

[19] 中华人民共和国国家知识产权局



[12] 发明专利申请公布说明书

[21] 申请号 200580017025.1

[51] Int. Cl.

A61K 47/48 (2006.01)

A61P 25/00 (2006.01)

C07C 69/24 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

C07D 279/28 (2006.01)

[43] 公开日 2007 年 7 月 11 日

[11] 公开号 CN 1997400A

[22] 申请日 2005.3.27

[21] 申请号 200580017025.1

[30] 优先权

[32] 2004.3.25 [33] US [31] 10/808,541

[86] 国际申请 PCT/IL2005/000341 2005.3.27

[87] 国际公布 WO2005/092392 英 2005.10.6

[85] 进入国家阶段日期 2006.11.27

[71] 申请人 特拉维夫大学拉莫特有限公司

地址 以色列特拉维夫

共同申请人 巴尔-伊兰大学

[72] 发明人 A·努德尔曼 A·雷发利

I·吉尔-阿德 A·韦兹曼

[74] 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司

代理人 谭明胜 梁 谋

权利要求书 24 页 说明书 63 页 附图 27 页

[54] 发明名称

共轭精神药物及其用途

[57] 摘要

公开了精神药物和有机酸的新型化学共轭体，
其治疗 CNS 和/或增殖紊乱和疾病中的用途和用
作化学致敏剂，以及它们的合成。选取有机酸以减
少由精神药物引起的副作用，提高精神药物的治疗
效果和/或发挥抗增生活性。

1. 一种化学共轭体，包含与第二化学部分共价连接的第一化学部分，其中所说的第一化学部分是精神药物残基，其中所说的第二化学部分是有机酸残基，选择该有机酸残基以便减少当给予精神药物本身时由所说的精神药物诱发的副作用和/或提高所述的精神药物的治疗效果和/或发挥抗增殖活性，条件是所说的精神药物不是抗精神病药物。

2. 权利要求 1 的化学共轭体，其中所说的第二化学部分选自 GABA 激动剂残基、止痛剂残基和抗增殖剂残基。

3. 权利要求 1 的化学共轭体，其中所说的第二化学部分与所说的第一化学部分通过选自下列的一个键共价连接：羧酸酯键、烷氧基羧酸酯键、酰胺键、亚胺键和硫酯键。

4. 权利要求 1 的化学共轭体，其中所说的精神药物有抗增殖活性。

5. 权利要求 1 的化学共轭体，其中所说的精神药物有化学致敏活性。

6. 权利要求 4 的化学共轭体，其中所说的精神药物是镇痉药。

7. 权利要求 6 的化学共轭体，其中所说的镇痉药是丙戊酸。

8. 权利要求 1 的化学共轭体，其中所说的精神药物残基选自抗焦虑药物残基、抗抑郁剂残基、镇痉药残基、抗帕金森药物残基、乙酰胆碱酯酶抑制剂残基、MAO 抑制剂残基、三环类精神药物残基、二环类精神药物残基、单环类精神药物残基和苯并二氮革类残基。

9. 权利要求 1 的化学共轭体，其中所说的精神药物残基选自氟西汀残基、氟伏沙明残基、地昔帕明残基、帕罗西汀残基、舍曲林残基、丙戊酸残基、替马西泮残基、氟替马西泮残基、度氟西泮残基、奥沙西泮残基、劳拉西泮残基、氯甲西泮残基、西诺西泮残基、氟他唑仑残基、氯吡西泮残基、甲丙氨酯残基、卡立普多残基、meclobemide 残基、norclomipramine 残基、阿莫西平残基、去甲替林残基、普罗替林残基、瑞波西汀残基、他克林残基、雷沙吉兰残基、amantidine 残基、度洛西汀残基、苯巴比妥残基和苯妥英残基。

10. 权利要求 1 的化学共轭体，其中所说的精神药物残基是抗抑郁剂残基。

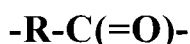
11. 权利要求 10 的化学共轭体, 其中所说的抗抑郁剂残基选自氟西汀残基、去甲替林残基和其衍生物。

12. 权利要求 2 的化学共轭体, 其中所说的 GABA 激动剂残基选自(±)-巴氯芬残基、 γ -氨基丁酸(GABA)残基、 γ -羟基丁酸残基、氨基羟乙酸残基、 β -(4-氯苯基)- γ -氨基丁酸残基、六氢异烟酸残基、哌啶-4-磺酸残基、3-氨基丙基亚磷酸残基、3-氨基丙基次磷酸残基、3-(氨基丙基)甲基次磷酸残基、1-(氨基甲基)环己烷基乙酸残基(加巴喷丁)、 γ -乙烯基- γ -氨基丁酸(γ -乙烯基 GABA, 氨基烯酸)和 3-(2-咪唑基)-4-氨基丁酸残基。

