中描述的那些;各自在此整体上引入作为参考。

[0167] 应认识到,本文所公开的任何实施方案的一个或多个特征可以在本发明的范围内进行组合和/或重新安排,以产生另外的也落在本发明范围内的实施方案。

[0168] 本领域技术人员将认识到或至多使用常规实验能够确定,许多等同于本文描述的本发明具体的实施方案。这样等同的实施方案旨在本发明的范围之内。

[0169] 本发明通过以下非限制性实施例进一步说明。

实施例

[0170] 以下提供实施例,以易于本发明更完整的理解。下列实施例说明了制备和实施本发明的示例性方式。然而,本发明的范围并不限于这些仅仅用于说明目的的实施例中所公开的具体实施方案,因为替代的方法可用于获得相似的结果。

[0171] 化合物的色谱法纯化是指应用硅胶色谱法,使用手动快速色谱法或自动快速色谱法,通常使用从庚烷至乙酸乙酯、或乙酸乙酯、三乙胺和甲醇的混合物的洗脱梯度进行。

[0172] LCMS方法的描述。

[0173] 通过 LCMS 使用以下的方法(表 1),化合物 (I)、(II)、(III)、(IV)、(V)、(VI) 和 (VII) 被赋予了特征:

[0174]

表 1: LCMS 分析的方法

方法 WXV-AB5、WXV-AB10、和 WXV-AB30

设备	Agilent 1100 LCMS 系统, ELS 检测器 [方法 WuXiAB25 Agilent 1200 LCMS 系统, ELS 检测器]	
	泵	G1311A
	脱气机	G1379A
	多孔板自动进样器	G1367A
	柱温箱	G1316A
	DAD	G1315B
	MSD	G1946C 或 G1956A[方法 WuXiAB25 6110]
	ELSD	Alltech ELSD 800[方法 WuXiAB25 Aligent1200]
柱	YMC ODS-AQ [方法 WuXiAB25 Agilent TC-C18]	
	粒径	5 微米
	孔径	12 nm
	尺寸	50 * 2.0 mm ID[方法 WuXiAB25 50*2.1 mm ID]
注射容量	2 μ L	
柱温	50 $^{\circ}$ C	
流速	0.8 mL/min	
流动相	A	0.1% TFA 水溶液
	B	0.05% TFA 的乙腈溶液
	总运行时间	4.5 min
	梯度	线性
UV 检测	波长	254 nm
ELSD 检测	温度:	50 $^{\circ}$ C
	气体压力:	3.2 巴
	时间	梯度
WXV-AB05	0 min	95 % A 5% B
	3.5 min	0% A 100% B
	3.55 min	95% A 6% B
WXV-AB10	0 min	90% A 10% B
	3.4 min	100% B
	3.5 min	100% B
	3.51 min	90% A 10% B
WXV-AB30	0 min	70% A 30% B
	3.2 min	0% A 100% B
	3.5 min	0% A 100%B
	3.55 min	70% A 30% B
WuXiAB25	0 min	75% A 25% B
	3.4 min	0 % A 100% B
	4 min	0 % A 100% B
	4.01 min	75% A 25% B
	4.5 min	75% A 25% B

[0175]

方法 131

设备	正离子模式操作的装备 APPI 源的 Sciex API150EX LC-MS 在正离子模式操作的装备 APPI 源的 Sciex API150EX 上运行。 HPLC 由 Shimadzu LC10-ADvp LC 泵、SPD-M20A PDA 检测器(在 254 nM 操作)和 SCL-10A 系统控制器组成。自动进样器是 Gilson 自动进样器 Gilson 215 柱温箱 Jones Chromatography 7990R ELSD Sedere Sedex 85	
柱	Waters Symmetry C-18	
	粒径	3.5 微米
	尺寸	30 * 4.6 mm ID
注射容量	10µL	
柱温	60℃	
流速	3.0 mL/min	
流动相	A	0.05% TFA 水溶液
	B	0.05% TFA 的甲醇溶液
	总运行时间	2.8 min
	梯度	非线性
UV 检测	波长	254 nm
ELSD 检测	温度:	50℃
	气体压力:	4.4 巴
	时间	梯度
	0.01 min	17% B/A
	0.27 min	28% B/A
	0.53 min	39% B/A
	0.80 min	50% B/A
	1.07 min	59% B/A
	1.34 min	68% B/A
	1.60 min	78% B/A
	1.87 min	86% B/A
	2.14 min	93% B/A
	2.38 min	100% B
	2.40 min	17% B/A
	2.80 min	17% B/A

[0176] 手性 HPLC 方法的描述

[0177] 在装配有二极管阵列检测器的 Hewlett Packard 1100 系列系统上,应用 LC Rev. A. 08. 03[847] 的 ChemStation,测定了对映体纯度。HPLC 方法的参数描述在下表(表 2)中。化合物(X)具有保留时间约 13.6-13.7 分钟,同时其对映体 4-((1S, 3R)-6-氯-3-苯基-茛满-1-基)-1, 2, 2-三甲基-哌嗪在 8.5-8.6 分钟洗脱。

[0178]

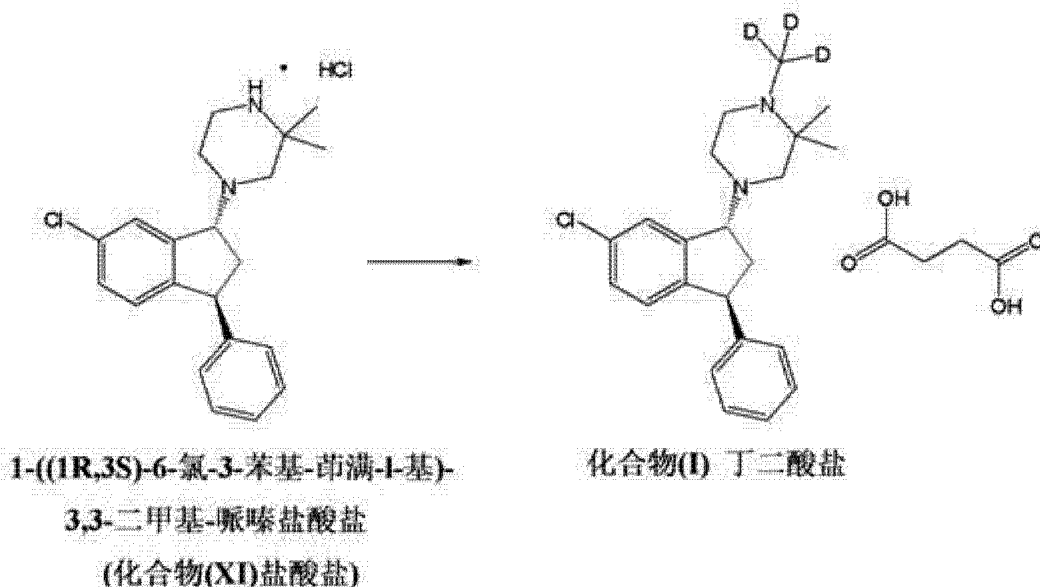
表 2: 手性 HPLC 分析的方法

样品制备	1-3mg/mL 的己烷/2-丙醇(80/20v/v)溶液
柱:	Chiralpak ADH 5 μ m 250x4.6mm
柱温(°C)	30
注射(μ L)	5
检测:	
波长, 带宽(nm)	240.8
总运行时间	30 min
流速(mL.min ⁻¹):	0.6
流动相	己烷/2-丙醇/二乙胺/丙酸 90/10/0.2/2

[0179] 实施例 1 4-((1R, 3S)-6-氯-3-苯基-茛满-1-基)-1-甲基-*d*₃-2, 2-二甲基-哌嗪·丁二酸(化合物(I))·丁二酸盐的制备。

[0180] 方案 8. 化合物(I)的合成。

[0181]



[0182] 将 1-((1R, 3S)-6-氯-3-苯基-茛满-1-基)-3, 3-二甲基-哌嗪盐酸盐 (11.1 g) 溶解在甲苯 (74 mL) 和水 (74 mL) 的混合物中。1-((1R, 3S)-6-氯-3-苯基-茛满-1-基)-3, 3-二甲基-哌嗪盐酸盐的制备公开在专利文献 (Dahl, Wøhlk Nielsen, Suteu, Robin, Brøsen W02006/086984 A1; Bang-Andersen, Bøgesø, Jensen, Svane, Dahl, Howells, Lyngsø, Mow W02005/016901 A1; 各自在此整体上引入作为参考) 中。加入 12.0 M 氢氧化钾水溶液 (5.38 mL)、溴化四正丁基铵 (1.42 g)、和 *d*₃-碘甲烷 (Aldrich 目录号 # 176036; 2.4 mL), 并将该混合物在室温下搅拌 18 小时 (方案 8)。将混合物通过玻璃过滤器过滤到分液漏斗中。在过滤器上的固体用甲苯 (50 mL) 洗入分液漏斗中。水层用甲苯 (100 mL) 萃取, 将合并的有机层用浓氨水 (100 mL) 随后用水 (100 mL) 洗涤, 然后经硫酸钠干燥, 过滤, 并真空浓缩, 得到微黄色油。将油在真空下冷却至 -78°C, 固化该油。升温至室温, 油变成为半固体。

[0183] 将该物质溶解于丙酮 (30 mL);在单独的烧瓶中将丁二酸 (3.46 g) 悬浮于丙酮 (30 mL),并加热至回流(不是所有的二酸进入溶液)。将酸悬浮液加入到粗产物的溶液中,向丁二酸残渣中加入额外的丙酮 (50 mL),然后倒入溶液中。将混合物搅拌过夜。过夜产生部分沉淀,将混合物真空浓缩。将剩余物重新溶解在丙酮 (70 mL) 中,加热至回流,并使其冷却至室温并搅拌 2 小时。

[0184] 将混合物过滤,得到 4-((1R,3S)-6-氯-3-苯基-茛满-1-基)-1-甲基- d_3 -2,2-二甲基-哌嗪丁二酸(化合物(I)·丁二酸盐;7.61 g)。LC-MS(方法131):RT(UV) 1.57 分钟;UV/ELS 纯度 100%/100%;实测质量为 358.0。3 个氘原子的掺入 >99 %。质子-解耦的 ^{13}C NMR 光谱显示出在 36.4 ppm 附近七重峰,对应于氘化的 M2 代谢位点;这个信号在质子-和氘-解耦的 ^{13}C NMR 光谱中瓦解为单峰。在这两个光谱中所有其他信号为单峰。光学纯度 >95% ee。

[0185] 实施例 2 4-((1R,3S)-6-氯-3-苯基-茛满-1-基)-1-甲基- d_3 -2,2-二甲基-哌嗪丁二酸(化合物(I)·丁二酸盐)制备的替代方法。

[0186] 通过将相应的盐酸盐 23.4 g 分配在水 (100 mL)、浓氢氧化钾水溶液 (40 mL)、和甲苯 (250 mL) 的混合物中,由该盐制得 1-((1R,3S)-6-氯-3-苯基-茛满-1-基)-3,3-二甲基-哌嗪的游离碱。有机层用水 (50 mL) 和浓氢氧化钾水溶液 (10 mL) 的混合物洗涤。将合并的水层用甲苯 (75 mL) 萃取。将合并的有机层经硫酸钠干燥,过滤,并真空浓缩,得到游离碱的 1-((1R,3S)-6-氯-3-苯基-茛满-1-基)-3,3-二甲基-哌嗪 (21.0 g),为无色油。将该物质溶解在甲苯 (150 mL) 和水 (150 mL) 的混合物中,然后加入 12.0 M 氢氧化钾水溶液 (11.3 mL)、溴化四正丁基铵 (2.98 g)、和 d_3 -碘甲烷 (4.9 mL),并将混合物在室温下搅拌 18 小时。

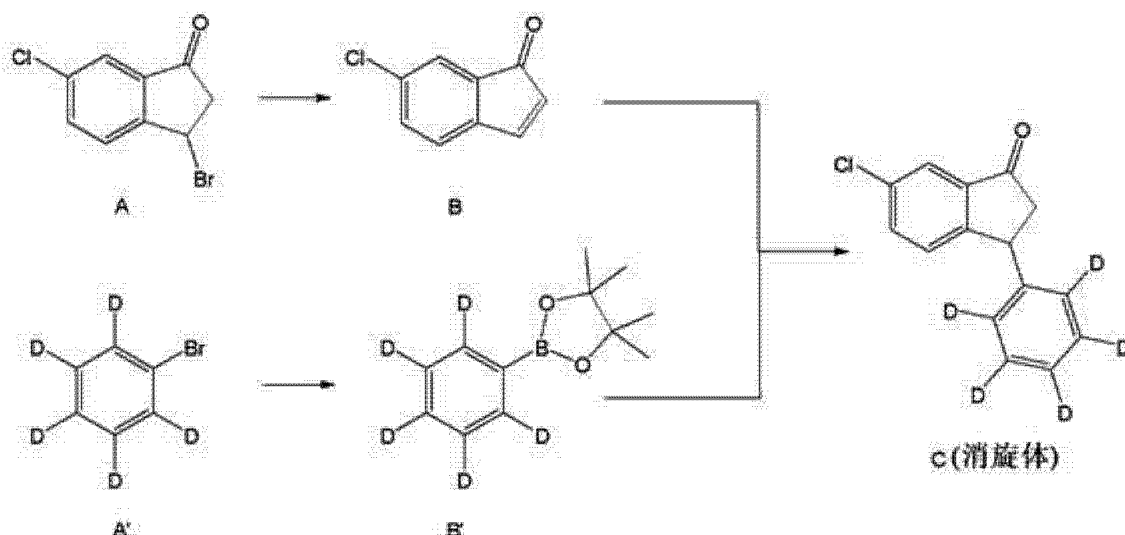
[0187] 如上所述进行了处理和纯化,得到 4-((1R,3S)-6-氯-3-苯基-茛满-1-基)-1-甲基- d_3 -2,2-二甲基-哌嗪·丁二酸(化合物(I)·丁二酸盐;14.34 g;48.9%)。

[0188] 实施例 3 4-((1R,3S)-6-氯-3-苯基- d_5 -茛满-1-基)-1,2,2-三甲基-哌嗪(化合物(II))和 4-((1R,3S)-6-氯-3-苯基- d_5 -茛满-1-基)-1-甲基- d_3 -2,2-二甲基-哌嗪(化合物(IV))的制备。

[0189] 向化合物 A (57 g) 的四氢呋喃 (600 mL) 溶液中,在 30 分钟内滴加入三乙胺 (30 mL)。将反应混合物在室温下保持 3 小时。将沉淀的固体过滤,在真空浓缩滤液。剩余物从二乙醚中再沉淀析出,得到黄色固体化合物 B (31 g)。向化合物苯基- d_5 -硼酸 (25 g) 的 1,4-二噁烷/水 (900 mL/90 mL) 的溶液中,加入 $[\text{Rh}(\text{ndb})_2]\text{BF}_4$ (1.3 g)、消旋的 BINAP (2.1 g) 和三乙胺 (14 mL),然后将反应混合物在 N_2 下室温保持 2 小时。然后加入化合物二氢茛满酮 (19 g),并将所得混合物加热至 100°C 保持 3 小时。将沉淀的固体滤出。将滤液真空浓缩。剩余物通过色谱法纯化,得到茛满酮 C (10 g)。

[0190] 方案 9. 化合物 C 的合成。

[0191]



[0192] 13.4 kg 3-溴-6-氯-茛满-1-酮 (A; 该物质的参考, 参见 Bøgesø EP 35363 A1 19810909 和 Kehler, Juhl, Püschl, WO 2008025361; 各自在此整体上引入作为参考) 溶解于四氢呋喃 (170.8 L), 并将溶液冷却至 0-5°C (方案 9)。在 0.5 小时内加入三乙胺 (9.1 L)。将混合物在 0-5°C 下搅拌 5 小时, 然后在 0.5 小时内加入另外部分的三乙胺 (2.48 L), 并继续搅拌 2 小时。过滤混合物, 将滤液浓缩至 30 L, 然后加入正庚烷 (102 L)。将体积减少至 60 L。加入更多的正庚烷 (203 L), 并将该混合物搅拌 1 小时。加入硅胶 (17.2 kg)。将混合物过滤, 并将剩余固体用正庚烷 (100 L) 洗涤。将合并的滤液浓缩至 30 L, 并在 0-5°C 搅拌 1 小时。将混合物离心, 将剩余的固体干燥, 得到 6-氯-茛-1-酮 (化合物 B; 2.42 kg), 其纯度足以用于下一步骤。

[0193] 将 2-甲基-四氢呋喃 (85 L) 和 *N,N*-二甲基乙酰胺 (12.4 L) 加入到反应器中, 随后加入乙酸钾 (10.9 kg) 和双(频哪醇合)二硼 (14.8 kg)。将所得混合物搅拌 0.5 小时。加入 Pd(dppf)Cl₂-DCM (0.91 kg), 随后加入溴苯-*d*₅ (9.0 kg) 和 2-甲基-四氢呋喃 (12.2 L)。将混合物加热至 80-85°C 保持 3 小时, 然后将温度降低到环境温度。将粗混合物通过硅藻土和硅胶过滤。将滤饼用 2-甲基-四氢呋喃 (31 L) 洗涤。将合并的滤液浓缩至约 25 L, 同时保持温度低于 35°C。加入正庚烷 (52 L) 和 7% NaHCO₃ 水溶液 (31 L), 并将混合物搅拌 0.5 小时。将有机层用 7% NaHCO₃ 水溶液 (31 L) 搅拌 0.5 小时。将合并的水层用正庚烷 (22 L) 萃取 0.5 小时。将合并的有机萃取物用 25% NaCl 水溶液 (50 L) 洗涤 0.5 小时。浓缩有机层, 同时保持温度低于 35°C, 得到 4,4,5,5-四甲基-2-*d*₅-苯基-[1,3,2]二氧杂环戊硼烷 (化合物 B'; 10.5 kg), 其纯度足以用于下一步骤。

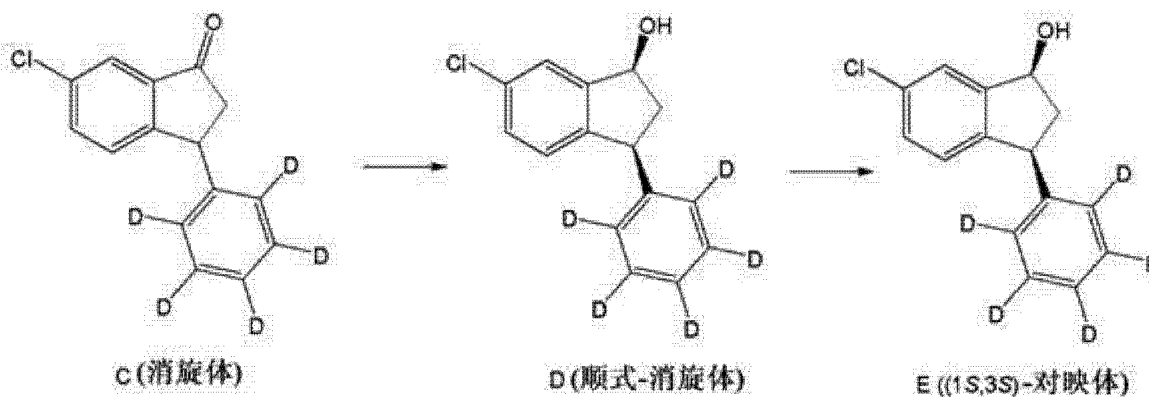
[0194] 向反应器中依次加入 1,4-二噁烷 (85 L)、6-氯-茛-1-酮 (化合物 B; 9.09 kg, 以类似上面所述的方式制备)、1,5-环辛二烯 (0.2 L)、双(降冰片二烯)铯(I)四氟硼酸盐 (0.52 kg)、三乙胺 (5.5 L)、4,4,5,5-四甲基-2-*d*₅-苯基-[1,3,2]二氧杂环戊硼烷 (化合物 B'; 6.5 kg)、和 1,4-二噁烷 (26 L)。将混合物加热至 48-53°C, 并在该温度下搅拌 5 小时。通过加入 2M HCl 水溶液 (13 kg) 将反应猝灭。然后加入正庚烷 (110 L)、甲基叔丁基醚 (32 L)、和水 (90 L), 并将所得混合物搅拌 0.3 小时。将有机层用水 (90 L) 洗涤 0.3 小时。将合并的水层用甲基叔丁基醚 (30 L) 和正庚烷 (57 L) 的混合物萃取 0.3 小时。合并的有机层通过硅胶 (13 kg) 过滤。滤饼用 2:1 正庚烷和甲基叔丁基醚的混合物 (19.5

kg) 洗涤。将滤液浓缩至约 25 L。加入正庚烷 (45 L), 并将体积减少到约 25 L。加入正庚烷 (45 L), 并将体积减少到约 35 L。混合物在 0-5℃ 搅拌 3 小时。将混合物离心, 干燥剩余的固体, 得到消旋的 6-氯-3- d_5 -苯基-茛满-1-酮 (化合物 C; 8.4 kg), 其纯度足以用于下一步骤。