13. 权利要求 2 的化学共轭体, 其中所说的抗增殖剂残基选自丁酸残基和 4-苯基丁酸残基。

14. 权利要求 2 的化学共轭体, 其中所说的止痛剂残基是非甾体抗炎药残基。

15. 权利要求 1 的化合共轭体, 其中所说的有机酸残基有通式:



其中,

R 选自被取代的或未被取代的含 1-20 个碳原子的烃类残基, 被取代的或未被取代的含 1-20 个碳原子和选自氧、氮和硫的至少一个杂原子的烃类残基及 R_1 ,

而,

R_1 是通式的残基:



其中,

Z 选自单键, 被取代的或未被取代的含 1-20 个碳原子的烃类残基及被取代的或未被取代的含 1-20 个碳原子和选自氧、氮和硫的至少一个杂原子的烃类残基;

R_2 选自氢和含 1-10 个碳原子的烷基; 且

R_3 选自氢、被取代的或未被取代的含 1-20 个碳原子的烃类残基及被取代的或未被取代的含 1-20 个碳原子和选自氧、氮和硫的至少一个杂原子的烃类残基。

16. 权利要求 15 的化学共轭体, 其中 R 是被取代的或未被取代的含 3-5 个碳原子的烷基。

17. 权利要求 1 的化学共轭体，其中所说的有机酸残基选自丁酸残基、戊酸残基、4-苯基丁酸残基、4-氨基丁酸残基、维甲酸残基、舒林酸残基、乙酰水杨酸残基、布洛芬残基、丙二酸残基、琥珀酸残基、戊二酸残基、富马酸残基和邻苯二甲酸残基。

18. 一种药物组合物，包含作为活性成分的权利要求 1 的化学共轭体和可药用载体。

19. 权利要求 18 的药物组合物，被包装在包装材料中，并通过所说的包装材料上或内的印刷辨别，用于治疗 CNS 紊乱或疾病。

20. 权利要求 19 的药物组合物，其中所说的 CNS 紊乱或疾病选自焦虑障碍、分离性障碍、人格障碍、心境障碍、情感障碍、神经变性疾病或紊乱、惊厥性疾患、border line 障碍和精神疾病或障碍。

21. 权利要求 19 的药物组合物，其中所说的 CNS 紊乱或疾病选自抑郁、躁狂忧郁、焦虑、帕金森氏症、阿耳茨海默氏症和癫痫。

22. 权利要求 18 的药物组合物，被包装在包装材料中，并通过所说的包装材料上或内的印刷辨别，用于治疗增殖紊乱或疾病。

23. 权利要求 22 的药物组合物，其中所说的增殖紊乱或疾病选自脑肿瘤、脑转移和外周肿瘤。

24. 权利要求 22 的药物组合物，其中所说的增殖紊乱是癌症。

25. 权利要求 24 的药物组合物，其中所说的癌症是多重耐药的癌症。

26. 权利要求 18 的药物组合物，被包装在包装材料中，并通过所说的包装材料上或内的印刷辨别，与化疗药物和/或化学致敏作用有利的医疗条件中联合用于化学致敏作用。

27. 权利要求 18 的药物组合物，其中所说的第二化学部分选自 GABA 激动剂残基、止痛剂残基和抗增殖剂残基。

28. 权利要求 18 的药物组合物，其中所说的第二化学部分与第一化学部分通过选自下列的一个键共价连接：羧酸酯键、烷氧基羧酸酯键、酰胺键、亚胺键和硫酯键。

29. 权利要求 18 的药物组合物，其中所说的精神药物有抗增殖活性。

30. 权利要求 18 的药物组合物，其中所说的精神药物有化学致敏活性。

31. 权利要求 29 的药物组合物, 其中所说的精神药物是镇痉药。

32. 权利要求 31 的药物组合物, 其中所说的镇痉药是丙戊酸。

33. 权利要求 18 的药物组合物, 其中所说的精神药物残基选自抗焦虑药物残基、抗抑郁剂残基、镇痉药残基、抗帕金森药物残基、乙酰胆碱酯酶抑制剂残基、MAO 抑制剂残基、三环类精神药物残基、二环类精神药物残基、单环类精神药物残基和苯二氮草类残基。

34. 权利要求 18 的药物组合物, 其中所说的精神药物残基选自氟西汀残基、氟伏沙明残基、地昔帕明残基、帕罗西汀残基、舍曲林残基、丙戊酸残基、替马西泮残基、氟替马西泮残基、度氟西泮残基、奥沙西泮残基、劳拉西泮残基、氯甲西泮残基、西诺西泮残基、氟他唑仑残基、氯吡西泮残基、甲丙氨酯残基、卡立普多残基、meclobemide 残基、norclomipramine 残基、阿莫西平残基、去甲替林残基、普罗替林残基、瑞波西汀残基、他克林残基、雷沙吉兰残基、amantidine 残基、度洛西汀残基、苯巴比妥残基和苯妥英残基。

35. 权利要求 18 的药物组合物, 其中所说的精神药物残基是抗抑郁剂残基。

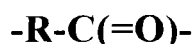
36. 权利要求 35 的药物组合物, 其中所说的抗抑郁剂残基选自氟西汀残基、去甲替林残基和其衍生物。

37. 权利要求 27 的药物组合物, 其中所说的 GABA 激动剂残基选自(±)-巴氯芬残基、 γ -氨基丁酸(GABA)残基、 γ -羟基丁酸残基、氨基羟乙酸残基、 β -(4-氯苯基)- γ -氨基丁酸残基、4-哌啶甲酸、哌啶-4-磺酸残基、3-氨基丙基亚磷酸残基、3-氨基丙基次磷酸残基、3-(氨基丙基)甲基次磷酸残基、1-(氨基甲基)环己烷基乙酸残基(加巴喷丁)、 γ -乙烯基- γ -氨基丁酸(γ -乙烯基 GABA, 氨基烯酸)和 3-(2-咪唑基)-4-氨基丁酸残基。

38. 权利要求 27 的药物组合物, 所说的抗增殖药物残基选自丁酸残基和 4-苯基丁酸残基。

39. 权利要求 27 的药物组合物, 所说的止痛剂残基是非甾体抗炎药残基。

40. 权利要求 18 的药物组合物, 其中所说的有机酸残基有通式:



其中,

R 选自被取代的或未被取代的含 1-20 个碳原子的烃类残基, 被取代的或未被取代的含 1-20 个碳原子的烃类残基且至少一个杂原子选自氧、氮和硫和 R_1 ,

而,

R_1 是通式残基:



其中,

Z 选自单键, 被取代的或未被取代的含 1-20 个碳原子的烃类残基及被取代的或未被取代的含 1-20 个碳原子和选自氧、氮和硫的至少一个杂原子的烃类残基;

R_2 选自氢和含 1-10 个碳原子的烷基; 且

R_3 选自氢、被取代的或未被取代的含 1-20 个碳原子的烃类残基及被取代的或未被取代的含 1-20 个碳原子和选自氧、氮和硫的至少一个杂原子的烃类残基。

41. 权利要求 40 的药物组合物, 其中所说的 R 是被取代的或未被取代的含 3-5 个碳原子的烷基。

42. 权利要求 18 的药物组合物, 其中所说的有机酸残基选自丁酸残基、戊酸残基、4-苯基丁酸残基、4-氨基丁酸残基、维甲酸残基、舒林酸残基、乙酰水杨酸残基、布洛芬残基、丙二酸残基、琥珀酸残基、戊二酸残基、富马酸残基和邻苯二甲酸残基。

43. 一种在受试者中治疗或预防 CNS 紊乱或疾病的方法, 所述的方法包含给予所述的受试者治疗有效量的权利要求 1 的化学共轭体。

44. 权利要求 43 的方法, 其中所说的 CNS 紊乱或疾病选自焦虑障碍、分离性障碍、人格障碍、心境障碍、情感障碍、神经变性疾病或紊乱、惊厥性疾患、border line 障碍和精神疾病或障碍。