[0195] 将四氢呋喃 (90 L) 加入到反应器中, 接着加入水 (10 L) 和 6-氯-3- d_5 -苯基-茛满-1-酮 (化合物 C; 7.73 kg) (方案 10)。将混合物冷却至 -35 ~ -30℃。分批加入硼氢化钠 (1.5 kg), 同时保持温度在 -35 ~ -30℃。将所得混合物在 -35 ~ -30℃ 搅拌 5 小时, 然后使其升温至环境温度。通过加入 2M HCl 水溶液 (7.6 kg) 淬灭过量的硼氢化钠, 同时保持温度在 45℃ 下。加入水 (17 L) 和甲基叔丁基醚 (67 L), 并将该混合物搅拌 0.3 小时。水层用甲基叔丁基醚 (39 L) 萃取 0.3 小时。合并的有机层用盐水 (36 kg) 洗涤 0.3 小时。将有机层通过硅胶 (6.4 kg) 过滤。将滤饼用甲基叔丁基醚 (20 L) 洗涤。将合并的滤液浓缩至约 30 L, 同时保持温度在 45℃ 下。加入正庚烷 (55 L), 将所得混合物浓缩至约 30 L, 同时保持温度在 45℃ 下。将所得混合物在 0-5℃ 下搅拌 2 小时。将混合物离心, 滤饼用正庚烷 (12 L) 洗涤, 随后将其再次离心。将剩余的固体进行干燥, 得到粗 D。将这种物质 4.87 kg 溶于甲基叔丁基醚 (20 L), 并用 Na_2SO_4 (2 kg) 干燥 0.25 小时。将混合物过滤, 滤饼用甲基叔丁基醚 (4.4 L) 洗涤。将合并的滤液浓缩至约 20 L, 同时保持温度在 45℃ 下。加入正庚烷 (32 L), 并使该混合物至约 25 L, 同时保持温度在 45℃ 下。加入正庚烷 (16 L), 并使该混合物至约 25 L, 同时保持温度在 45℃ 下。将固体滤出并干燥, 得到消旋的顺式-6-氯-3- d_5 -苯基-茛满-1-醇 (化合物 D; 4.99 kg), 其纯度足以用于下一步骤。

[0196] 方案 10. 化合物 E 的合成和拆分。

[0197]



[0198] 向消旋的顺式-6-氯-3- d_5 -苯基-茛满-1-醇 (化合物 D; 50 g) 的 2-异丙氧基丙烷 (200 mL) 溶液中, 加入丁酸乙烯酯 (120 mL) 和 Novozym-435 (15 g)。混合物在环境温度下保存 2 天。滤出固体。将滤液蒸发并经硅胶色谱法纯化, 得到 (1S, 3S)-6-氯-3- d_5 -苯基-茛满-1-醇 (化合物 E; 13 g), 其纯度足以用于下一步骤。

[0199] 在环境温度下, 对 (1S, 3S)-6-氯-3- d_5 -苯基-茛满-1-醇 (化合物 E; 7 g) 的 THF (100 mL) 的溶液, 用 SOCl_2 (6.6 g) 处理过夜。将混合物倒入冰冷的水中, 并用乙酸乙酯萃取。有机层用盐水洗涤。将有机层用 Na_2SO_4 干燥, 过滤, 并真空浓缩, 得到中间体氯化物 (7.5 g)。将 3.5 g 这种物质溶于 2-丁酮 (50 mL), 并在 K_2CO_3 (2.7 g) 存在下, 用 2, 2-二甲基-哌嗪 (1.7 g) 回流处理过夜。将固体滤出。真空浓缩滤液, 剩余物在装备 Synergi

C18 柱 (250mm* 50mm, 10 μ m) 的 Shimadzu FRC-10A 仪器上,通过制备型 HPLC 纯化,使用水和乙腈 (含有 0.1%TFA, v/v) 作为洗脱剂,得到 1-((1R, 3S)-6-氯-3- d_5 -苯基-茛满-1-基)-3, 3-二甲基-哌嗪 (化合物 F; 2.6 g), 其纯度足以用于下一步骤。

[0200] 将 1-((1R, 3S)-6-氯-3- d_5 -苯基-茛满-1-基)-3, 3-二甲基-哌嗪 (化合物 F; 2.2 g) 的 HCHO/HCOOH (3 mL/3 mL) 的溶液回流过夜。真空除去挥发物。剩余物分配在乙酸乙酯和 10% NaOH 水溶液之间。将有机层用 Na_2SO_4 干燥, 过滤, 并真空浓缩。剩余物通过硅胶色谱法纯化, 得到 4-((1R, 3S)-6-氯-3- d_5 -苯基-茛满-1-基)-1, 2, 2-三甲基-哌嗪 (化合物 (II); 1.89 g)。LC-MS (方法 WXV-AB05): RT(UV) 2.43 min; UV/ELS 纯度 95.1%/99.6%; 实测质量为 360.2。5 个氘原子的掺入 >95%。质子-解耦的 ^{13}C NMR 光谱显示在 126.1、127.2 和 128.2 ppm 附近 3 个三重峰, 对应于氘化的 M3 代谢位点; 这些信号在质子-和氘-解耦的 ^{13}C NMR 光谱中瓦解为 3 个单峰。在这两个光谱中所有其他信号为单峰。光学纯度 >95% ee。

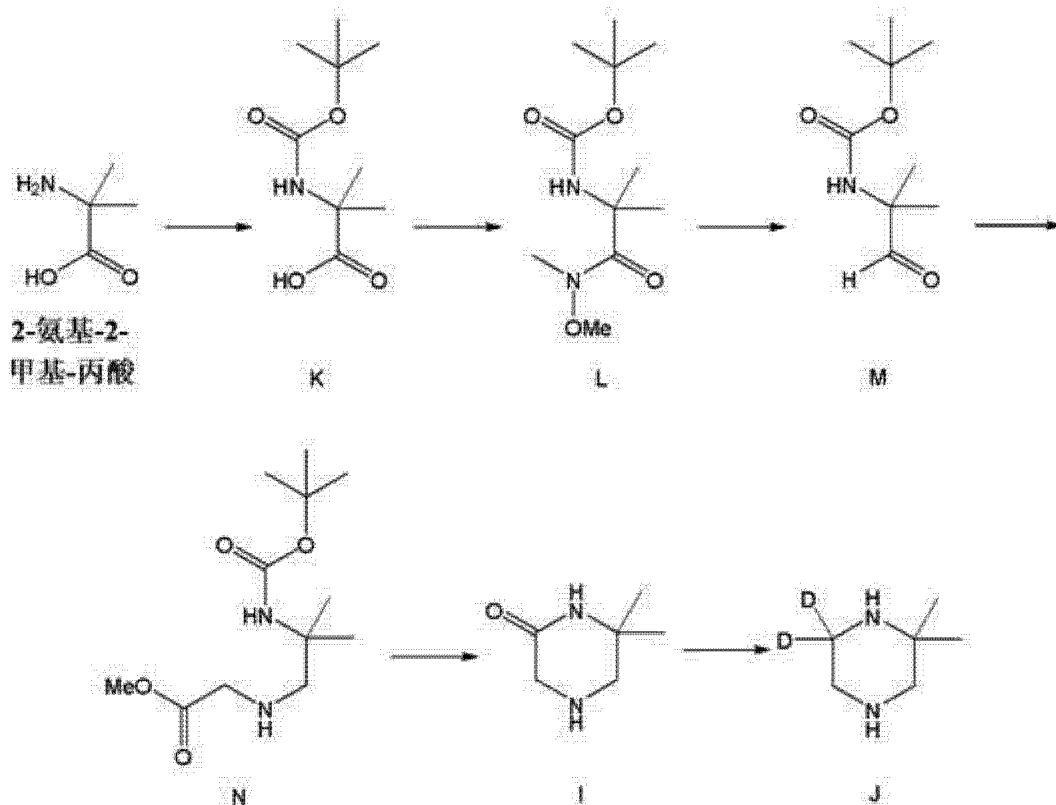
[0201] 将 1-((1R, 3S)-6-氯-3- d_5 -苯基-茛满-1-基)-3, 3-二甲基-哌嗪 (化合物 F; 3.0 g) 的 DCD₀/DCOOD (4 mL/4 mL) 的溶液回流过夜。真空除去挥发物。剩余物分配在乙酸乙酯和 10% NaOH 水溶液之间。将有机层用 Na_2SO_4 干燥, 过滤, 并真空浓缩。剩余物通过硅胶色谱法纯化, 得到 4-((1R, 3S)-6-氯-3- d_5 -苯基-茛满-1-基)-1- d_3 -甲基-2, 2-二甲基-哌嗪 (化合物 (IV); 2.14 g)。LC-MS (方法 WXV-AB10): RT(UV) 2.06 min; UV/ELS 纯度 98%/100%; 实测质量为 363.3。8 个氘原子的掺入 >94%。质子-解耦的 ^{13}C NMR 光谱显示在 36.4 ppm 附近七重峰, 对应于氘化的 M2 代谢位点; 这个信号在质子-和氘-解耦的 ^{13}C NMR 光谱中瓦解为单峰。质子-解耦的 ^{13}C NMR 光谱进一步显示在 126.1、127.2 和 128.2 ppm 附近 3 个三重峰, 对应于氘化的 M3 代谢位点; 这些信号在质子-和氘-解耦的 ^{13}C NMR 光谱中瓦解为 3 个单峰。在这两个光谱中所有其他信号为单峰。光学纯度 >95% ee。

[0202] 实施例 4: 4-((1R, 3S)-6-氯-3-苯基-茛满-1-基)-1, 2, 2-三甲基-哌嗪-6, 6- d_2 (化合物 (III))、4-((1R, 3S)-6-氯-3-苯基-茛满-1-基)-1-甲基- d_3 -2, 2-二甲基-哌嗪-6, 6- d_2 (化合物 (V))、4-((1R, 3S)-6-氯-3-苯基- d_5 -茛满-1-基)-1-甲基- d_3 -2, 2-二甲基-哌嗪-6, 6- d_2 (化合物 (VI))、和 4-((1R, 3S)-6-氯-3-苯基- d_5 -茛满-1-基)-1, 2, 2-三甲基-哌嗪-6, 6- d_2 (化合物 (VII)) 的制备。

[0203] 将 2-氨基-2-甲基-丙酸 (50.0 g) 悬浮于甲醇和三乙胺的混合物 (9:1, 1.2 L) 中 (方案 11)。搅拌下加入 1M NaOH 水溶液 (450 mL), 直到所有的固体溶解。加入二碳酸二叔丁酯 (Boc_2O ; 214.0 g), 在环境温度下搅拌混合物过夜。在真空下将有机挥发物除去。加入 EtOAc (500 mL)。有机层用盐水洗涤, 经 Na_2SO_4 干燥, 过滤, 然后浓缩, 得到白色固体的 2-叔丁氧羰基氨基-2-甲基-丙酸 (化合物 K; 90 g), 将其直接用于直接下一步骤。

[0204] 方案 11. 中间体 J 的合成。

[0205]



[0206] 将得到的 2-叔丁氧羰基氨基-2-甲基-丙酸 (化合物 K; 60.0 g) 和 1-乙基-3-(3-二甲基氨基丙基) 碳二亚胺盐酸盐 (EDC-HCl; 86.4 g) 于二氯甲烷 (900 mL) 的混合物在环境温度下搅拌, 然后加入 N, O-二甲基羟胺盐酸盐 (35.3 g) 和三乙胺 (150 mL)。将所得混合物在环境温度下搅拌 3 天。加入水, 并在真空中除去大多数挥发物。让剩余物在 DCM 和 NaHCO_3 水溶液之间分配。将有机层依次用 3M HCl 水溶液、盐水洗涤, 然后经 Na_2SO_4 干燥, 过滤, 并真空浓缩。剩余物通过硅胶色谱法纯化, 得到白色固体的 [1-(甲氧基-甲基-氨基甲酰基)-1-甲基-乙基]-氨基甲酸叔丁基酯 (化合物 L; 28.2 g), 其纯度足以用于下一步骤。

[0207] 向搅拌的 [1-(甲氧基-甲基-氨基甲酰基)-1-甲基-乙基]-氨基甲酸叔丁基酯 (化合物 L; 42.0 g) 的无水二乙醚 (1.5 L) 溶液中, 在 -40°C 下加入氢化铝锂 (7.8 g)。然后在该温度下搅拌约 5 分钟。用硫酸氢钾水溶液猝灭过量的 LiAlH_4 。让得到的混合物在 EtOAc 和 3M HCl 水溶液之间分配。将有机层用饱和 NaHCO_3 水溶液洗涤, 经 Na_2SO_4 干燥, 过滤, 并真空浓缩, 得到 (1,1-二甲基-2-氧代-乙基)-氨基甲酸叔丁基酯 (化合物 M; 29 g), 其纯度足以用于下一步骤。

[0208] 将氨基-乙酸甲酯盐酸盐 (80.6 g) 和 Et_3N (160 mL) 溶于 DCM (1000 mL), 搅拌 15 分钟, 以从盐中释放出胺。然后加入 (1,1-二甲基-2-氧代-乙基)-氨基甲酸叔丁基酯 (化合物 M; 29.0 g) 于 DCM (600 mL) 的溶液。将所得混合物在环境温度下搅拌 0.5 小时, 然后加入 $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (102 g), 并将混合物在环境温度下搅拌过夜。加入饱和 NaHCO_3 水溶液。水层用 DCM 萃取。将合并的有机层用 Na_2SO_4 干燥, 过滤, 并真空浓缩。剩余物通过硅胶色谱法纯化, 得到白色固体的 (2-叔丁氧羰基氨基-2-甲基-丙基氨基)-乙酸甲酯 (化合物 N; 26.5 g), 将其直接用于下一步骤。

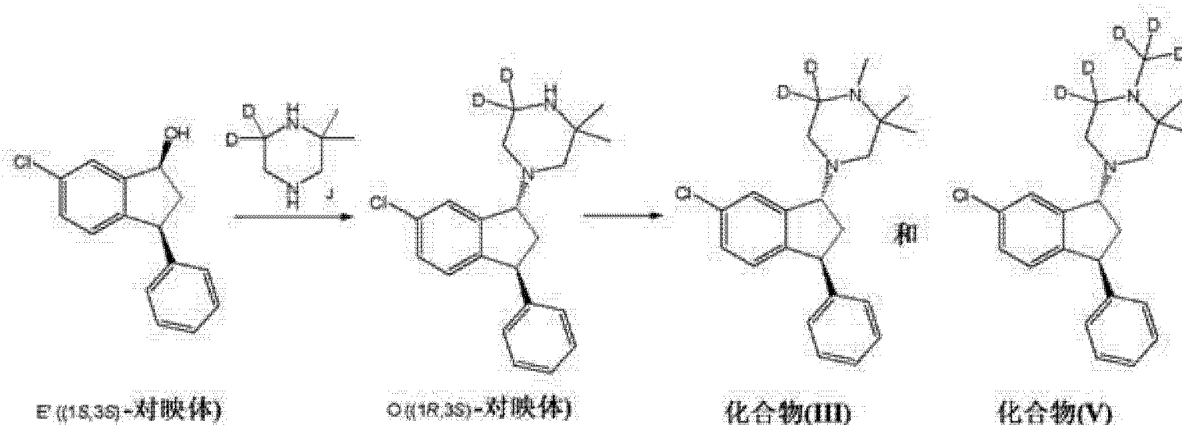
[0209] 将 (2-叔丁氧羰基氨基-2-甲基-丙基氨基)-乙酸甲酯 (化合物 N; 26.5 g) 于

DCM(800 mL)的混合物在环境温度下搅拌,逐滴加入TFA(180 mL)。该混合物在30-40℃下搅拌5小时,随后将其真空浓缩。将剩余物溶于甲苯和水之间进行分配。将有机层用 Na_2SO_4 干燥,过滤,并真空浓缩。剩余的固体溶于乙醇(400 mL)和甲醇(90 mL)的混合物中。加入 K_2CO_3 (207 g),并将混合物回流过夜。将混合物冷却至室温。加入DCM(2500 mL),并将该混合物在环境温度下搅拌1小时。将固体滤出,在真空下浓缩滤液,得到白色固体的6,6-二甲基-哌嗪-2-酮(化合物I;5.85 g),其纯度足以用于下一步骤。[0182]在0℃下搅拌6,6-二甲基-哌嗪-2-酮(化合物I;3.6 g)于THF(20 mL)的溶液。加入氘化铝锂(LiAlD_4 ;3.6 g),然后将混合物回流过夜。将混合物冷却至环境温度,加入 Na_2SO_4 。将混合物搅拌0.5小时,然后在真空中除去大部分挥发物。在环境温度下将剩余物悬浮于饱和的HCl/EtOAc溶液中0.5小时。将固体滤出并干燥,得到2,2- d_2 -6,6-二甲基-哌嗪双盐酸盐(化合物J \cdot 2HCl;5.3 g),其纯度足以用于下一步骤。

[0210] 向化合物E'(5 g)于THF(50 mL)溶液中,加入 SOCl_2 (4.7 g),并在环境温度下将所得混合物搅拌过夜(方案12)。将该混合物倒入冰-水中,用EtOAc萃取。有机层用盐水洗涤,经 Na_2SO_4 干燥,过滤,并真空浓缩,得到相应的氯化物(5.3 g),该产物直接用于下一步骤。将3.3g该物质溶于2-丁酮(50 mL),并在 K_2CO_3 (8.28 g)存在下与2,2- d_2 -6,6-二甲基-哌嗪(化合物J;3 g)回流反应过夜。将固体滤出。真空浓缩滤液。剩余物在装备Synergy C18柱(250mm* 50mm, 10 μm)的Shimadzu FRC-10A仪器上,通过制备型HPLC纯化,使用水和乙腈(含有0.1%TFA, v/v)作为洗脱剂,得到1-((1R,3S)-6-氯-3-苯基-茛满-1-基)-3,3- d_2 -5,5-二甲基-哌嗪(化合物O;1.7 g)。

[0211] 方案12. 化合物(III)和化合物(V)的合成。

[0212]