45. 权利要求 43 的方法, 其中所说的 CNS 紊乱或疾病选自抑郁、躁狂忧郁、焦虑、帕金森氏症、阿耳茨海默氏症和癫痫。

46. 权利要求 43 的方法, 其中所说的化学共轭体是腹膜内给予。

47. 权利要求 43 的方法, 其中所说的化学共轭体是口服给予。

48. 权利要求 43 的方法, 其中所说的第二化学部分选自 GABA 激动剂残基、止痛剂残基和抗增殖剂残基。

49. 权利要求 43 的方法, 其中所说的第二化学部分与所说的第一化学部分通过选自下列的一个键共价连接: 羧酸酯键、烷氧基羧酸酯键、酰胺键、亚胺键和硫酯键。

50. 权利要求 43 的方法, 其中所说的精神药物有抗增殖活性。

51. 权利要求 43 的方法, 其中所说的精神药物有化学致敏活性。

52. 权利要求 50 的方法, 其中所说的精神药物是镇痉药。

53. 权利要求 52 的方法, 其中所说的镇痉药是丙戊酸。

54. 权利要求 43 的方法, 其中所说的精神药物残基选自抗焦虑药物残基、抗抑郁剂残基、镇痉药残基、抗帕金森药物残基、乙酰胆碱酯酶抑制剂残基、MAO 抑制剂残基、三环类精神药物残基、二环类精神药物残基、单环类精神药物残基和苯二氮革类残基。

55. 权利要求 43 的方法, 其中所说的精神药物残基选自氟西汀残基、氟伏沙明残基、地昔帕明残基、帕罗西汀残基、舍曲林残基、丙戊酸残基、替马西洋残基、氟替马西洋残基、度氟西洋残基、奥沙西洋残基、劳拉西洋残基、氯甲西洋残基、西诺西洋残基、氟他唑仑残基、氯吡西洋残基、甲丙氯酯残基、卡立普多残基、meclobemide 残基、norclomipramine 残基、阿莫西平残基、去甲替林残基、普罗替林残基、瑞波西汀残基、他克林残基、雷沙吉兰残基、amantidine 残基、度洛西汀残基、苯巴比妥残基和苯妥英残基。

56. 权利要求 43 的方法, 其中所说的精神药物残基是抗抑郁剂残基。

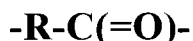
57. 权利要求 56 的方法, 其中所说的抗抑郁剂残基选自氟西汀残基、去甲替林残基和其衍生物。

58. 权利要求 48 的方法, 所说的 GABA 激动剂残基选自(±)-巴氯芬残基、 γ -氨基丁酸(GABA)残基、 γ -羟基丁酸残基、氨基羟乙酸残基、 β -(4-氯苯基)- γ -氨基丁酸残基、4-哌啶甲酸、哌啶-4-磺酸残基、3-氨基丙基亚膦酸残基、3-氨基丙基次膦酸残基、3-(氨基丙基)甲基次膦酸残基、1-(氨基甲基)环己烷基乙酸残基(加巴喷丁)、 γ -乙烯基- γ -氨基丁酸(γ -乙烯基 GABA, 氨基烯酸)和 3-(2-咪唑基)-4-氨基丁酸残基。

59. 权利要求 48 的方法, 其中所说的抗增殖剂残基选自丁酸残基和 4-苯基丁酸残基。

60. 权利要求 48 的方法, 其中所说的止痛剂残基是非甾体抗炎药残基。

61. 权利要求 43 的方法, 其中所说的有机酸残基有通式:

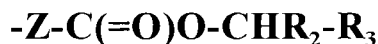


其中,

R 选自被取代的或未被取代的含 1-20 个碳原子的烃类残基, 被取代的或未被取代的含 1-20 个碳原子和选自氧、氮和硫的至少一个杂原子的烃类残基及 R_1 ,

而,

R_1 是通式残基:



其中,

Z 选自单键, 被取代的或未被取代的含 1-20 个碳原子的烃类残基及被取代的或未被取代的含 1-20 个碳原子和选自氧、氮和硫的至少一个杂原子的烃类残基;

R_2 选自氢和含 1-10 个碳原子的烷基; 且

R_3 选自氢、被取代的或未被取代的含 1-20 个碳原子的烃类残基及被取代的或未被取代的含 1-20 个碳原子和选自氧、氮和硫的至少一个杂原子的烃类残基。

62. 权利要求 61 的方法, 其中所说的 R 是被取代的或未被取代的含 3-5 个碳原子的烷基。

63. 权利要求 43 的方法, 其中所说的有机酸残基选自丁酸残基、戊酸残基、4-苯基丁酸残基、4-氨基丁酸残基、维甲酸残基、舒林酸残基、乙酰水杨酸残基、布洛芬残基、丙二酸残基、琥珀酸残基、戊二酸残基、富马酸残基和邻苯二甲酸残基。

64. 一种在受试者中治疗或预防增殖紊乱或疾病的方法, 所述的方法包含给予所述的受试者治疗有效量的权利要求 1 的化学共轭体。

65. 权利要求 64 的方法, 其中所说的增殖紊乱或疾病选自脑肿瘤、脑转移和外周肿瘤。

66. 权利要求 64 的方法, 其中所说的增殖紊乱是癌症。

67. 权利要求 66 的方法, 其中所说的癌症是多重耐药的癌症。

68. 权利要求 64 的方法, 其中所说的第二化学部分选自 GABA

激动剂残基、止痛剂残基和抗增殖剂残基。

69. 权利要求 64 的方法，其中所说的第二化学部分通过选自下列的一个键与第一化学部分共价连接：羧酸酯键、烷氧基羧酸酯键、酰胺键、亚胺键和硫酯键。

70. 权利要求 64 的方法，其中所说的精神药物有抗增殖活性。

71. 权利要求 64 的方法，其中所说的精神药物有化学致敏活性。

72. 权利要求 70 的方法，其中所说的精神药物是镇痉药。

73. 权利要求 73 的方法，其中所说的镇痉药是丙戊酸。

74. 权利要求 64 的方法，其中所说的精神药物残基选自抗焦虑药物残基、抗抑郁剂残基、镇痉药残基、抗帕金森药物残基、乙酰胆碱酯酶抑制剂残基、MAO 抑制剂残基、三环类精神药物残基、二环类精神药物残基、单环类精神药物残基和苯二氮革类残基。

75. 权利要求 64 的方法，其中所说的精神药物残基选自氟西汀残基、氟伏沙明残基、地昔帕明残基、帕罗西汀残基、舍曲林残基、丙戊酸残基、替马西泮残基、氟替马西泮残基、度氟西泮残基、奥沙西泮残基、劳拉西泮残基、氯甲西泮残基、西诺西泮残基、氟他唑仑残基、氯吡西泮残基、甲丙氨酯残基、卡立普多残基、meclobemide 残基、norclomipramine 残基、阿莫西平残基、去甲替林残基、普罗替林残基、瑞波西汀残基、他克林残基、雷沙吉兰残基、amantidine 残基、度洛西汀残基、苯巴比妥残基和苯妥英残基。

76. 权利要求 64 的方法，其中所说的精神药物残基是镇痉药残基。

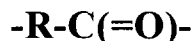
77. 权利要求 68 的方法，其中所说的 GABA 激动剂残基选自(±)-巴氯芬残基、 γ -氨基丁酸 (GABA) 残基、 γ -羟基丁酸残基、氨基羟乙酸残基、 β -(4-氯苯基)- γ -氨基丁酸残基、4-哌啶甲酸、哌啶-4-磺酸残基、3-氨基丙基亚膦酸残基、3-氨基丙基次膦酸残基、3-(氨基丙基)甲基次磷酸残基、1-(氨基甲基)环己烷基乙酸残基 (加巴喷丁)、 γ -乙烯基- γ -氨基丁酸 (γ -乙烯基 GABA, 氨己烯酸) 和 3-(2-咪唑基)-4-氨基丁酸残基。

78. 权利要求 68 的方法，其中所说的抗增殖剂残基选自丁酸残基和 4-苯基丁酸残基。

79. 权利要求 68 的方法，其中所说的止痛剂残基是非甾体抗炎

药残基。

80. 权利要求 64 的方法，其中所说的有机酸残基有通式：



其中，

R 选自被取代的或未被取代的含 1-20 个碳原子的烃类残基，被取代的或未被取代的含 1-20 个碳原子和选自氧、氮和硫的至少一个杂原子的烃类残基及 R_1 ，

而，

R_1 是通式残基：



其中，

Z 选自单键，被取代的或未被取代的含 1-20 个碳原子的烃类残基及被取代的或未被取代的含 1-20 个碳原子和选自氧、氮和硫的至少一个杂原子的烃类残基；

R_2 选自氢和含 1-10 个碳原子的烷基；且

R_3 选自氢、被取代的或未被取代的含 1-20 个碳原子的烃类残基及被取代的或未被取代的含 1-20 个碳原子和选自氧、氮和硫的至少一个杂原子的烃类残基。

81. 权利要求 80 的方法，其中所说的 R 是被取代的或未被取代的含 3-5 个碳原子的烷基。

82. 权利要求 64 的方法，其中所说的有机酸残基选自丁酸残基、戊酸残基、4-苯基丁酸残基、4-氨基丁酸残基、维甲酸残基、舒林酸残基、乙酰水杨酸残基、布洛芬残基、丙二酸残基、琥珀酸残基、戊二酸残基、富马酸残基和邻苯二甲酸残基。