[0213] 将1-((1R,3S)-6-氯-3-苯基-茛满-1-基)-3,3- d_2 -5,5-二甲基-哌嗪(化合物O;0.5 g)于HCHO/HCOOH(1 mL/1 mL)的溶液回流过夜。真空除去挥发物。让剩余物在EtOAc和10% NaOH水溶液之间分配。将有机层经 Na_2SO_4 干燥,过滤,真空下浓缩。剩余物通过色谱法在硅胶上纯化,得到4-((1R,3S)-6-氯-3-苯基-茛满-1-基)-1,2,2-三甲基-哌嗪-6,6- d_2 (化合物(III);0.33 g)。LC-MS(方法WXV-AB30): RT(UV) 1.42 min;UV/ELS纯度100%/100%;实测质量为357.2。2个氘原子的掺入>97%。质子-解耦的 ^{13}C NMR光谱显示在49.5 ppm附近五重峰,对应于氘化的M1代谢位点;该信号在质子-和氘-解耦的 ^{13}C NMR光谱中瓦解为单峰。质子-解耦的 ^{13}C NMR光谱进一步显示在126.1、127.2、和128.2 ppm附近3个三重峰,对应于氘化的M3代谢位点;这些信号在质子-和氘-解耦

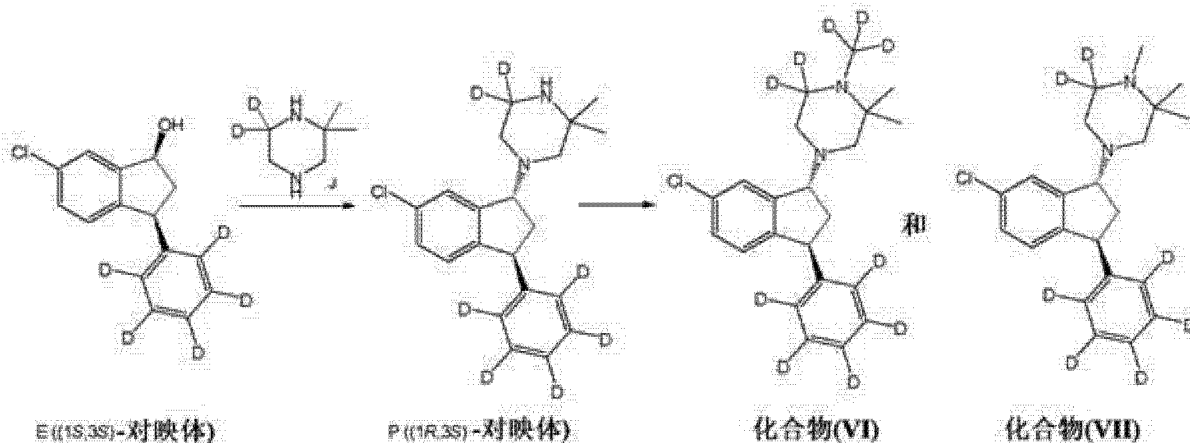
的 ^{13}C NMR 光谱中瓦解为 3 个单峰。在这两个光谱中所有其他信号为单峰。光学纯度 >95% ee。

[0214] 将 1-((1R, 3S)-6-氯-3-苯基-茛满-1-基)-3, 3- d_2 -5, 5-二甲基-哌嗪 (化合物 O; 0.7 g) 于 DCD₀/DCO₀D (1 mL/1 mL) 的溶液回流过夜。真空除去挥发物。让剩余物在 EtOAc 和 10% NaOH 水溶液之间分配。将有机层经 Na₂SO₄ 干燥, 过滤, 真空下浓缩。剩余物通过色谱法在硅胶上纯化, 得到 4-((1R, 3S)-6-氯-3-苯基-茛满-1-基)-1-甲基- d_3 -2, 2-二甲基-哌嗪-6, 6- d_2 (化合物 V); 0.49 g)。LC-MS (方法 WXVAB25): RT (UV) 2.13 min; UV/ELS 纯度 100%/100%; 实测质量为 360.2。5 个氘原子的掺入 >95%。质子-解耦的 ^{13}C NMR 显示在 36.4 ppm 附近七重峰, 对应于氘化的 M2 代谢位点; 该信号在质子-和氘-解耦的 ^{13}C NMR 光谱中瓦解为单峰。质子-解耦的 ^{13}C NMR 光谱进一步显示在 49.5 ppm 附近五重峰, 对应于氘化的 M1 代谢位点; 该信号在质子-和氘-解耦的 ^{13}C NMR 光谱中瓦解为单峰。在这两个光谱中所有其他信号为单峰。光学纯度 >95% ee。

[0215] 在环境温度下, 将 (1S, 3S)-6-氯-3- d_5 -苯基-茛满-1-醇 (化合物 E; 7 g) 的 THF (100 mL) 溶液用 SOCl₂ (6.6 g) 处理过夜 (方案 13)。将混合物倒入冰冷的水中, 并用乙酸乙酯萃取。将有机层用盐水洗涤。有机层用 Na₂SO₄ 干燥, 过滤, 真空下浓缩, 得到中间体氯化物 (7.5 g)。

[0216] 方案 13. 化合物 (VI) 和化合物 (VII) 的合成。

[0217]



[0218] 将 1.8 g 该物质溶于 2-丁酮 (30 mL), 并在 K₂CO₃ (5.5 g) 存在下与 2, 2- d_2 -6, 6-二甲基-哌嗪 (化合物 J; 1.4 g) 回流反应过夜。将固体滤出。真空浓缩滤液。剩余物在装备 Synergy C18 柱 (250mm* 50mm, 10 μm) 的 Shimadzu FRC-10A 仪器上, 通过制备型 HPLC 纯化, 使用水和乙腈 (含有 0.1% TFA, v/v) 作为洗脱剂, 得到 1-((1R, 3S)-6-氯-3- d_5 -苯基-茛满-1-基)-3, 3- d_2 -5, 5-二甲基-哌嗪 (化合物 P; 1.7 g)。

[0219] 将 1-((1R, 3S)-6-氯-3- d_5 -苯基-茛满-1-基)-3, 3- d_2 -5, 5-二甲基-哌嗪 (化合物 P; 1 g) 于 DCD₀/DCO₀D (1.5 mL/1.5 mL) 的溶液回流过夜。真空除去挥发物。让剩余物在 EtOAc 和 10% NaOH 水溶液之间分配。将有机层经 Na₂SO₄ 干燥, 过滤, 真空下浓缩。剩余物通过色谱法在硅胶上纯化, 得到 4-((1R, 3S)-6-氯-3- d_5 -苯基-茛满-1-基)-1- d_3 -甲基-2, 2-二甲基-哌嗪-6, 6- d_2 (化合物 (VI); 0.55 g)。LC-MS (方法 WuXiAB25): RT (UV) 2.13 min; UV/ELS 纯度 98.2%/100%; 实测质量为 365.2。10 个氘原子的掺入 >91%。质

子-解耦的 ^{13}C NMR 光谱显示在 36.4 ppm 附近七重峰,对应于氘化的 M2 代谢位点;该信号在质子-和氘-解耦的 ^{13}C NMR 光谱中瓦解为单峰。质子-解耦的 ^{13}C NMR 光谱进一步显示在 49.5 ppm 附近五重峰,对应于氘化的 M1 代谢位点;该信号在质子-和氘-解耦的 ^{13}C NMR 光谱中瓦解为单峰。质子-解耦的 ^{13}C NMR 光谱进一步显示在 126.1、127.2、和 128.2 ppm 附近 3 个三重峰,对应于氘化的 M3 代谢位点;这些信号在质子-和氘-解耦的 ^{13}C NMR 光谱中瓦解为 3 个单峰。在这两个光谱中所有其他信号为单峰。光学纯度 >95% ee。

[0220] 将 1-((1R,3S)-6-氯-3- d_5 -苯基-茛满-1-基)-3,3- d_2 -5,5-二甲基-哌嗪(化合物 P;0.7 g)于 HCHO/HCOOH(1 mL/1 mL)的溶液回流过夜。真空除去挥发物。让剩余物在 EtOAc 和 10% NaOH 水溶液之间分配。将有机层经 Na_2SO_4 干燥,过滤,真空下浓缩。剩余物通过色谱法在硅胶上纯化,得到 4-((1R,3S)-6-氯-3- d_5 -苯基-茛满-1-基)-1-甲基-2,2-二甲基-哌嗪-6,6- d_2 (化合物(VII);0.47 g)。LC-MS(方法 WXV-AB30): RT(UV) 1.33 min;UV/ELS 纯度 97.4%/100%;实测质量为 362.3。7 个氘原子的掺入 >93 %。质子-解耦的 ^{13}C NMR 光谱显示在 49.5 ppm 附近五重峰,对应于氘化的 M1 代谢位点;该信号在质子-和氘-解耦的 ^{13}C NMR 光谱中瓦解为单峰。质子-解耦的 ^{13}C NMR 光谱进一步显示在 126.1、127.2、和 128.2 ppm 附近 3 个三重峰,对应于氘化的 M3 代谢位点;这些信号在质子-和氘-解耦的 ^{13}C NMR 光谱中瓦解为 3 个单峰。在这两个光谱中所有其他信号为单峰。光学纯度 >95% ee。

[0221] 实施例 5: 携带氘而非氘的 NMR 测定位置的描述。

[0222] 在配有 5 mm TCI 冷冻探针的 Bruker 600-Avance-III 光谱仪上,对于 ^{13}C 在 150.91 MHz 下操作,记录了 NMR 光谱。溶剂 CDCl_3 用作质子-解耦实验的内部参照,同时使用门控锁,记录了质子-和反门控氘-解耦的光谱。本发明化合物的两种光谱间的差异确定了氘原子的位置。当将汇总于下表(表 3)的这种信息与电喷雾质谱法数据(其确定氘化程度)相结合时,本发明化合物的结构可以明确地被指定。

[0223]

表 3: 化合物的碳 NMR 数据。

化合物	M2(甲基@~36.4 ppm)		M1(亚甲基@~49.5ppm)		M3(苯基@~126.1 ppm, ~127.2(2C)和~128.2(2C))	
	¹³ C NMR 质子-解耦 的	¹³ C NMR 质子-和氘- 解耦的	¹³ C NMR 质子-解耦 的	¹³ C NMR 质子-和氘- 解耦的	¹³ C NMR 质子-解耦 的	¹³ C NMR 质子-和氘- 解耦的
(I)	七重峰	单峰	单峰	单峰	单峰	单峰
(II)	单峰	单峰	单峰	单峰	3 个三重峰	3 个单峰
(III)	单峰	单峰	五重峰	单峰	3 个单峰	3 个单峰
(IV)	七重峰	单峰	单峰	单峰	3 个三重峰	3 个单峰
(V)	七重峰	单峰	五重峰	单峰	3 个单峰	3 个单峰
(VI)	七重峰	单峰	五重峰	单峰	3 个三重峰	3 个单峰
(VII)	单峰	单峰	五重峰	单峰	3 个三重峰	3 个单峰

本表中仅仅包括作为存在D而非H的本发明化合物中的结果'变化的'NMR信号。

[0224] 作为代表性实例,化合物 (II) 和化合物 (V) 的 ¹³C 质子-解耦的 (下面的光谱) 以及 ¹³C 质子-和氘-解耦的 (上面的光谱) NMR 光谱的相关区域显示在图 3 中。选定了化合物 (II) [图 3A] 和化合物 (V) [图 3B] 的质子-解耦的以及质子-和氘-解耦的 ¹³C NMR 光谱的区域。

[0225] 实施例 6: 确定氘化程度的电喷雾质谱法的描述。

[0226] 仪器: 在 Hewlett Packard 四极质谱仪型号 1100 LC-MSD 上, 获得了化合物酸性水溶液的质谱。在偶联质谱仪的 Agilent 1100 HPLC 系统上进行了液相色谱。

[0227] 实验: 通过将约 2 mg 物质溶解在 2 mL 甲醇+18 mL 10 mM 甲酸铵 pH 3.0 中, 制备了样品溶液。接着在分析前将溶液稀释 100 倍。为了得到“干净”的峰, 使用 Waters X-bridge C18, 3.5 μm (150x2.1mm) 柱、和 0.1% 三氟乙酸 / 乙腈 50/50 作为流动相, 对样品进行了色谱法分析。该操作程序得到感兴趣化合物在约 3.6 分钟洗脱的一个峰, 其包含本发明氘化化合物以及少量氘缺失的物种。从这些峰中获得的质谱被用于评价目标分子的物种形成。以占总计 100% 物质总量的百分数, 分析了结果。未分析化合物的实际效力, 仅仅分析了氘缺失物种的相对含量。

[0228] 作为代表性的实例, 化合物 (IV) 的质谱示于图 4。同位素模式质子化的化合物 (V) [M+H]⁺ 质量为 363.1u (362.1u + 1.0u) 和同位素离子 363.1u、364.1u、365.1u 和 366.1u 的比为 100:25.3:34.9:7.9; 计算 C₂₀H₂₂N₂ClD₈ 得到比为 100:25.2:34.9:8.3。此外, D₇-类似物和 D₃-类似物的实测质量分别为 362.1u 和 358.1u。在 364u、365u 和 366u 的信号主要是由于质子化的分子含有代替 ¹²C 和 ³⁵Cl 的 ¹³C 和 / 或 ³⁷Cl 同位素 (由于自然分布)。此数据显示 8 个氘原子的掺入大于 94%。

[0229] 实施例 7: 结合测定的实验。

[0230] 人类 D₂ 结合测定的描述

[0231] 按照基于 SPA 的竞争结合在含有 120 mM NaCl、5 mM KCl、4 mM MgCl₂、1.5 mM

CaCl₂、1 mM EDTA 的 50 mM Tris pH 7.4 测定缓冲液中,进行了该测定。

[0232] 将 1.5 nM ³H-雷氯必利 (Perkin Elmer, NET 975) 与测试化合物混合,然后加入 20 μg 均质的人 D₂受体膜制品和 0.25 mg SPA 珠 (WGA RPNQ 0001, Amersham),总体积 90 μL。测定板在振荡下室温孵育 60 分钟,随后在闪烁计数器 (TriLux, Wallac) 中计数。使用测定缓冲液确定了总结合(其包括约 15% 添加的放射性配体),而在 10 μM 氟哌啶醇的存在下确定了非特异性结合。这种非特异性结合构成约 10% 的总结合。

[0233] 数据点以 ³H-雷氯必利特异性结合的百分数表示,并通过非线性回归分析,使用 S 形可变斜率曲线拟合测定了 IC₅₀ 值(引起 ³H-雷氯必利特异性结合 50% 抑制的浓度)。根据 Cheng Prusoff 方程 ($K_i = IC_{50} / (1 + (L/K_D))$) 计算了解离常数 (K_i),其中游离的放射性配体 L 的浓度近似为测定中加入的 ³H-雷氯必利的浓度。由两个独立的饱和度测定法,各自进行了一式三份测定,³H-雷氯必利的 K_D 测定为 1.5 nM。

[0234] 人类 D₁结合测定的描述

[0235] 按照基于 SPA 的竞争结合在含有 120 mM NaCl、5 mM KCl、4 mM MgCl₂、1.5 mM CaCl₂、1 mM EDTA 的 50 mM Tris pH 7.4 测定缓冲液中,进行了该测定。将约 1 nM ³H-SCH23390 (Perkin Elmer, NET 930) 与测试化合物混合,然后加入 2.5 μg 均质的人 D₁受体膜制品和 0.25 mg SPA 珠 (WGA RPNQ 0001, Amersham),总体积 60 μL。

[0236] 测定板在振荡下室温孵育 60 分钟,然后将板进行离心,随后在闪烁计数器 (TriLux, Wallac) 中计数。使用测定缓冲液确定了总结合(其包括约 15% 添加的放射性配体),而在 10 μM 氟哌啶醇的存在下确定了非特异性结合。

[0237] 数据点以特异性结合的百分数表示,并通过非线性回归分析,使用 S 形可变斜率曲线拟合测定了 IC₅₀ 值(引起特异性结合 50% 抑制的浓度)。根据 Cheng Prusoff 方程 ($K_i = IC_{50} / (1 + (L/K_D))$) 计算了解离常数 (K_i),其中游离的放射性配体 L 的浓度近似为测定中加入的放射性配体的浓度。

[0238] 人类 5-HT_{2A}结合的描述

[0239] 该实验在 Cerep Contract Laboratories (委托目录 (Cat. ref.) # 471) 进行。

[0240] 化合物 (I) 也在体内设置中进行了测试,以证实该化合物的中枢效应。通过体内结合,评估了化合物对 D₂受体的体内亲和力,并观察到 60% 的目标占有。D₂受体的占有密切相关于动物模型和患者中的抗精神病效应。

[0241] 体内结合大鼠脑内 D₂受体的描述

[0242] 体内结合根据 Andersen 等 (Eur J Pharmacol, (1987) 144:1-6;在此以其整体引入作为参考) 和一些修改 (Kapur S. 等, J Pharm Exp Ther, 2003, 305, 625 - 631;在此以其整体引入作为参考) 进行。简言之,将 6 只大鼠 (雄性 Wistar, 180-200 g) 用 20 mg/kg 测试化合物皮下处理,30 分钟后通过尾静脉静脉内接受 9.4 μCi [³H]-雷氯必利。

[0243] 在注射放射性配体 15 分钟后,将动物通过颈椎脱臼处死,迅速取出大脑,将纹状体和小脑切出,并在 5 mL (小脑在 20 mL) 冰冷缓冲液 (50 mM K₃PO₄, pH 7.4) 中均浆。将 1.0 mL 的匀浆通过 0.1% PEI 浸泡的 Whatman GF/C 过滤器过滤。这在断头术随后 60 秒内完成。过滤器用 5ml 冰冷的缓冲液洗涤 2 次,并在闪烁计数器中计数。媒介物处理的动物组用来确定 [³H]-雷氯必利在纹状体的总结合和在小脑的非特异性结合。匀浆通过 BCA 蛋白质测定法 (Smith P.K. 等 (1985) Anal. Biochem., 150: 6-85;在此以其整体引入作为

参考)测定了蛋白质含量。

[0244] 实施例 8: 4-((1R, 3S)-6-氯-3-苯基-茛满-1-基)-1, 2, 2-三甲基-哌嗪(化合物(X))和4-((1R, 3S)-6-氯-3-苯基-茛满-1-基)-1-甲基- d_3 -2, 2-二甲基-哌嗪(化合物(I))的代谢研究。

[0245] 在 37°C 水浴下, 在 1M HEPES 缓冲的 DMEM 高葡萄糖中, 将冻存的狗(雄性 Beagle 狗)肝细胞(1 百万个细胞/mL 的悬浮液, 50 μ L/孔)在 96 孔板中预孵育 15 分钟。将细胞悬浮液加入 50 μ L 测试化合物(4-((1R, 3S)-6-氯-3-苯基-茛满-1-基)-1, 2, 2-三甲基-哌嗪(化合物(X))或 4-((1R, 3S)-6-氯-3-苯基-茛满-1-基)-1-甲基- d_3 -2, 2-二甲基-哌嗪(化合物(I))最终浓度为 0.1 或 1 μ M), 并进一步孵育 0、15、45、75 和 120 分钟。通过向细胞悬浮液中加入 100 μ L 乙腈停止反应, 然后将样品移出进行去甲基代谢物(化合物(XI))的 LC-MS 分析。数据以相对于内标物的 MS 面积表示。

[0246] 结果(图 5 和图 6)表明, 在 0.1 μ M 浓度(图 5)和在 1 μ M 浓度(图 6)下, 在冻存狗肝细胞中产生的去甲基代谢物(化合物(XI))来自氘化形式(化合物(I))的量比来自母体化合物(化合物(X))的量更低。

[0247] 实施例 9: 化合物的药理学试验。

[0248] 4-((1R, 3S)-6-氯-3-苯基-茛满-1-基)-1- d_3 -甲基-2, 2-二甲基-哌嗪(化合物(I)):

[0249] 在多巴胺 D_1 、多巴胺 D_2 和血清素 5-HT_{2A} 亲和力的三个体外实验中, 测试了 4-((1R, 3S)-6-氯-3-苯基-茛满-1-基)-1- d_3 -甲基-2, 2-二甲基-哌嗪(化合物(I))。

[0250] 按照结合测定的部分, 进行了实验。这些实验结果显示了 4-((1R, 3S)-6-氯-3-苯基-茛满-1-基)-1- d_3 -甲基-2, 2-二甲基-哌嗪的下述亲和力:

[0251] D_1 : K_i 对数平均值 = 7.5 nM (p K_i 0.88 +/- 0.15)

[0252] D_2 : K_i 对数平均值 = 34 nM (p K_i 1.54 +/- 0.11)

[0253] 5HT_{2A}: IC₅₀ = 1.14 nM

[0254] 这些结合亲和力表明, 化合物(I)具有生物活性, 可发挥抗精神病效力。

[0255] 化合物(II)和化合物(IV)的药理学试验。

[0256] 按照“结合试验”部分中所述, 进行了实验。两种化合物的实验结果提供如下。

[0257] 在多巴胺 D_1 和多巴胺 D_2 亲和力的两个体外实验中, 测试了化合物(II)和化合物(IV)。

[0258] 化合物(IV):

[0259] D_1 : K_i 对数平均值 = 26.1 nM (p K_i 1.42 +/- 0.03)

[0260] D_2 : K_i 对数平均值 = 26.7 nM (p K_i 1.43 +/- 0.04)

[0261] 化合物(II):

[0262] D_1 : K_i 对数平均值 = 23.2 nM (p K_i 1.37 +/- 0.03)

[0263] D_2 : K_i 对数平均值 = 26.5 nM (p K_i 1.42 +/- 0.03)

[0264] 这些结合亲和力表明, 化合物(II)和(IV)具有生物活性, 可发挥抗精神病效力。

[0265] 化合物(II)和(IV)也在体内设置中进行了测试, 以证实该化合物的中枢效应。通过体内结合, 评估了化合物对 D_2 受体的体内亲和力, 并观察到 70%(化合物(IV))和 75%(化合物(II))的目标占有。 D_2 受体的占有密切相关于动物模型和患者中的抗精神病效应。

[0266] 化合物 (I)-(VII) 和 (X) 在 Cerep Contract Laboratories(委托目录 (Cat. Refs.)# 44、46 和 471) 以一起分析进行了测定。受体结合的结果列于表 4 中。

[0267]

表 4. 化合物与 D₁、D₂ 和 5-HT_{2A} 的结合

化合物	选择性的人类 D ₁ 受体结合(K _i)	选择性的人类 D ₂ 受体结合(K _i)	人类 5-HT _{2A} (IC ₅₀)
(I)	0.10 nM	7.6 nM	0.37 nM; 1.14 nM*
(II)	0.20 nM	6.8 nM	1.1 nM
(III)	0.36 nM	7.6 nM	1.1 nM
(IV)	0.05 nM	10 nM	0.25 nM
(V)	0.10 nM	4.8 nM	0.61 nM
(VI)	0.10 nM	3.7 nM	0.24 nM
(VII)	0.14 nM	5.2 nM	0.33 nM
(X)	0.22 nM	7 nM	0.79 nM

* 化合物(I)在此测定法中测试了两次。

[0268] 实施例 10: 在集合的人肝微粒体 (HLM) 中的代谢研究。

[0269] 在 37 °C 下将集合的人肝微粒体 (50 个供体, 来自 Xenotech) 与 1 μM 或 10 μM 的化合物一起孵育。孵育混合物含有 50 mM Tris-HCl、154 mM KCl、5 mM MgCl₂ 和 NADPH 再生系统 (1 mM NADP⁺、5 mM 异柠檬酸、1 单位 /mL 异柠檬酸脱氢酶, 来自 Sigma-Aldrich)。蛋白质浓度为 0.2 mg/mL, 最终体积为 0.5 mL。10 分钟的预孵育后, 反应通过加入化合物开始。在 0、15、30、60、90、120 和 180 分钟后, 通过将亚细胞成分转移至含有内标物的 0.5 mL 停止试剂, 终止反应。孵育一式三份进行。将样品在 4000 g (4°C, 15 分钟) 离心, 上清液通过 HPLC-MS/MS 进行了分析。数据以相对于内标物的 MS 面积表示。

[0270] 这些结果以一式三份测定的平均值 ±SD 表示。图 7 和图 8 表明, 在 1 μM 浓度 (图 7) 和在 10 μM 浓度 (图 8) 下, 在人肝微粒体中产生的去甲基代谢物的来自氧化形式 (化合物 (II) 和化合物 (IV)) 的量低于来自非氧化的化合物 (化合物 (X)) 的量。化合物 (III) 的结果示于图 9 中。化合物 (V)-(VII) 的结果分别示于图 10-12 中。化合物 (II)、(IV) 和 (X) 的去甲基代谢物分别为化合物 (XX) 和 (XI) (参见图 13)。

[0271] 使用重组体人肝 CYP2C19 和 CYP3A4 的研究

[0272] 在 37°C 下将重组体人肝 CYP2C19 或 CYP3A4 的同工酶 (BD biosciences) 与 1 μM 或 10 μM 的化合物 (X)、化合物 (II) 或化合物 (IV) 一起孵育。孵育混合物含有 50 mM Tris-HCl、154 mM KCl、5 mM MgCl₂ 和 NADPH 再生系统 (1 mM NADP⁺、5 mM 异柠檬酸、1 单位 /mL 异柠檬酸脱氢酶, 来自 Sigma-Aldrich)。蛋白质浓度为 0.5 mg/mL, 最终体积为 0.5 mL。10 分钟的预孵育后, 反应通过加入化合物 (X)、化合物 (II) 和 / 或化合物 (IV) 开始。在 0、15、30、60、90、120 和 180 分钟后, 通过将亚细胞成分转移至含有内标物的 0.5 mL 停止试剂, 终止反应。孵育一式三份进行。将样品在 4000 g (4°C, 15 分钟) 离心, 上清液通过 HPLC-MS/MS 进行了分析。数据以相对于内标物的 MS 面积表示。

[0273] 结果 (图 14 和图 15) 表明, 在 10 μM 浓度 (图 14, 化合物 (II)) 和在 1 μM 浓

度（图 15，化合物（IV））下，用重组体人肝 CYP2C19 酶孵育后产生的去甲基代谢物来自氧化形式（化合物（II）和化合物（IV））的量低于来自非氧化的化合物（化合物（X））的量。在化合物（II）1 μM 浓度和在化合物（IV）10 μM 浓度下，获得相应的结果。

[0274] 相应地，在 1 μM 和 10 μM 浓度下，由用重组体人肝 CYP3 A4 酶孵育所产生的去甲基代谢物来自氧化形式（化合物（II）和化合物（IV））的量低于来自非氧化的化合物（化合物（X））的量。

[0275] 实施例 11： 化合物（IV）的药理学。

[0276] PCP-诱发的活动过度

[0277] 化合物（IV）剂量依赖性地逆转 PCP- 诱导的小鼠活动过度，表明抗精神病效力（图 16）。测试前 30 分钟皮下（s. c.）给予化合物（IV）的酒石酸盐。恰好在测试前皮下给予 PCP 盐酸盐（2, 3 mg/kg）。以光束中断的数量（计数）测量了运动行为（Locomotor activity）。每组中使用 8 到 16 只雄性小鼠。## 表示与媒介物 -PCP 比较 $P < 0.01$ （单向方差分析 [ANOVA]，随后 Bonferroni（邦弗朗尼）事后检验）。PCP 阻断 NMDA 受体，因此用于模拟与精神分裂症有关的低谷氨酸能状态。PCP 在动物中产生行为效应，让人想起精神分裂症患者的阳性、阴性和认知症状（Jentsch, J. D. 和 Roth, R. H. *Neuropsychopharmacology* 1999;20: 201-225 ;在此以其整体引入作为参考）。PCP- 诱导的活动过度通常用作抗精神病化合物评价的测定法（Jackson, D. M. 等, *Pharmacol Biochem Behav.* 1994;48: 465-471 ;在此以其整体引入作为参考）。

[0278] 僵住症

[0279] 僵住症被认为是反映药物引起的抑制开始行为反应的能力。在大鼠中的僵住症测试通常和广泛地用于潜在抗精神病药物的 EPS 易感性临床前筛选试验。虽然僵住症通常在急性药物施用后进行评估，但该测试已证明是可靠的预测，用于预测抗精神病药物在人类诱发 EPS（即假性帕金森综合征、张力障碍）的倾向（Elliott, P. J. 等, *J. Neural. Transm. Park. Dis. Dement. Sect.* 1990;2: 79-89 ;在此以其整体引入作为参考）。

[0280] 化合物（IV）剂量依赖性地诱发大鼠僵住症，表明 EPS 易感性。诱发僵住症的最小有效剂量是 10 mg/kg（图 17）。测试前 30 分钟皮下给予化合物（IV）酒石酸盐。每组中使用 8 只雄性 Sprague Dawley 大鼠。与媒介物比较，# 表示 $P < 0.05$ ，## 表示 $P < 0.01$ （单向方差分析 [ANOVA]，随后 Bonferroni 事后检验）。这个剂量是 100 倍高于显示抗精神病活性的剂量（图 16）。

[0281] 实施例 12： 人体药动学研究。

[0282] 化合物（IV）和化合物（X）的药动学在健康年轻男子多次口服剂量研究中进行了比较。研究参与者接收了 18 天的 3 mg 化合物（IV）和 3 mg 化合物（X）的日剂量，并在最后一次给药后采集了血样 24 小时（1 个给药间隔），以测量两种化合物及其分别的去甲基化代谢物化合物（XX）和化合物（XI）的暴露。

[0283] 对于所有研究参与者的给药间隔的时间 - 血浆浓度曲线下面积（AUC 0-24），化合物（IV）高于化合物（X），平均值为 104 h*ng/mL 对 98 h*ng/mL。对于去甲基化代谢产物，化合物（XX）和化合物（XI）的平均 AUC 0-24 分别为 117 h*ng/mL 和 120 h*ng/mL，观察到在相反方向上的一致位移。

[0284] 实施例 13: 酮中间体的催化的对映选择性合成。

[0285] 本实施例公开了化合物 (XV) (*S*)-6-氯-3-苯基(α_5)-茛满-1-酮、和化合物 (XVIII) (*S*)-6-氯-3-苯基-茛满-1-酮的合成。

[0286] 在其中游离苯基被氧化的化合物 (X) 的氧化变体的合成中, 化合物 (XV) (*S*)-6-氯-3-苯基(α_5)-茛满-1-酮已被证明是有价值的结构单元。

[0287] 通用实验

[0288] 除非另有说明, 所有反应均在氮气下进行。反应通过薄层色谱法 (TLC) 分析和 LC-MS 进行了监测。所有试剂均是购买的且无需进一步纯化地使用。通过暴露于紫外线 (UV) 灯 (254 nm)、或通过用 5% 磷钼酸 (PMA) 乙醇溶液或高锰酸钾碱性水溶液 (KMnO_4) 染色然后加热, 可看见斑点。使用 Merck C60 (40-63 μm , 230-240 目) 的硅胶进行柱色谱法。在 500 或 600 MHz (^1H NMR) 记录了 NMR 光谱, 并校准残留溶剂峰。关于 NMR 数据, 使用以下缩写: s, 单峰; d, 双峰; t, 三重峰; m, 多重峰。偶合常数约至最近的 0.5 Hz。对映体过量通过手性 HPLC 测定。

[0289] LC-MS 方法:

[0290] Acquity UPLC BEH C18 1.7 μm 柱; 2.1 x 50 mm 在 60°C 操作, 流速为 1.2 mL/min, 二元梯度组成为水 +0.1% 甲酸 (A) 和乙腈 +5% 水 +0.1% 甲酸 (B)。

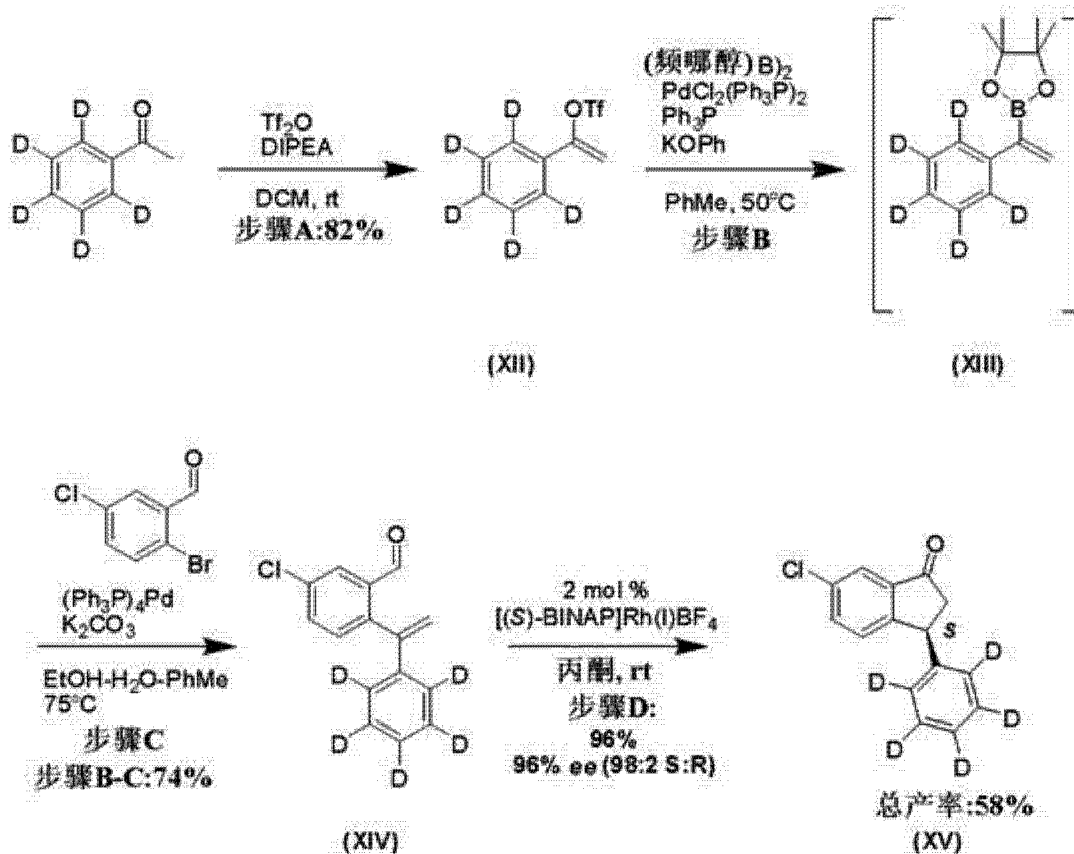
[0291] 手性 HPLC 方法:

[0292] Phenomenex Lux 5 μ Cellulose-2 柱; 250 x 4.6 mm 在 30°C 操作, 流速为 0.6 mL/min 的正己烷: 异丙醇: 二乙胺, 90: 10:0.1。

[0293] (*S*)-6-氯-3-苯基(α_5)-茛满-1-酮 (化合物 (XV)) 的合成 (方案 14)。

[0294] 方案 14. 化合物 (XV) 的合成。

[0295]



[0296] 1-苯基(d_5)-乙烯基三氟甲磺酸酯 (XII):

[0297] 在室温下向苯乙酮- d_5 (1.56 g, 12.5 mmol) 于 CH_2Cl_2 (25.0 mL) 的溶液中, 加入三氟甲磺酸酐 (2.52 mL, 15.0 mmol)。然后逐滴加入 *N,N*-二异丙基乙胺 (3.04 mL, 17.5 mmol), 同时将反应混合物在冰水浴中冷却。让反应混合物升温至室温, 并搅拌 1.5 小时。加入三氟甲磺酸酐 (0.63 mL, 3.74 mmol), 接着加入 *N,N*-二异丙基乙胺 (1.09 mL, 6.24 mmol)。将反应混合物在室温搅拌 2 小时。加入甲苯 (25 mL) 和硅胶 (5 g)。混合物在真空下浓缩, 将得到的悬浮液通过硅藻土垫过滤。滤饼用甲苯 (10 mL) 洗涤, 将滤液在真空下蒸发至干, 得到深色油的粗化合物 (XII) (3.11 g, 82%, 纯度 (NMR): 约 85%), 使用该产物无需进一步纯化。

[0298] ^1H NMR (600 MHz, CDCl_3) δ_{H} 5.38 (d, 1H, $J=4.0$ Hz), 5.62 (d, 1H, $J=4.0$ Hz)。

[0299] 5-氯-2-(1-苯基(d_5)-乙烯基)苯甲醛 (XIV) (Takagi, J.; Takahashi, K.; Ishiyama, T.; Miyaura, N. *J. Am. Chem. Soc.* 2002, 124, 8001-8006; Simeone, J. P.; Sowa, J. R. Jr. *Tetrahedron* 2007, 63, 12646-12654; 各自在此整体上引入作为参考)。

[0300] 向化合物 (XII) (3.11 g, 10.3 mmol, 纯度 (NMR): 约 85%) 的甲苯溶液中, 加入三苯基膦 (108 mg, 0.685 mmol)、双(频哪醇合)二硼 (2.61 g, 10.3 mmol)、双(三苯基膦)氯化钯 (II) (240 mg, 0.342 mmol) 和苯酚钾 (1.92 g, 14.6 mmol)。将反应混合物在 50 °C 下搅拌 4 小时。在混合物中产生了化合物 (XIII), 没有分离。将混合物冷却至室温, 加入乙醇 (10 mL) 和水 (5 mL), 接着加入四(三苯基膦)钯 (0) (495 mg, 0.428 mmol)、碳酸钾 (4.73 g, 34.2 mmol) 和 2-溴-5-氯苯甲醛 (1.88 g, 8.56 mmol)。反应混合物在

80℃搅拌 16 小时。将混合物冷却至室温,并在水 (50 mL) 和甲苯 (50 mL) 之间分配。

[0301] 将有机相分离,用水 (50 mL) 两次然后用盐水洗涤。将有机相经 MgSO_4 干燥,过滤并真空蒸发至干。剩余物通过柱色谱进行了纯化,用 80:1 的正庚烷:EtOAc 的混合物洗脱,得到化合物 (XIV) (1.66 g, 74%),为橙色油。

[0302] ^1H NMR (600 MHz, CDCl_3) δ_{H} 5.28 (d, 1H, $J=5$ Hz), 6.00 (d, 1H, $J=0.5$ Hz), 7.30 (d, 1H, $J=8.0$ Hz), 7.56 (dd, 1H; $J=2.5, 8.0$ Hz), 7.96 (d, 1H, $J=2.5$ Hz); ^{13}C NMR (150 MHz, CDCl_3) δ_{C} 118.7, 126.6 (t, $J=24.0$ Hz), 127.5, 128.2 (t, $J=24.0$ Hz), 128.4 (t, $J=24.0$ Hz), 132.5, 133.7, 134.7, 135.7, 140.3, 143.9, 144.8, 190.8; LC-MS (APPI): m/e 对于 $\text{C}_{15}\text{H}_7\text{D}_5\text{ClO}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 计算值为 248.1, 实测值为 248.1。

[0303] (*S*)-6-氯-3-苯基(*d*₅)-茛满-1-酮 (XV) (Kundu, K.; McCullagh, J. V.; Morehead, A. T. Jr. *J. Am. Chem. Soc.* 2005, 127, 16042-16043;在此以其整体引入作为参考)。