83. 一种化学致敏作用的方法，包含给予需要此治疗的受试者化学治疗有效量的至少一个化疗药物和化学致敏有效量的权利要求 1 的化学共轭体。

84. 权利要求 83 的方法，其中所说的受试者患有癌症。

85. 权利要求 84 的方法，其中所说的癌症是多重耐药的癌症。

86. 权利要求 83 的方法，其中所说的第二化学部分选自 GABA 激动剂残基，止痛剂和抗增殖剂残基。

87. 权利要求 83 的方法，其中所说的第二化学部分与所说的第

一化学部分通过选自下列的一个键共建连接：羧酸酯键、烷氧基羧酸酯键、酰胺键、亚胺键和硫酯键。

88. 权利要求 83 的方法，其中所说的精神药物有抗增殖活性。

89. 权利要求 83 的方法，其中所说的精神药物有化学致敏活性。

90. 权利要求 88 的方法，其中所说的精神药物是镇痉药。

91. 权利要求 90 的方法，其中所说的镇痉药是丙戊酸。

92. 权利要求 83 的方法，其中所说的精神药物残基选自抗焦虑药物残基、抗抑郁剂残基、镇痉药残基、抗帕金森药物残基、乙酰胆碱酯酶抑制剂残基、MAO 抑制剂残基、三环类精神药物残基、二环类精神药物残基、单环类精神药物残基和苯二氮革类残基。

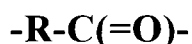
93. 权利要求 83 的方法，其中所说的精神药物残基选自氟西汀残基、氟伏沙明残基、地昔帕明残基、帕罗西汀残基、舍曲林残基、丙戊酸残基、替马西泮残基、氟替马西泮残基、度氟西泮残基、奥沙西泮残基、劳拉西泮残基、氯甲西泮残基、西诺西泮残基、氟他唑仑残基、氯吡西泮残基、甲丙氯酯残基、卡立普多残基、meclobemide 残基、norclomipramine 残基、阿莫西平残基、去甲替林残基、普罗替林残基、瑞波西汀残基、他克林残基、雷沙吉兰残基、amantidine 残基、度洛西汀残基、苯巴比妥残基和苯妥英残基。

94. 权利要求 86 的方法，其中所说的 GABA 激动剂残基选自(±)-巴氯芬残基、 γ -氨基丁酸 (GABA) 残基、 γ -羟基丁酸残基、氨基羧乙酸残基、 β -(4-氯苯基)- γ -氨基丁酸残基、4-哌啶甲酸、哌啶-4-磺酸残基、3-氨基丙基亚膦酸残基、3-氨基丙基次膦酸残基、3-(氨基丙基)甲基次磷酸残基、1-(氨基甲基)环己烷基乙酸残基(加巴喷丁)、 γ -乙烯基- γ -氨基丁酸(γ -乙烯基 GABA, 氨基丙烯酸)和 3-(2-咪唑基)-4-氨基丁酸残基。

95. 权利要求 86 的方法，其中所说的抗增殖剂残基选自丁酸残基和 4-苯基丁酸残基。

96. 权利要求 86 的方法，其中所说的止痛剂残基是非甾体抗炎药残基。

97. 权利要求 83 的方法，其中所说的有机酸残基有通式：



其中，

R 选自被取代的或未被取代的含 1-20 个碳原子的烃类残基, 被取代的或未被取代的含 1-20 个碳原子和选自氧、氮和硫的至少一个杂原子的烃类残基及 R_1 ,

而,

R_1 是通式残基:



其中,

Z 选自单键, 被取代的或未被取代的含 1-20 个碳原子的烃类残基及被取代的或未被取代的含 1-20 个碳原子和选自氧、氮和硫的至少一个杂原子的烃类残基;

R_2 选自氢和含 1-10 个碳原子的烷基; 且

R_3 选自氢、被取代的或未被取代的含 1-20 个碳原子的烃类残基及被取代的或未被取代的含 1-20 个碳原子和选自氧、氮和硫的至少一个杂原子的烃类残基。

98. 权利要求 97 的方法, 其中所说的 R 是被取代的或未被取代的含 3-5 个碳原子的烷基。

99. 权利要求 83 的方法, 其中所说的有机酸残基选自丁酸残基、戊酸残基、4-苯基丁酸残基、4-氨基丁酸残基、维甲酸残基、舒林酸残基、乙酰水杨酸残基、布洛芬残基、丙二酸残基、琥珀酸残基、戊二酸残基、富马酸残基和邻苯二甲酸残基。

100. 一种合成权利要求 1 的化学共轭体的方法, 所述的方法包含:

有机酸和精神药物反应, 以便获得与所说的精神药物残基共价连接的所说的有机酸残基。

101. 权利要求 100 的方法, 其中所说的有机酸选自 GABA 激动剂、止痛剂和抗增殖剂。

102. 权利要求 101 的方法, 其中所说的有机酸是抗增殖剂, 且进一步地其中所说的有机酸的所说的残基在所说的反应之前, 与所说的精神药物的所说的残基通过羧酸酯键共价连接, 所述的方法进一步包含:

将所说的有机酸转化为其酰基氯衍生物。

103. 权利要求 102 的方法, 其中所说的反应在碱性条件下进行。

104. 权利要求 102 的方法，其中所说的抗增殖剂选自丁酸和 4-苯基丁酸。

105. 权利要求 101 的方法，其中所说的有机酸是抗增殖剂，且进一步地其中所说的有机酸的所说的残基在所说的反应之前，与所说的精神药物的所说的残基通过硫酯键共价连接，所述的方法进一步包含：

将所说的精神药物转化为其巯基衍生物；以及

将所说的有机酸转化为其酰基氯衍生物。

106. 权利要求 105 的方法，其中所说的抗增殖剂选自丁酸和 4-苯基丁酸。

107. 权利要求 101 的方法，其中所说的有机酸是抗增殖剂，且进一步地其中所说的有机酸的所说的残基在所说的反应之前，与所说的精神药物的所说的残基通过酰胺键共价连接，所述的方法进一步包含：

将所说的有机酸转化为其酰基氯衍生物；以及

将所说的精神药物转化为其酰胺衍生物。

108. 权利要求 107 的方法，其中所说的反应在碱性条件下进行。

109. 权利要求 107 的方法，其中所说的抗增殖剂选自丁酸和 4-苯基丁酸。

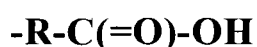
110. 权利要求 101 的方法，其中所说的有机酸是抗增殖剂，且进一步地其中所说的有机酸的所说的残基在所说的反应之前，与所说的精神药物的所说的残基通过烷氧基羧酸酯键共价连接，所述的方法进一步包含：

将精神药物转化为其氯代烷基酯衍生物。

111. 权利要求 110 的方法，其中所说的反应在碱性条件下进行。

112. 权利要求 110 的方法，其中所说的抗增殖剂选自丁酸和 4-苯基丁酸。

113. 权利要求 100 的方法，其中所说的有机酸有通式：



其中，

R 选自被取代的或未被取代的含 1-20 个碳原子的烃类残基，被取代的或未被取代的含 1-20 个碳原子和选自氧、氮和硫的至少一个杂原

子的烃类残基及 R_1 ,

而,

R_1 是通式残基:



其中,

Z 选自单键, 被取代的或未被取代的含 1-20 个碳原子的烃类残基及被取代的或未被取代的含 1-20 个碳原子和选自氧、氮和硫的至少一个杂原子的烃类残基;

R_2 选自氢和含 1-10 个碳原子的烷基; 且

R_3 选自氢、被取代的或未被取代的含 1-20 个碳原子的烃类残基及被取代的或未被取代的含 1-20 个碳原子和选自氧、氮和硫的至少一个杂原子的烃类残基。

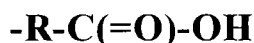
并且进一步地其中所说的有机酸的所说的残基在反应之前, 与所说的精神药物的所说的残基通过羧酸酯键共价连接, 所述的方法进一步包含:

将有机酸转化为其酰基氯衍生物。

114. 权利要求 113 的方法, 其中所说的反应在碱性条件下进行。

115. 权利要求 113 的方法, 其中所说的 R 是被取代的或未被取代的含 3-5 个碳原子的烷基。

116. 权利要求 100 的方法, 其中所说的有机酸有通式:



其中,

R 选自被取代的或未被取代的含 1-20 个碳原子的烃类残基, 被取代的或未被取代的含 1-20 个碳原子和选自氧、氮和硫的至少一个杂原子的烃类残基及 R_1 ,

而,

R_1 是通式残基:



其中,

Z 选自单键, 被取代的或未被取代的含 1-20 个碳原子的烃类残基及被取代的或未被取代的含 1-20 个碳原子和选自氧、氮和硫的至少一个杂原子的烃类残基;

R_2 选自氢和含 1-10 个碳原子的烷基；且

R_3 选自氢、被取代的或未被取代的含 1-20 个碳原子的烃类残基及被取代的或未被取代的含 1-20 个碳原子和选自氧、氮和硫的至少一个杂原子的烃类残基。

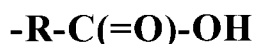
且进一步地其中所说的有机酸的所说的残基在所说的反应之前，与所说的精神药物的所说的残基通过硫酯键共价连接，所述的方法进一步包含：