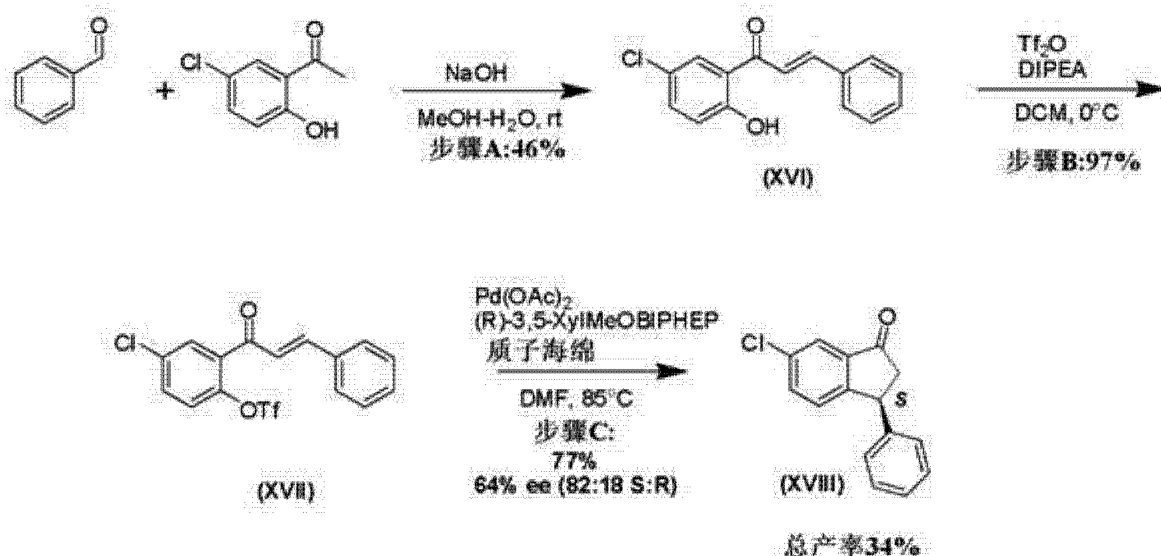
[0304] 在室温下,将氢气在氮气流溢的((*R*)-(2,2'-双(二苯基膦基)-1,1'-联萘)(双(降冰片二烯)铑(I)四氟硼酸盐 (37 mg, 0.0404 mmol) 的丙酮 (7.5 mL) 溶液中鼓泡 10 分钟,在此期间,溶液的颜色从橙色变为更多的棕红色。将含该溶液的烧瓶随后用 N_2 气筒短地冲洗。然后在室温下加入 (XIV) (526 mg, 2.02 mmol, 纯度 (LC-MS): 95%) 的丙酮 (7.5 mL) 溶液。反应混合物在室温搅拌 24 小时。将反应混合物与硅胶混合,在真空下蒸发至干。将获得的材料装载到硅胶柱上,用 10:1 的正庚烷:EtOAc 的混合物洗脱产物,得到固体化合物 (XV) (495 mg, 96%, 96.0% ee)。

[0305] ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ_{H} 2.72 (dd, 1H, $J=4.0, 19.5$ Hz), 3.27 (dd, 1H, $J=8.0, 19.5$ Hz), 4.55 (dd, 1H, $J=4.0, 8.0$ Hz), 7.21 (d, 1H; $J=8.0$ Hz), 7.52 (dd, 1H, $J=2.0, 8.0$ Hz), 7.77 (d, 1H, $J=2.0$ Hz); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ_{C} 44.0, 47.2, 123.2, 126.8 (t, $J=24.0$ Hz), 127.3 (t, $J=24.0$ Hz), 128.7 (t, $J=24.0$ Hz), 134.4, 135.1, 138.2, 142.9, 156.0, 206.4; LC-MS (APPI): m/e 对于 $\text{C}_{15}\text{H}_7\text{D}_5\text{ClO}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 计算值为 248.1, 实测值为 247.6。

[0306] (*S*)-6-氯-3-苯基-茛满-1-酮 (XVIII) 的合成 (方案 15)。

[0307] 方案 15. 化合物 (XVIII) 的合成。

[0308]



[0309] (*E*)-1-(5-氯-2-羟基苯基)-3-苯基丙-2-烯-1-酮 (XVI):

[0310] 向冰冷冷却的氢氧化钠 (2.34 g, 58.6 mmol) 的水 (17.0 mL) 溶液中, 加入苯甲醛 (0.746g, 7.03 mmol), 然后加入 5-氯-2-羟基苯乙酮 (1.00 g, 5.86 mmol) 的甲醇 (17.0 mL) 溶液。让将反应混合物升温至室温, 并将其搅拌 24 小时。通过真空蒸发除去大量有机溶剂。水性剩余物用 EtOAc (3 x 30 mL) 萃取。合并的萃取液用水 (50 mL) 和盐水 (50 mL) 洗涤, 经 MgSO₄ 干燥, 过滤并在真空蒸发至干。将剩余物溶于最小体积的 CH₂Cl₂, 并加入正戊烷, 导致沉淀。将得到的悬浮液过滤, 沉淀用少的冷戊烷洗涤, 并在真空中干燥, 得到橙色固体的化合物 (XVI) (695 mg, 46%)。

[0311] ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ_H 6.22 (d, 1H, *J* = 9.0 Hz), 6.80 (dd, 1H, *J* = 3.0, 9.0 Hz), 7.33 (t, 1H, *J* = 7.5 Hz), 7.38–7.42 (m, 4H), 7.60 (d, 2H, *J* = 7.5 Hz); 8.63 (d, 1H, *J* = 16.0 Hz); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ_C 110.6, 125.2, 127.8, 128.1, 128.8, 128.9, 129.4, 129.6, 133.0, 136.4, 137.1, 174.5, 188.2。

[0312] 三氟甲磺酸 4-氯-2-((*E*)-(3-苯基-丙烯酰基))-苯基酯 (XVII):

[0313] 向化合物 (XVI) (517 mg, 2.00 mmol) 于 CH₂Cl₂ (10.0 mL) 的溶液中, 加入 *N,N*-二异丙基乙胺 (697 μL, 4.00 mmol)。在 0°C 滴加入三氟甲磺酸酐 (437 μL, 2.60 mmol)。反应混合物在 0°C 搅拌 45 分钟。加入饱和 NH₄Cl 水溶液 (5 mL) 和水 (10 mL), 并将混合物搅拌 5 分钟。将有机相分离, 水相用 CH₂Cl₂ (10 mL) 萃取。合并的萃取液用 MgSO₄ 干燥, 过滤并真空下蒸发至干。将剩余物用柱色谱纯化, 用 4:1 正庚烷:EtOAc 洗脱, 得到油状物 (XVII) (757 mg, 97%)。

[0314] ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ_H 7.16 (d, 1H, *J* = 16.0 Hz), 7.34 (d, 1H, *J* = 9.0 Hz), 7.40–7.47 (m, 3H), 7.57 (dd, 1H, *J* = 2.5, 9.0 Hz), 7.60–7.62 (m, 2H), 7.69 (d, 1H, 16.0 Hz), 7.72 (d, 1H, *J* = 2.5 Hz); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ_C 124.1, 124.2, 129.0, 129.2, 130.7, 131.5, 132.8, 134.1, 134.6, 145.2, 147.8, 188.4。

[0315] (*S*)-6-氯-3-苯基-茚满-1-酮 (XVIII) (Minatti, A.; Zheng, X.; Buchwald, S. L. *J. Org. Chem.* 2007, 72, 9253–9258; 在此以其整体引入作为参考)。

[0316] 在室温下向化合物 (XVII) (195 mg, 0.500 mmol) 于 DMF (2.0 mL) 的溶液中, 加

入质子海绵 (214 mg, 1.00 mmol)、乙酸钡 (6 mg, 0.025 mmol) 和 (*R*)-3,5-XylMeOBIPHEP (35 mg, 0.05 mmol)。将反应混合物在 85 °C 搅拌 45 小时。将混合物冷却至室温,并用 TBME (15 mL) 稀释。该混合物用水 (3 x 20 mL) 洗涤 3 次,将有机相用 MgSO₄ 干燥,过滤并在真空下蒸发至干。剩余物经受柱色谱法,用 10:1 正庚烷:EtOAc 洗脱,得到化合物 (XVII) (94 mg, 77%, 64.0% ee)。

[0317] ¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) δ_H 2.71 (dd, 1H, *J* = 4.0, 19.5 Hz), 3.25 (dd, 1H, *J* = 8.0, 19.5 Hz), 4.54 (dd, 1H, *J* = 4.0, 8.0 Hz), 7.10 (d, 2H, *J* = 7.0 Hz), 7.20 (d, 1H, *J* = 8.0 Hz), 7.25 (t, 1H, *J* = 7.5 Hz), 7.31 (t, 2H, *J* = 7.5 Hz), 7.50 (dd, 1H, *J* = 2.0, 8.0 Hz), 7.75 (d, 2H, *J* = 2.0 Hz); ¹³C NMR (150 MHz, CDCl₃) δ_C 44.1, 47.2, 123.3, 127.3, 127.6, 128.3, 129.1, 134.4, 135.2, 138.3, 143.1, 156.1, 204.5。

[0318] 通过再沉淀的化合物 (XVIII) 的对映体富集

[0319] 化合物 (XVII) (940 mg, 3.87 mmol, 96% ee) 溶于最小体积的沸腾的乙醇。(99% v/v)。通过将含该溶液的玻璃烧瓶放在空气中,让所得溶液慢慢冷却至室温。将形成的沉淀从溶液中滤出,得到化合物 (XVIII) (700 mg, 99.9% ee, 74%)。可以通过在冰箱中 (-8 °C) 冷却滤液获得第二批的化合物 (XVIII),得到化合物 (XVIII) (80 mg, 98.6% ee, 9%)。

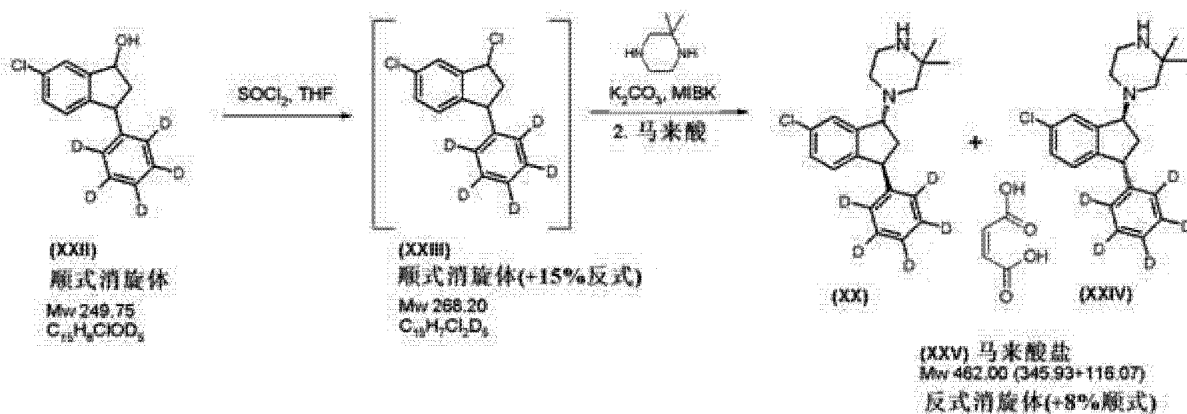
[0320] 化合物 (XVIII) 的分析数据 (NMR 和 LC-MS) 与上述报道的相同。

[0321] 实施例 14: 化合物 (IV) 的大规模化生产。

[0322] 以下方法已被开发用于大规模化生产化合物 (IV) 的酒石酸盐。

[0323] 方案 16: 消旋-反式-1-(6-氯-3-苯基(*d*₅)-茚满-1-基)-3,3-二甲基-哌嗪马来酸盐的合成。

[0324]



[0325] 操作程序:

[0326] 1.) 将 2.01 kg (16.9 mol) 亚硫酰氯和 7.2 kg 四氢呋喃混合,并将反应冷却到 10-15 °C

[0327] 2.) 缓慢地加入 2.76 kg (11.1 mol) (XXII) 于 7.2 kg THF 的溶液,完成后加入 5.9 kg 四氢呋喃

[0328] 3.) 在 15 °C 搅拌反应约 90 小时

[0329] 4.) 将 16.7 kg 水冷却至 11 °C,并缓慢加入到反应中,然后缓慢地加入 7.8 kg

27. 7% 氢氧化钠水溶液, 随后加入 10 kg 乙酸乙酯

[0330] 5.) 搅拌混合物 20-40 分钟

[0331] 6.) 分离各相, 将有机相减少到大约 6L 的体积

[0332] 7.) 加入 16 kg 甲基异丁基酮, 并将体积减少到大约 8 L

[0333] 8.) 加入 1.58 kg (11.4 mol) 碳酸钾、1.69 kg (14.8 mol) 2, 2- 二甲基哌嗪和 13.6 kg 甲基异丁基酮

[0334] 9.) 将反应在 90-95°C 搅拌 35 小时

[0335] 10.) 在冷却至室温后, 加入 11 kg 水, 将混合物搅拌 30- 60 分钟

[0336] 11.) 分离各相。加入 13.7 kg 水到有机相中, 并将混合物慢慢搅拌 30- 60 分钟

[0337] 12.) 分离各相, 将有机相彻底 (blank) 过滤

[0338] 13.) 加入 5 kg 甲基异丁基酮、7.8 kg 水和 5.9 kg 36% 氯化氢水溶液, 并将该混合物在 50°C 搅拌 30- 60 分钟

[0339] 14.) 分离各相。加入 8 kg 甲基异丁基酮到水相中, 将混合物冷却至 10-15°C

[0340] 15.) 向混合物中缓慢地加入 3.5 kg 甲基异丁基酮和 7.8 kg 25% 氨水的混合物, 并在 20-25°C 搅拌反应 60- 90 分钟

[0341] 16.) 分离各相, 有机相用 10.5 kg 水洗涤

[0342] 17.) 将有机相减少到 8L

[0343] 18.) 加入 1.19 kg (10.25 mol) 马来酸和 9 kg 甲基异丁基酮, 然后将该反应加热至 75 - 80°C

[0344] 19.) 在冷却至 10-15°C 后, 将沉淀滤出并用 10 kg 甲基异丁基酮洗涤

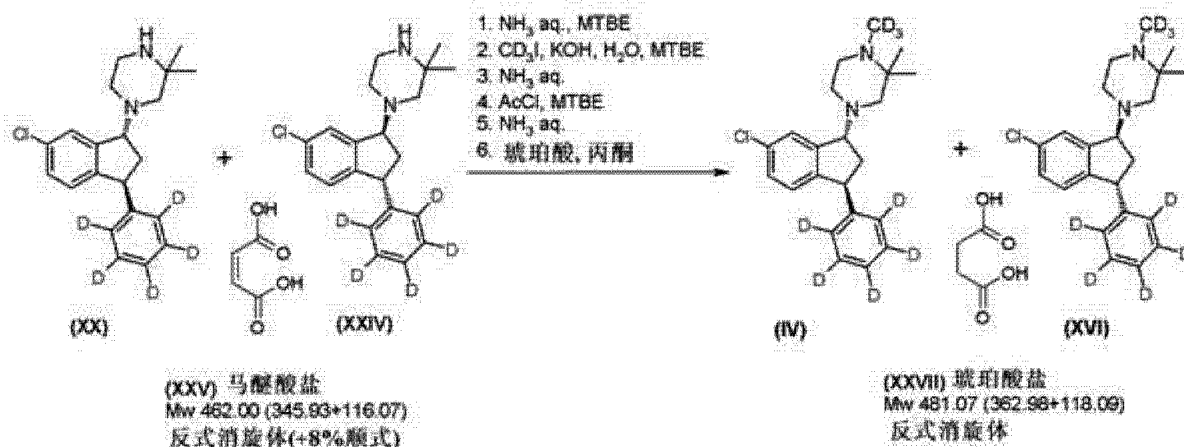
[0345] 20.) 固体在真空烘箱中 50°C 干燥约 20 小时, 得到 3.47 kg (68% 产率) (XXV) 的马来酸盐。

[0346] (XXV) 马来酸盐的 NM 数据 :

[0347] ¹H-NMR (dmsO-d₆, 600 MHz, ppm): 8.60 (bs, 2H, 马来酸), 7.39 (d, 1H, J=1.6 Hz), 7.29 (dd, 1H, J=8.0 Hz, J=1.8 Hz), 6.98 (d, 1H, J=8.2 Hz), 6.04 (s, 2H, 马来酸), 4.56 (dd, 1H, J=8.1 Hz, J=4.9 Hz), 4.48 (dd, 1H, J=8.6 Hz, J=6.2 Hz), 3.37 (bs, 1H), 3.16 (bs, 2H), 2.77 (bs, 1H), 2.58-2.50 (m, 3H), 2.31 (d, 1H, J=12.0 Hz), 2.12 (ddd, 1H, J=13.8 Hz, J=8.0 Hz, J=6.0 Hz), 1.33 (s, 3H), 1.31 (s, 3H)。

[0348] 方案 17: 消旋 - 反式 -1-(6- 氯 -3- 苯基 (*d₂*)- 茚满 -1- 基) -1(*d₂*), 2, 2- 三甲基 - 哌嗪琥珀酸盐的合成。

[0349]



[0350] 操作程序：

[0351] 1.) 将 1.1 kg (2.38 mol) (XXV) 马来酸盐、11 L 甲基叔丁基醚、1.8 L 水和 1 L 25% 氨水搅拌 1-2 小时

[0352] 2.) 分离各相, 有机相用 2 L 水洗涤 2 次

[0353] 3.) 将 254 g (3.85 mol) 85% 氢氧化钾水溶液和 1.5 L 水的溶液加入到有机相中, 随后加入 450 g (3.11 mol) 甲基 (d₃) 碘 (CD₃I)

[0354] 4.) 在 20-25°C 搅拌反应 16-24 小时

[0355] 5.) 加入 2 L 水, 并将该沉淀的副产物滤出

[0356] 6.) 将 0.8 L 水和 0.2 L 25% 氨水加入到滤液中, 并将该混合物搅拌 20-40 分钟

[0357] 7.) 分离各相, 有机相用 2 L 水洗涤

[0358] 8.) 分离各相, 将 38 g (0.48 mol) 乙酰氯加入到有机相, 搅拌 20-40 分钟

[0359] 9.) 加入 0.8 L 水和 0.2 L 25% 氨水, 并将该混合物搅拌 20-40 分钟

[0360] 10.) 分离各相, 有机相用 2 L 水洗涤

[0361] 11.) 将有机相减少至干, 加入丙酮,

[0362] 12.) 加入 225 g (1.91 mol) 琥珀酸和丙酮, 以使反应容积为约 6-6.5 L

[0363] 13.) 将反应加热回流, 然后冷却至 5-10°C

[0364] 14.) 将沉淀物滤出, 并用 1L 丙酮洗涤

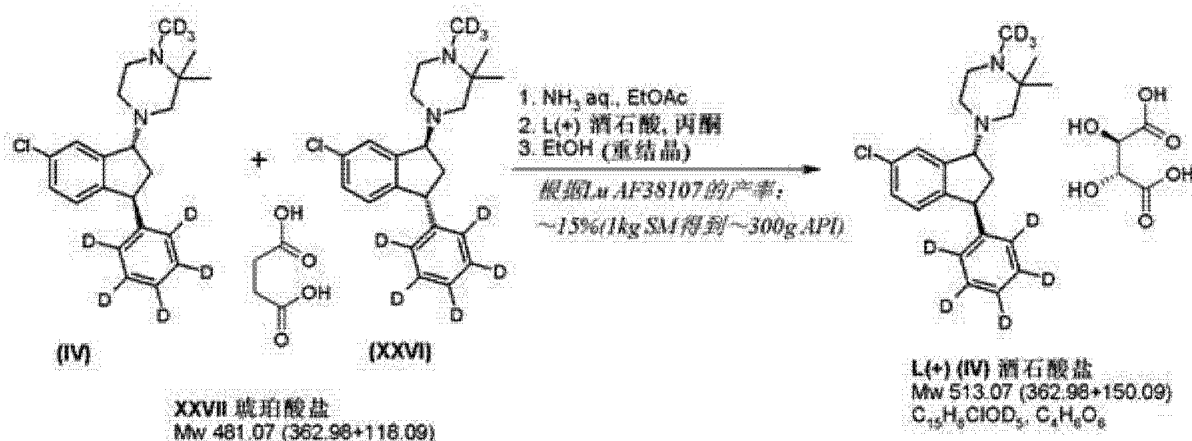
[0365] 15.) 固体在真空烘箱中 50°C 干燥 16 小时以上, 得到 630 g (55% 产率) (XXVII) 的琥珀酸盐。

[0366] (XXVII) 琥珀酸盐的 NMR 数据：

[0367] ¹H-NMR (dms_o-d₆, 600 MHz, ppm): 7.33 (d, 1H, J=1.9 Hz), 7.26 (dd, 1H, J=8.1 Hz, J=2.0 Hz), 6.95 (d, 1H, J=8.0 Hz), 4.46 (dd, 1H, J=8.0 Hz, J=5.1 Hz), 4.46 (dd, 1H, J=8.8 Hz, J=5.8 Hz), 2.65-2.56 (m, 4H), 2.46-2.41 (m, 1H), 2.37 (s, 4H, 琥珀酸), 2.31 (bs, 1H), 2.13 (d, 1H, J=10.9 Hz), 2.02 (ddd, 1H, J=13.7 Hz, J=7.8 Hz, J=6.0 Hz), 1.04 (s, 3H), 1.02 (s, 3H)。

[0368] 方案 18: 4-((1R, 3S)-6-氯-3-苯基 (d₅)-茛满-1-基)-1 (d₃), 2, 2-三甲基-哌嗪 L(+)-酒石酸盐的合成。

[0369]



[0370] 操作程序：

[0371] 1.) 将 1.0 kg (2.08 mol) (XXVII) 琥珀酸盐、8 L 乙酸乙酯、2L 水和 1L 25% 氨水搅拌 0.5-1 小时

[0372] 2.) 分离各相，有机相用 2 L 水洗涤

[0373] 3.) 将有机相减少到大约 1.5 L

[0374] 4.) 加入 10 L 丙酮和 312 g (2.08 mol) L(+)-酒石酸

[0375] 5.) 将反应温热至回流，然后冷却至 5-10°C

[0376] 6.) 将沉淀滤出，用 1.2 L 丙酮洗涤

[0377] 7.) 再装入湿滤饼，加入 11 L 无水乙醇

[0378] 8.) 将反应温热至回流，然后冷却至 5-10°C

[0379] 9.) 将沉淀物滤出，用 1.2 L 无水乙醇洗涤

[0380] 10.) 固体在真空烘箱中 50°C 干燥 16 小时以上，得到 395 g (37% 产率) (IV) 的 L(+)-酒石酸盐。

[0381] (IV) L(+)-酒石酸盐的 NMR 数据：

[0382] $^1\text{H-NMR}$ (dms o - d_6 , 600 MHz, ppm): 7.36 (s, 1H), 7.27 (d, 1H, $J=8.2$ Hz), 6.96 (d, 1H, $J=8.2$ Hz), 4.50 (dd, 1H, $J=8.0$ Hz, $J=5.1$ Hz), 4.45 (dd, 1H, $J=8.5$ Hz, $J=5.8$ Hz), 4.07 (s, 2H, 酒石酸盐), 2.95 (bs, 1H), 2.77 (bs, 1H), 2.61-2.50 (m, 3H), 2.31 (d, 1H, $J=11.7$ Hz), 2.04 (ddd, 1H, $J=13.7$ Hz, $J=7.8$ Hz, $J=6.0$ Hz) 1.21 (s, 3H), 1.18 (s, 3H)。

[0383] 实施例 15: 化合物 (IV) 盐的物理化学特性。

[0384] 化合物 (IV) 的 pK_a 和 $\log P/D$

[0385] 通过使用 MeOH 作为共溶剂，离子强度为 0.16 的碱电位滴定法，测定了 pK_a 。以常规方法从低到高的 pH 值对样品的相同溶液进行了三个系列的 3 次重复滴定，并根据各自的这些滴定，通过减去空白创建了不同的曲线。根据不同的曲线，计算了在各种 MeOH: 水比率的表现 pK_a - 值，通过外推至零甲醇含量，确定了 pK_a 值。

[0386] 较低的 pK_a 值太低而无法通过电位滴定法测定，因此只有数据下至 ~ 3 才被可靠地发现。高的 pK_a 被确定为 8.9 ± 0.1 。

[0387] 在使用 MeOH 作为共溶剂，离子强度为 0.16 的碱滴定法期间，通过浸入探针吸收光谱法 (Dip Probe Absorption Spectroscopy) 检测，测定了较低的 pK_a 。吸收光谱作为离子

化函数的变化用来计算 pK_a - 值。从低到高的 pH 值对样品的相同溶液进行了两个系列的 3 次重复滴定,用光敏二极管阵列作为额外的检测。通过目标因子分析吸收光谱的变化,计算了在各种 MeOH: 水比率的表观 pK_a - 值,通过外推至零甲醇含量,确定了 pK_a 值。

[0388] 结果: 较低的 pK_a 被确定为 2.5 ± 0.1 。

[0389] 通过在 27°C 和离子强度约 0.16 时滴定,测定了 logD 测线。从低到高的 pH 值对同样品的溶液进行了系列的 3 次重复滴定。第一次滴定在少量的正辛醇存在于溶液中进行,第二次和第三次以渐增量进行。

[0390] 根据各自的这些滴定,通过减去空白创建了不同的曲线,并根据这些不同的曲线,计算了表观 pK_a 值 (p_oK_a)。根据表观 pK_a 值对正辛醇: 水比率的变化 (ΔpK_a) 结合真实的 pK_a 值,计算了 LogP 值,推导了 LogD 测线。测定了以下值: $\text{Log P} = 5.4 \pm 0.4$ 和 $\text{Log D}_{7.4} = 3.9 \pm 0.4$ 。

[0391] 通过 DSC 测定的熔点

[0392] 用差示扫描量热法 (DSC),使用 TA 仪器 DSC Q1000, $5^\circ / \text{分钟}$ 加热样品,测定了化合物 (IV) 的 (R,R)- 酒石酸氢盐的熔点。将样品放在有冲压小孔的覆盖的盘内。

[0393] 熔化的特征在于熔化吸热的起始和峰温度,根据峰面积计算了熔融焓。基于 DSC 热谱图,发现了起始温度 187.4°C 和最大峰值 189.4°C 。熔融焓为 96 J/g , 相应于 49 kJ/mol , 然而,热谱图表明熔化在分解下发生,这意味焓可能包含不是熔化的能量。

[0394] 溶解度

[0395] 在水溶液中和在环糊精中测量了化合物 (IV) 的 (R,R)- 酒石酸氢盐的溶解度,结果如下 (表 5):

表 5. 化合物(IV)的(R,R)-酒石酸氢盐的溶解度。

溶剂	测量的浓度(mg 碱/ml)	pH
在水中的酒石酸氢盐, 5°C	3.1	3.25
在水中的酒石酸氢盐, RT	4.0	3.15
在水中的酒石酸氢盐, 37°C	6.6	3.08
溶剂	测量的浓度(mg 碱/ml)	pH
10%HP β CD	25.2	3.59
5%HP β CD, RT	15.5	3.61
5%HP β CD, 5°C	12	

[0396] 多晶型

[0397] 已分离出一种酒石酸盐的无溶剂结晶形式。这种形式的 XRPD 示于图 18 中,并在本文中指定为“多晶型 A”。

[0398] 化合物 (IV) 的盐

[0399] 通过从 99% EtOH 中沉淀化合物 (IV),制备了四种盐。

[0400] 下表 (表 6) 中给出了分析数据。

[0401]

[0402]

表 6. 化合物(IV)盐的数据

盐	DSC(T _{分解} /°C)	溶解度(mg/ml)	pH
磷酸二氢盐	250°C降解	1.4	4.67
富马酸氢盐	202.7°C	1.2	4.10
马来酸氢盐	150.4°C	1.2	4.94
马来酸氢盐	145°C, 随后降解	9.5	4.08
酒石酸氢盐	187°C	4.0	3.15
碱	55.9	0.1	7.6

[0403]

[0404] 虽然已在前面的说明性实施方案中描述和举例说明了本发明,但应理解,仅仅通过实施例的方式给出了本公开内容,可以做出实施本发明细节的许多变化,而没有脱离本发明的精神和范围,它仅由所附的权利要求所限定。所公开实施方案的特征可以在本发明的精神和范围内以各种方式组合和/或重新安排,以产生也落在本发明范围内的进一步的实施方案。本领域技术人员将认识到,或者至多使用常规实验能够确定许多等同于本文具体描述的具体实施方案。这样等同的实施方案旨在涵盖在所附权利要求的范围内。

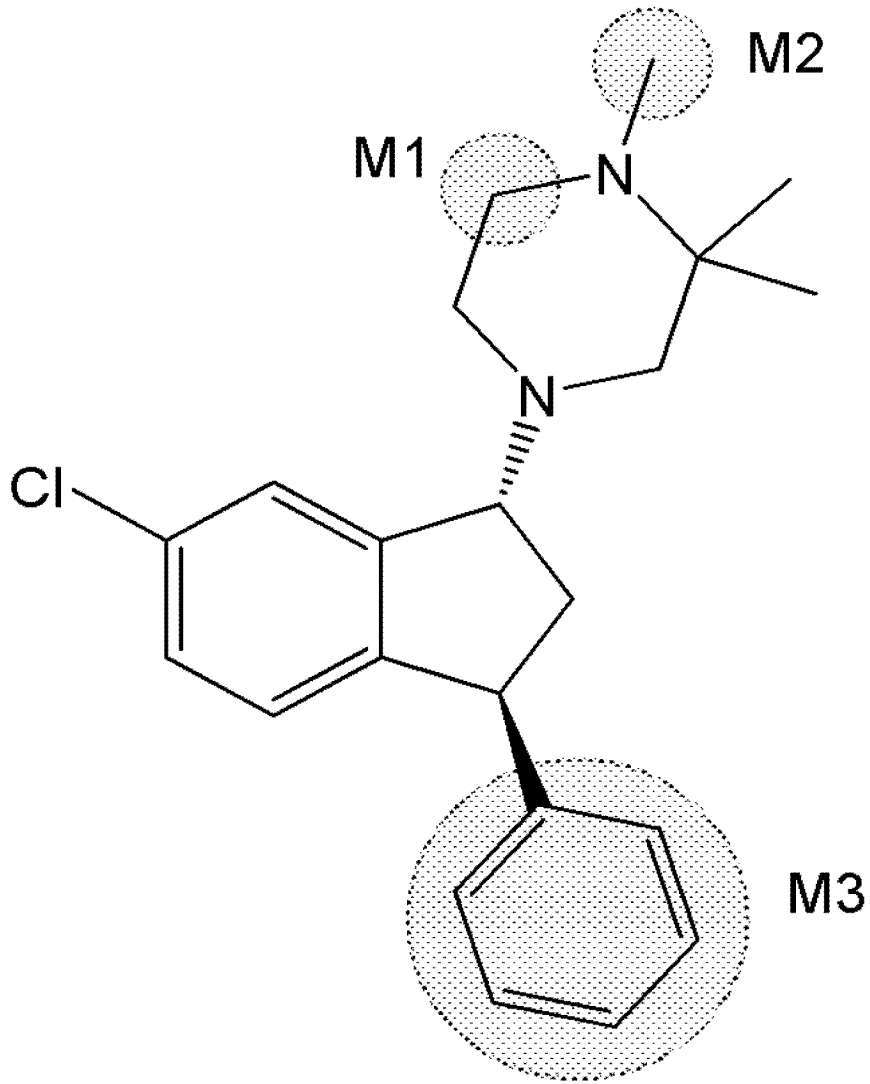


图 1

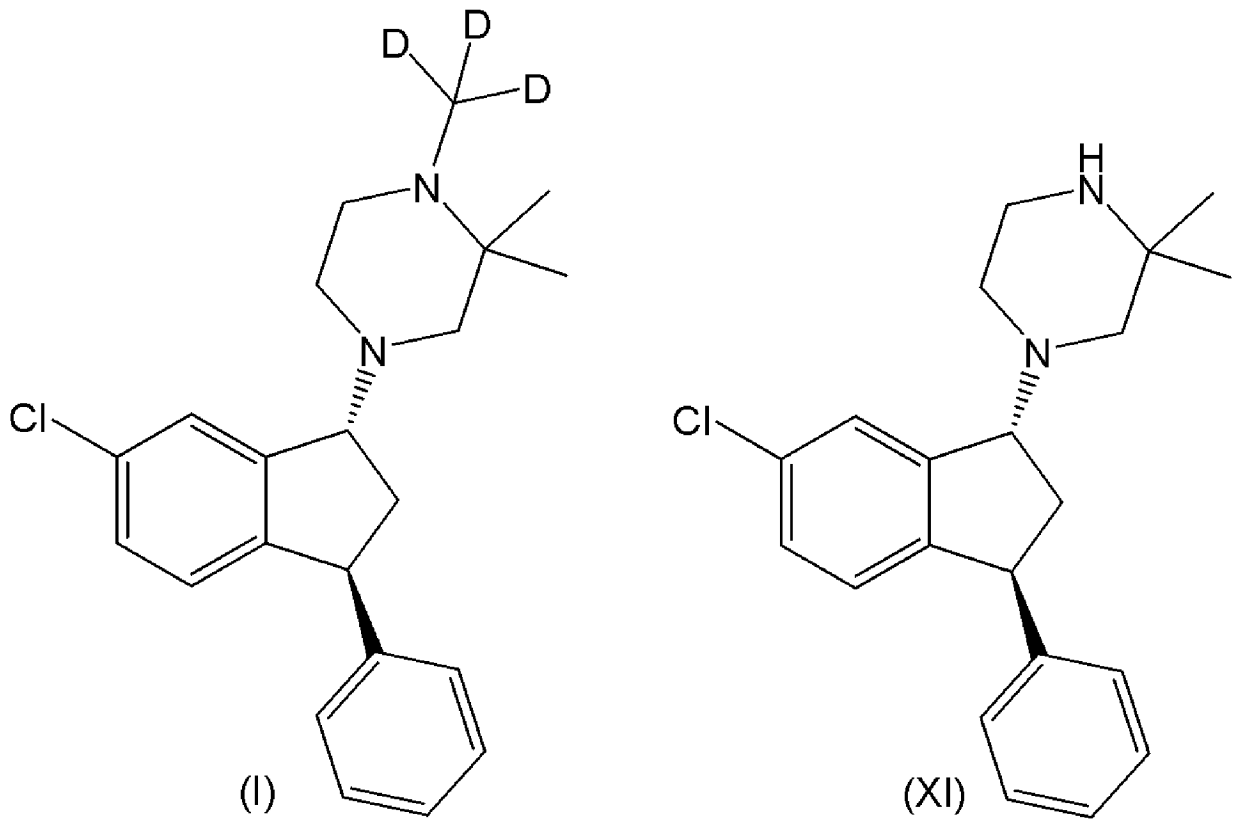


图 2

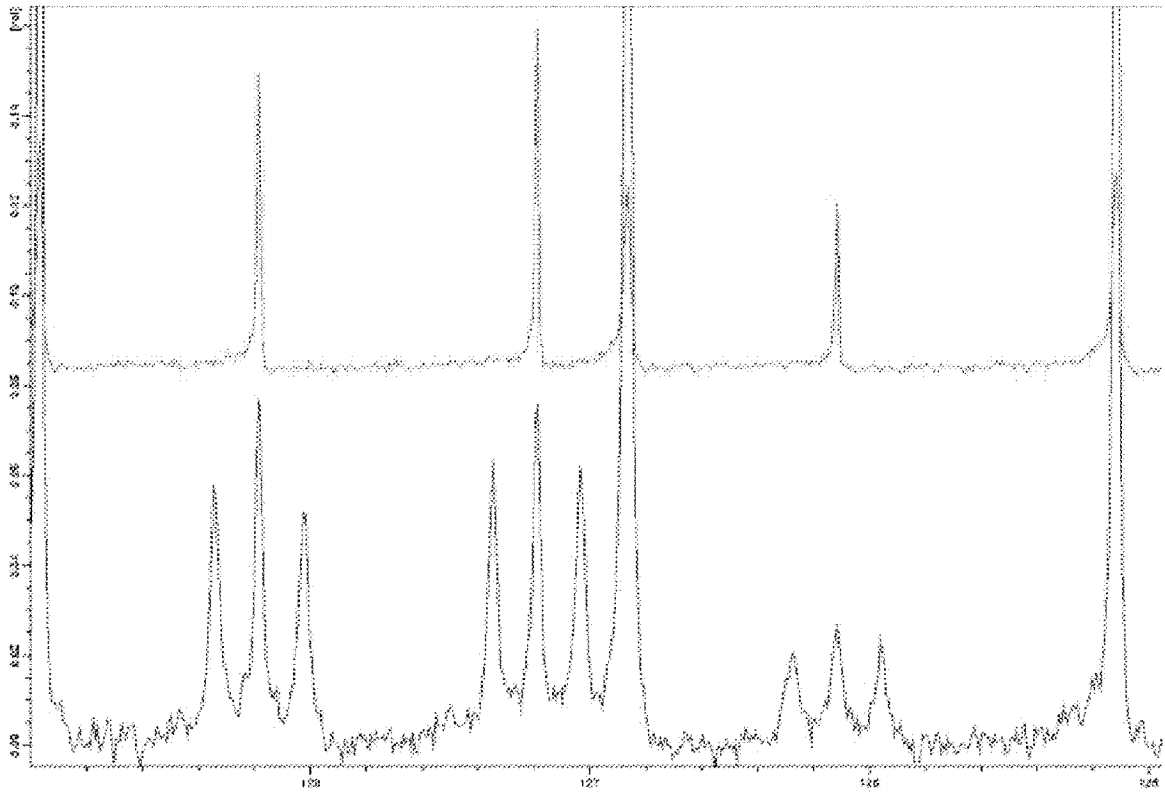


图 3A

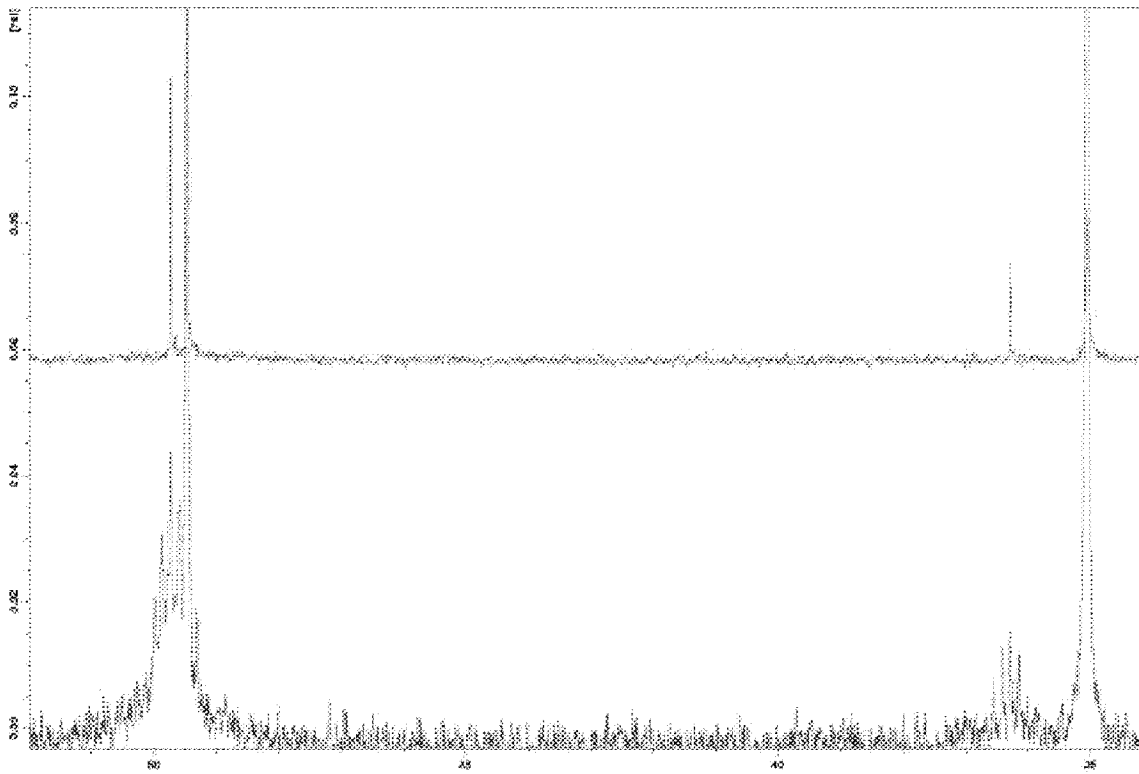


图 3B

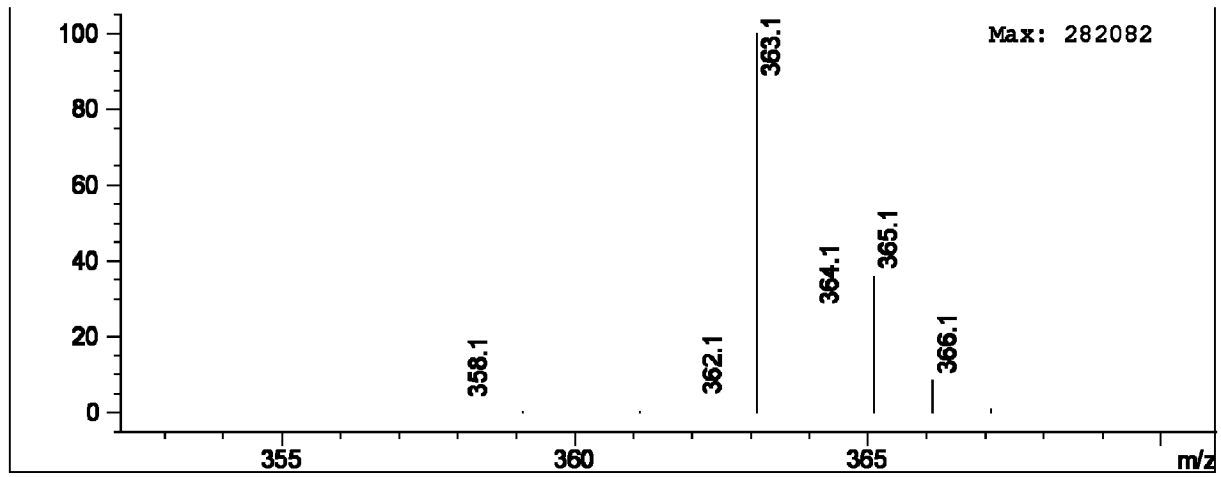


图 4

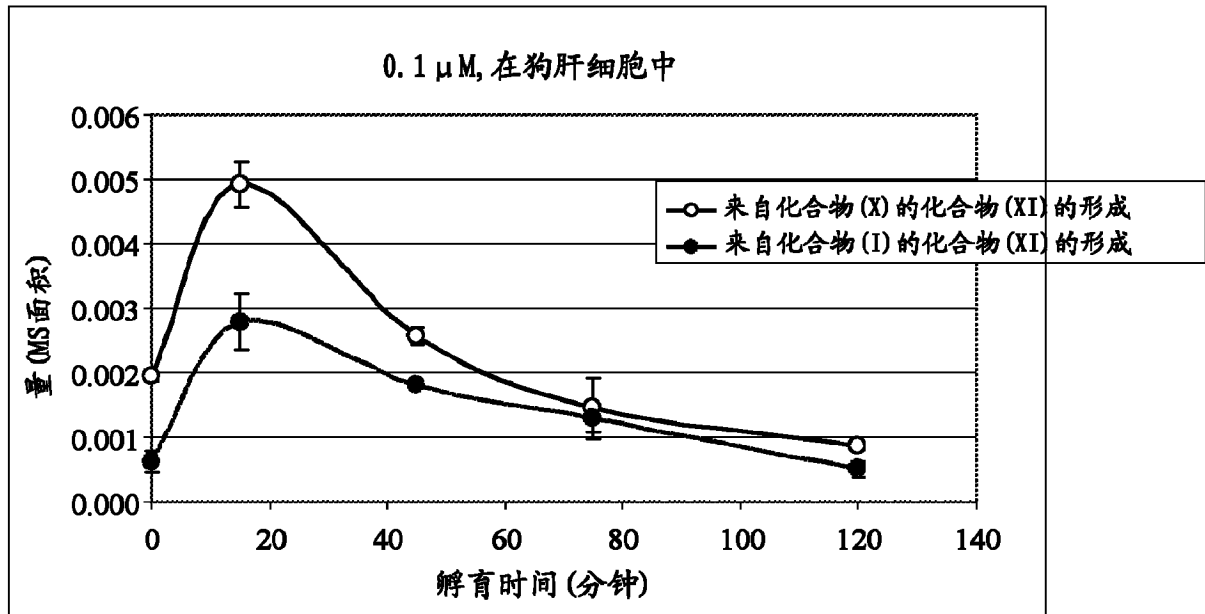


图 5

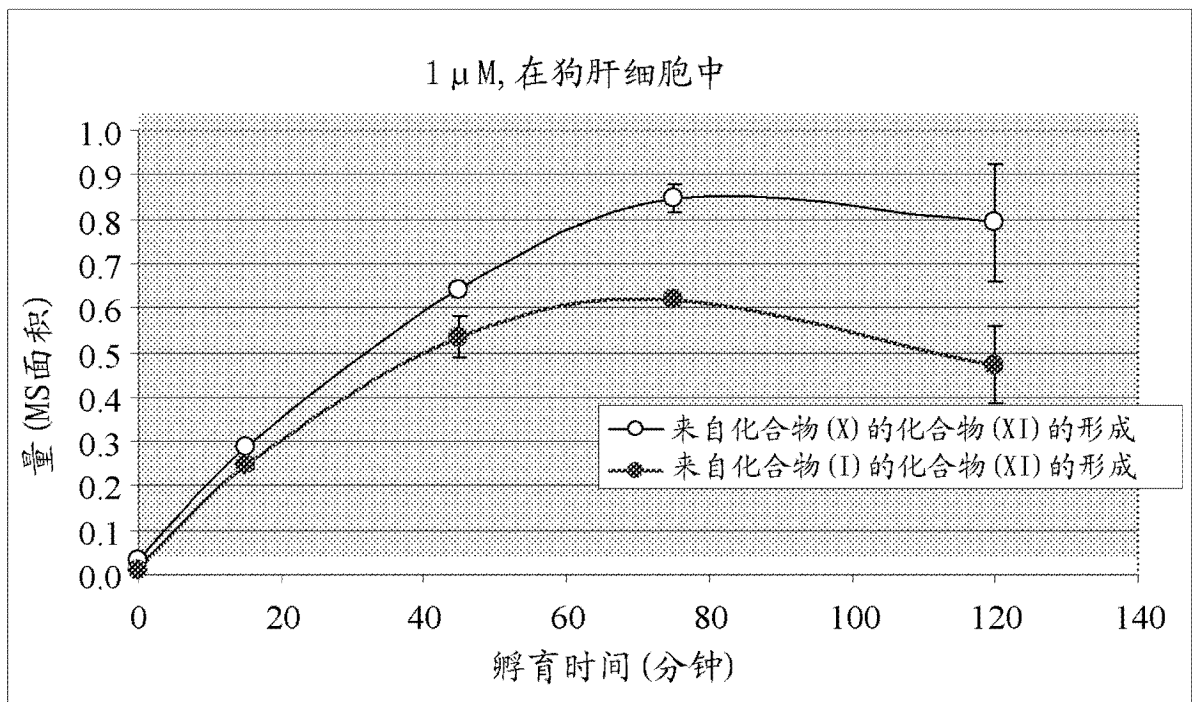


图 6

用1 μ M的化合物(X)、化合物(II)
和化合物(IV)孵育的HLM

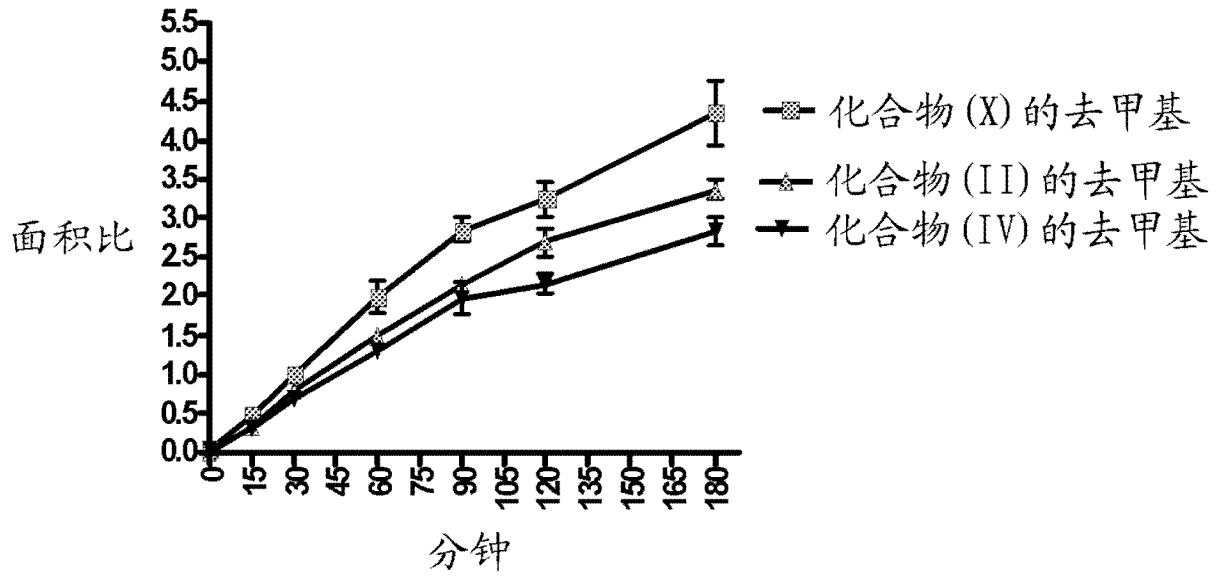


图 7

用10 μ M的化合物(X)、化合物(II)
和化合物(IV)孵育的HLM

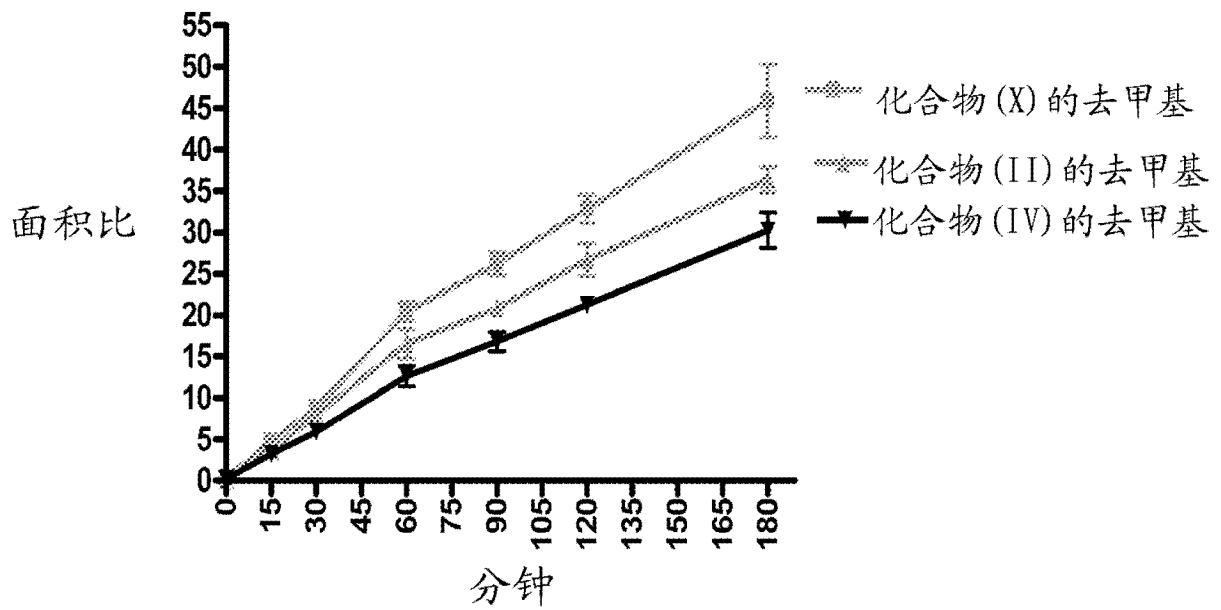


图 8

用10 μ M的化合物(X)和化合物(III)
孵育的HLM

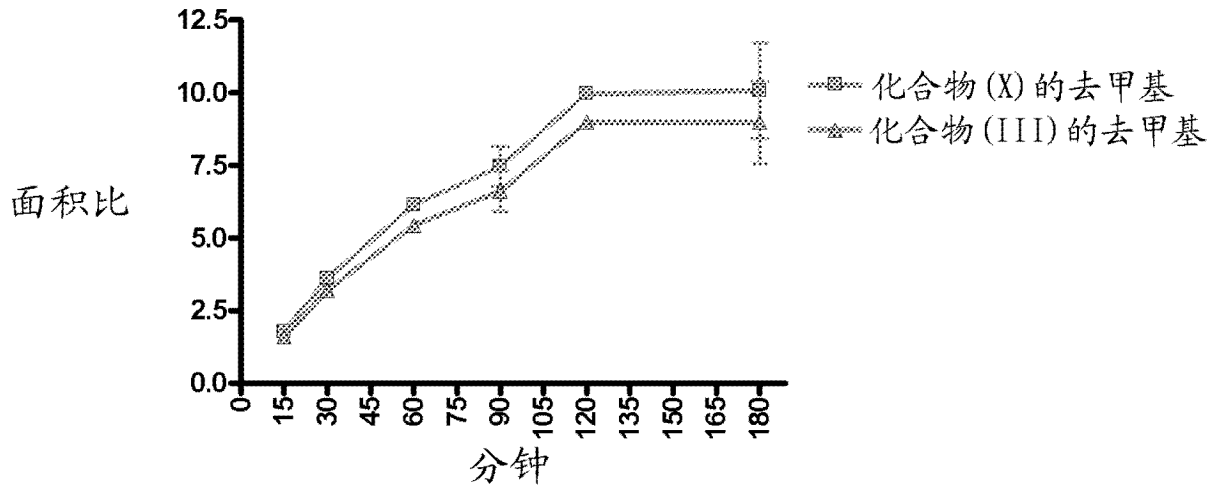


图 9

用10 μ M的化合物(X)和化合物(V)
孵育的HLM

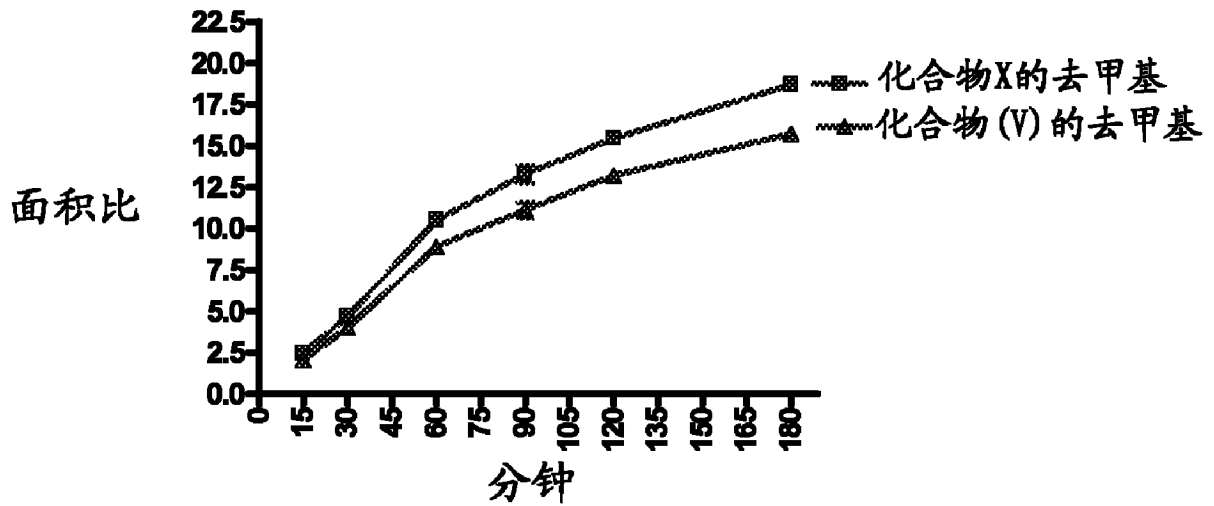


图 10

用10 μ M的化合物(X)和化合物(VI)
孵育的HLM

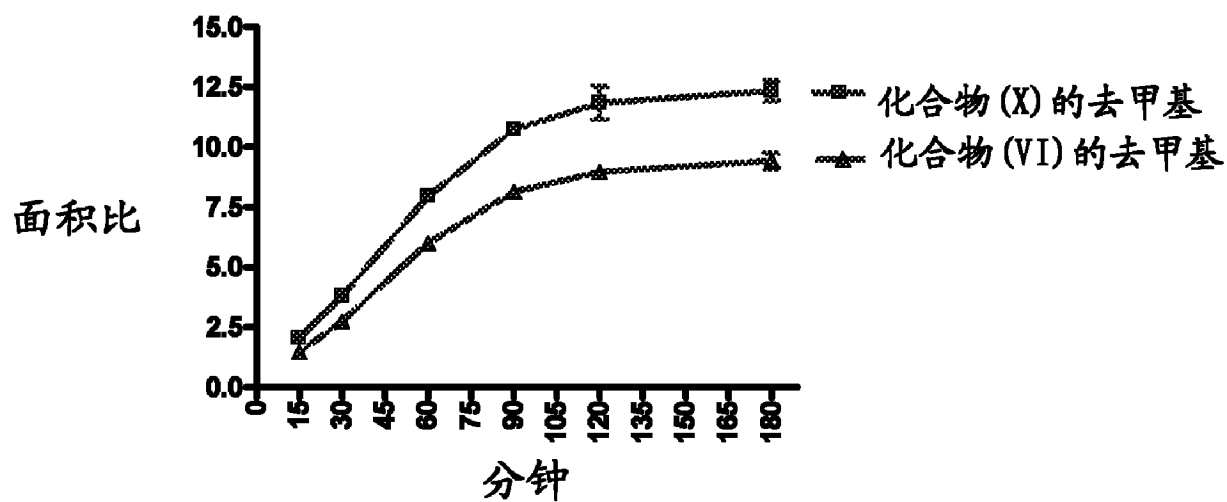


图 11

用10 μ M的化合物(X)和化合物(VII)
孵育的HLM

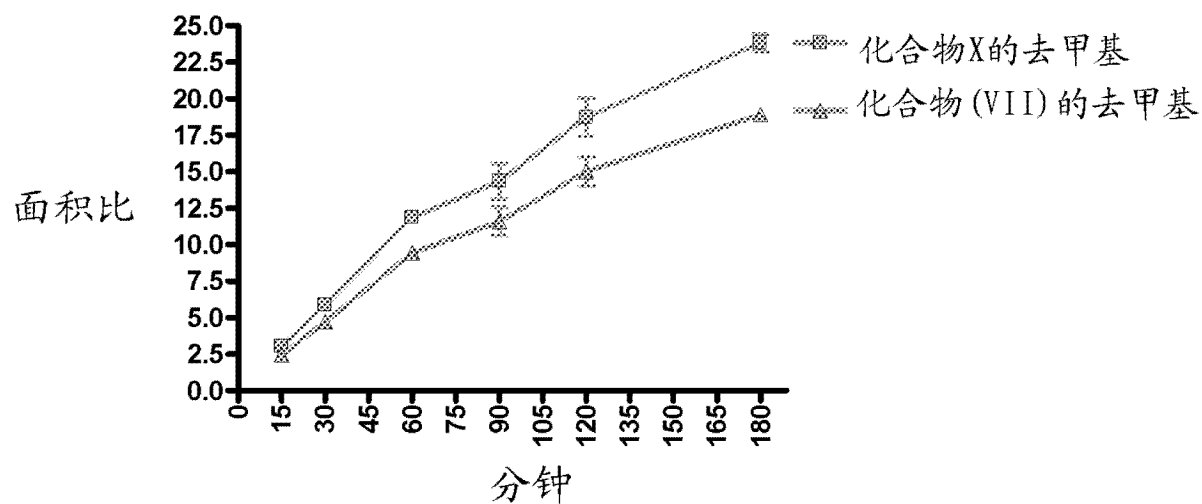


图 12

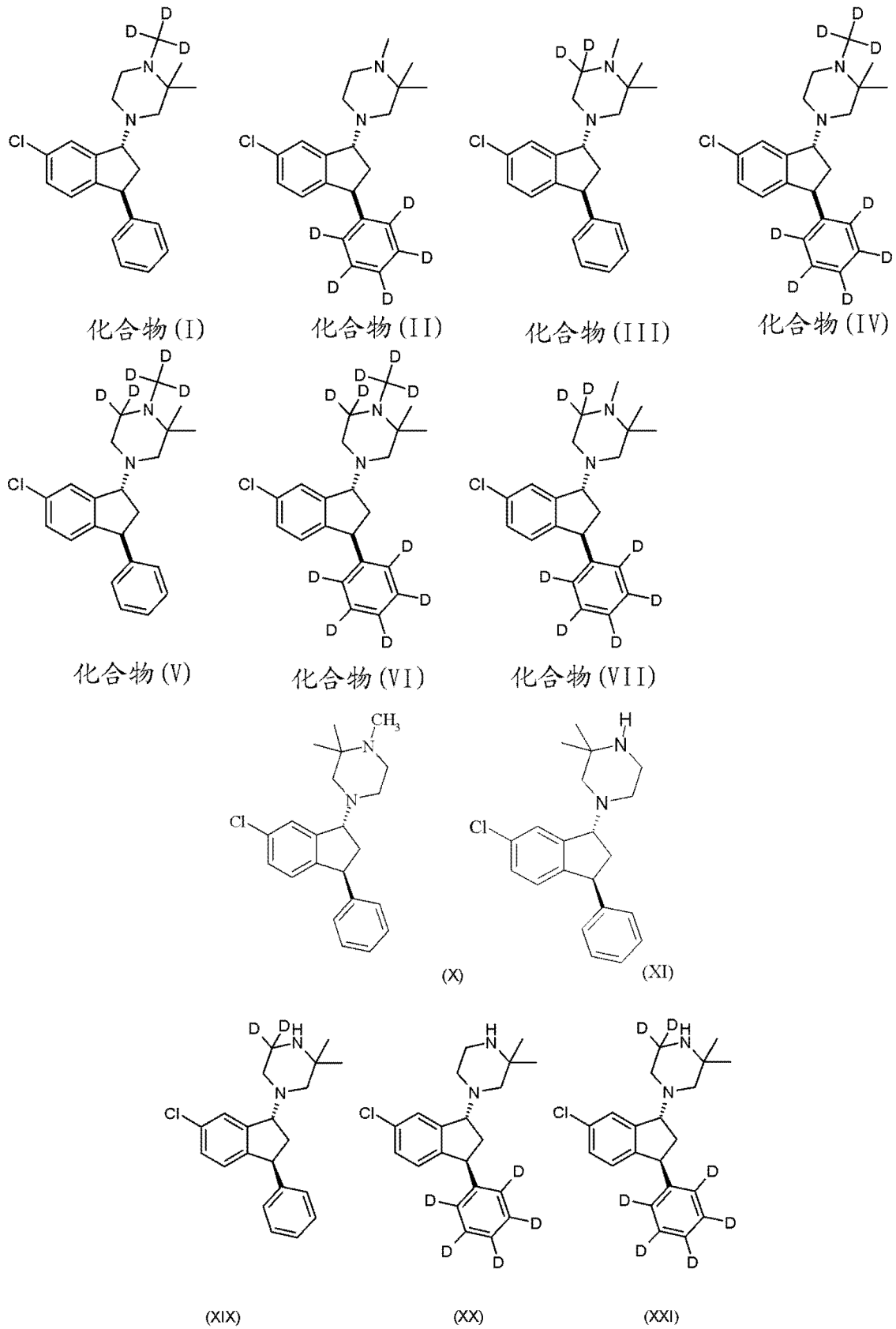


图 13

用10 μM的化合物(X)和化合物(II)
孵育的CYP2C19

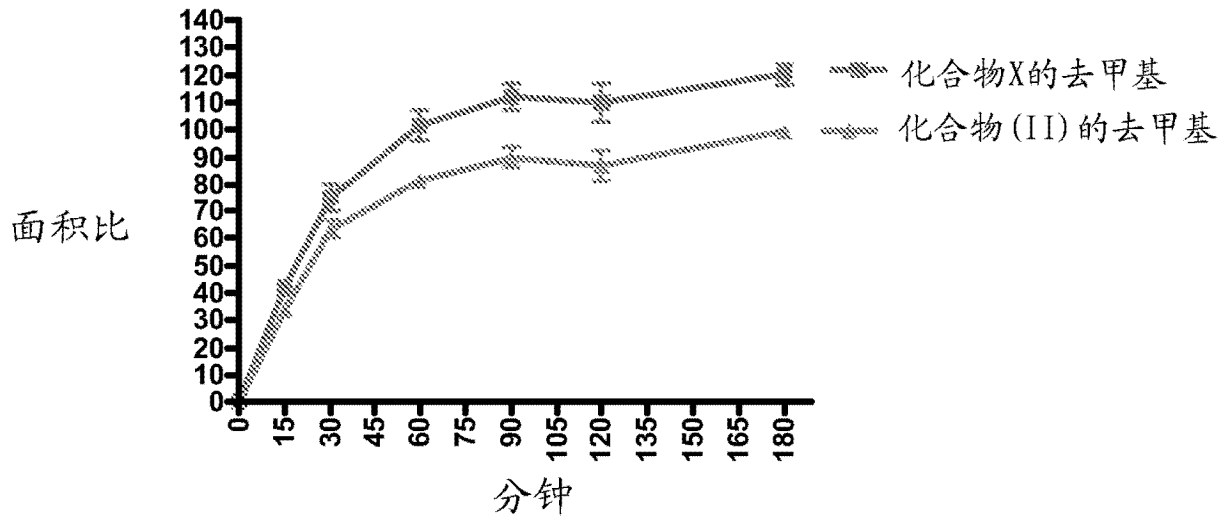


图 14

用1 μM的化合物(X)和化合物(IV)
孵育的CYP2C19

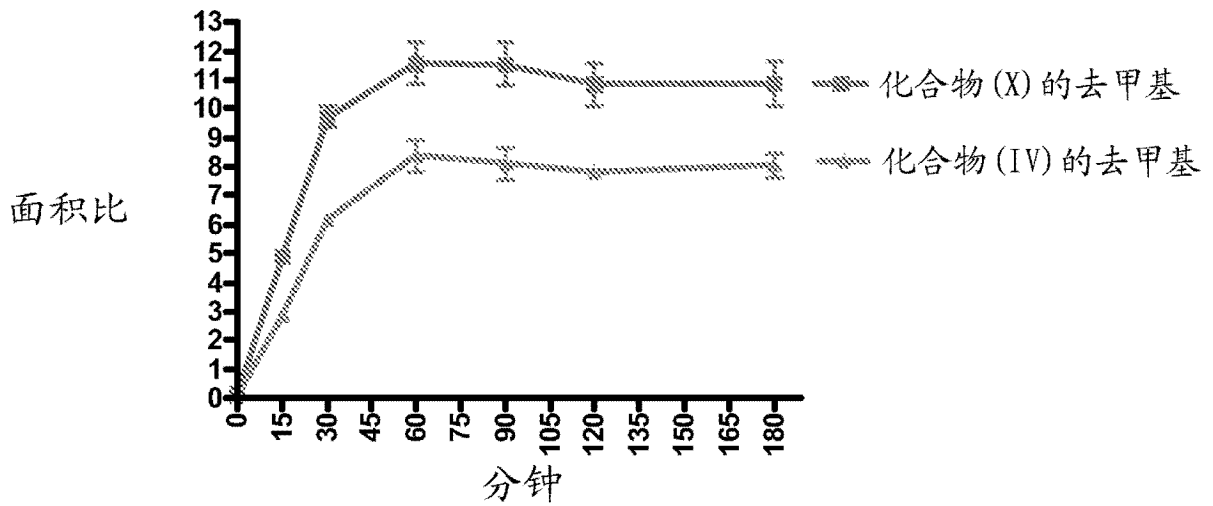


图 15

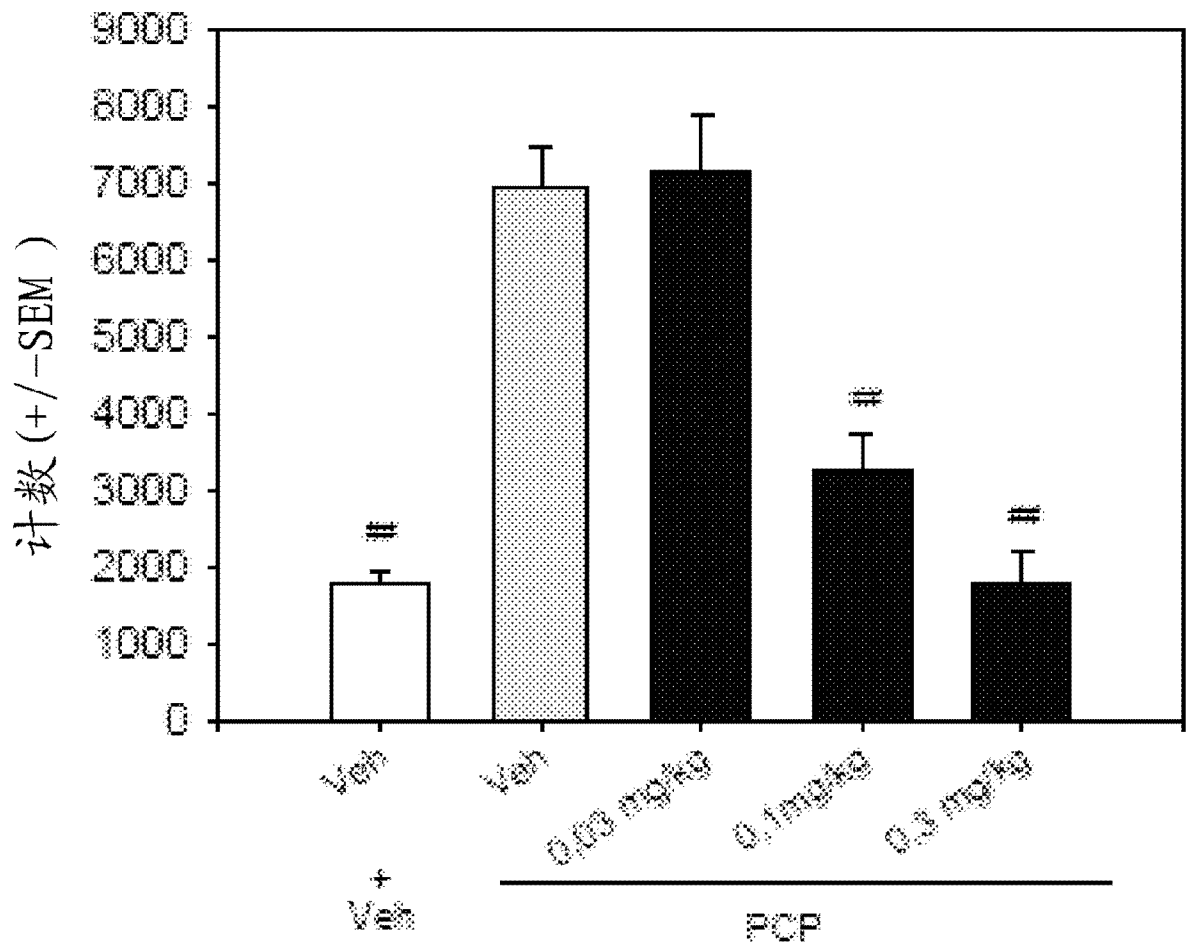


图 16

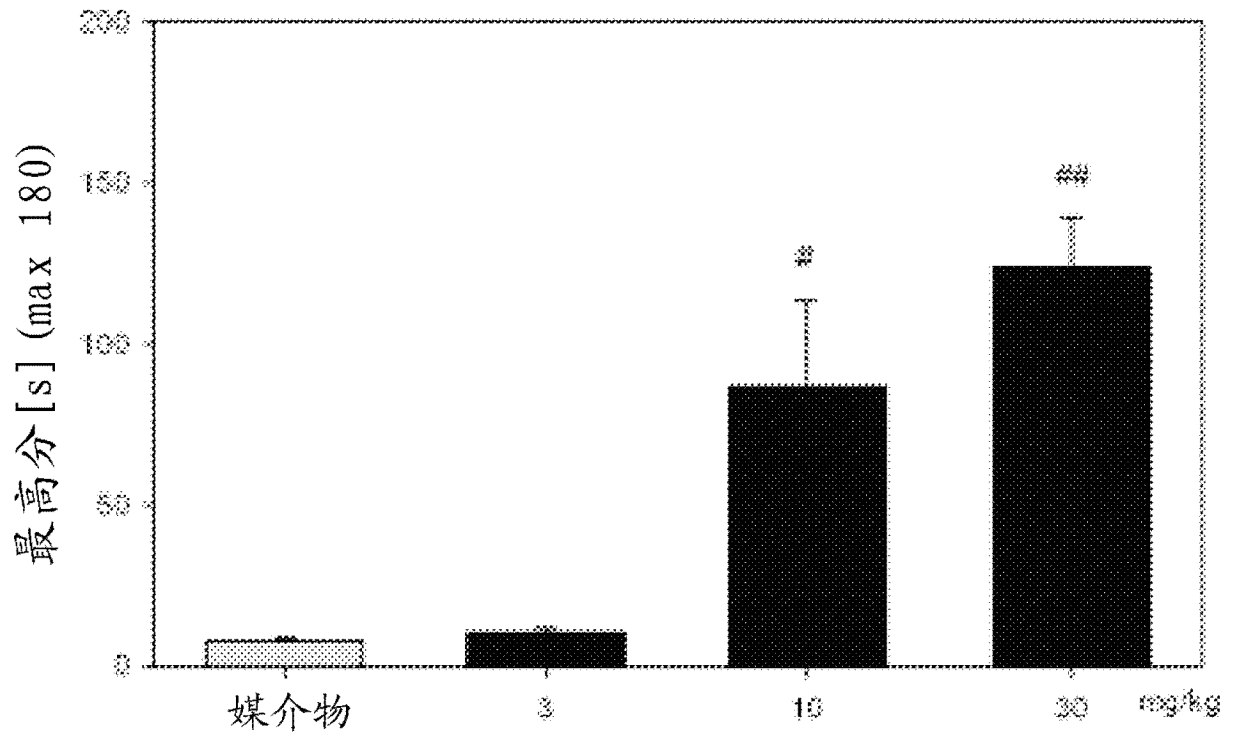


图 17

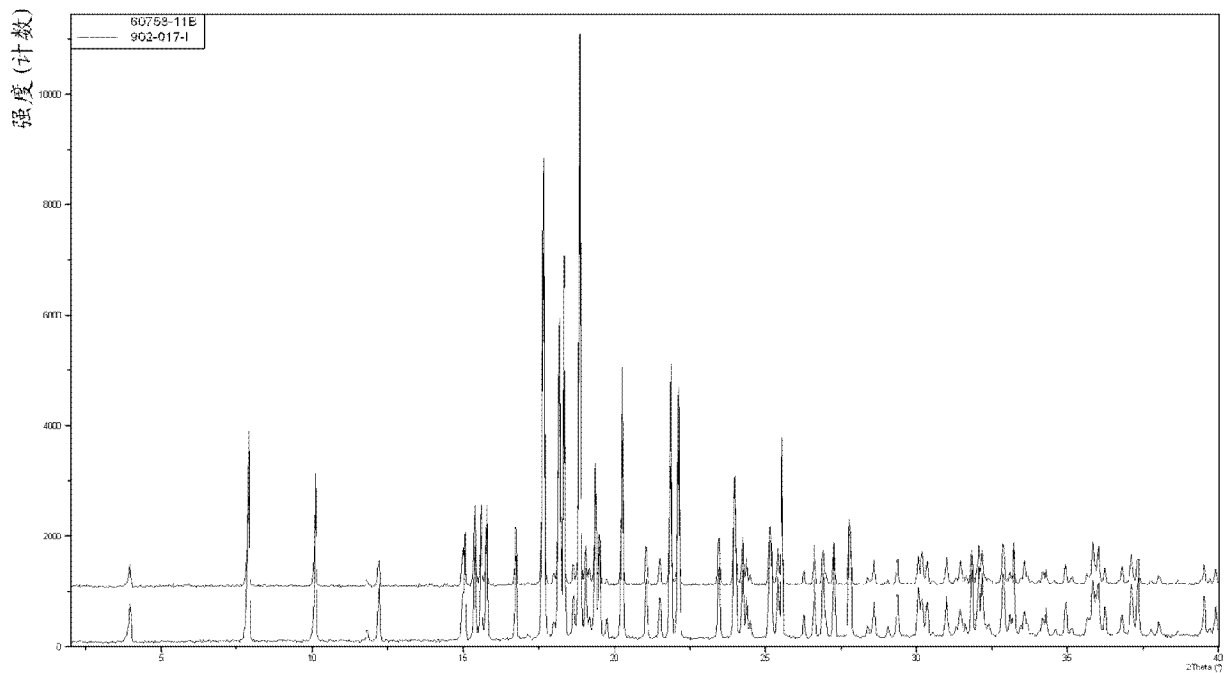


图 18