将所说的精神药物转化为其巯基衍生物；以及

将所说的有机酸转化为其酰基氯衍生物。

117. 权利要求 116 的方法，其中所说的 R 是被取代的或未被取代的含 3-5 个碳原子的烷基。

118. 权利要求 100 的方法，其中所说的有机酸有通式：



其中，

R 选自被取代的或未被取代的含 1-20 个碳原子的烃类残基，被取代的或未被取代的含 1-20 个碳原子和选自氧、氮和硫的至少一个杂原子的烃类残基及 R_1 ，

而，

R_1 是通式残基：



其中，

Z 选自单键，被取代的或未被取代的含 1-20 个碳原子的烃类残基及被取代的或未被取代的含 1-20 个碳原子和选自氧、氮和硫的至少一个杂原子的烃类残基；

R_2 选自氢和含 1-10 个碳原子的烷基；且

R_3 选自氢、被取代的或未被取代的含 1-20 个碳原子的烃类残基及被取代的或未被取代的含 1-20 个碳原子和选自氧、氮和硫的至少一个杂原子的烃类残基。

且进一步地其中所说的有机酸的所说的残基在所说的反应之前，与所说的精神药物的所说的残基通过酰胺键共价连接，所述的方法进一步包含：

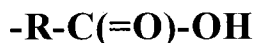
将所说的有机酸转化为其酰基氯衍生物；以及

将所说的精神药物转化为其酰胺衍生物。

119. 权利要求 118 的方法，其中所说的反应在碱性条件下进行。

120. 权利要求 118 的方法，其中所说的 R 是被取代的或未被取代的含 3-5 个碳原子的烷基。

121. 权利要求 100 的方法，其中所说的有机酸有通式：

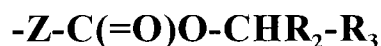


其中，

R 选自被取代的或未被取代的含 1-20 个碳原子的烃类残基，被取代的或未被取代的含 1-20 个碳原子和选自氧、氮和硫的至少一个杂原子的烃类残基及 R_1 ，

而，

R_1 是通式残基：



其中，

Z 选自单键，被取代的或未被取代的含 1-20 个碳原子的烃类残基及被取代的或未被取代的含 1-20 个碳原子和选自氧、氮和硫的至少一个杂原子的烃类残基；

R_2 选自氢和含 1-10 个碳原子的烷基；且

R_3 选自氢、被取代的或未被取代的含 1-20 个碳原子的烃类残基及被取代的或未被取代的含 1-20 个碳原子和选自氧、氮和硫的至少一个杂原子的烃类残基。

且进一步地其中所说的有机酸的所说的残基在所说的反应之前，与所说的精神药物的所说的残基通过烷氧基羧酸酯键共价连接，所述的方法进一步包含：

将精神药物转化为其氯代烷基酯衍生物。

122. 权利要求 121 的方法，其中所说的反应在碱性条件下进行。

123. 权利要求 121 的方法，其中所说的 R 是被取代的或未被取代的含 3-5 个碳原子的烷基。

124. 权利要求 101 的方法，其中所说的有机酸是 GABA 激动剂且所说的 GABA 激动剂包含游离氨基基团，所述的方法进一步包含：

在所说的反应之前，用保护基团保护所说的氨基基团，以便通过所说的反应得到与所说的精神药物的所说的残基共价连接的所说的有

机酸的氨基被保护的残基；并且

在获得与所说的精神药物的所说的残基共价连接的所说的有机酸的所说的氨基被保护的残基后除去保护基团。

125. 权利要求 124 的方法，在所说的保护后和所说的反应之前，进一步包含：

将所说的有机酸转化为其酰基咪唑衍生物。

126. 权利要求 124 的方法，其中所说的 GABA 激动剂残基选自(±)-巴氯芬残基、 γ -氨基丁酸 (GABA) 残基、 γ -羟基丁酸残基、氨基羧乙酸残基、 β -(4-氯苯基)- γ -氨基丁酸残基、4-哌啶甲酸、哌啶-4-磺酸残基、3-氨基丙基亚膦酸残基、3-氨基丙基次膦酸残基、3-(氨基丙基)甲基次膦酸残基、1-(氨基甲基)环己烷基乙酸残基 (加巴喷丁)、 γ -乙烯基- γ -氨基丁酸 (γ -乙烯基 GABA, 氨基烯酸) 和 3-(2-咪唑基)-4-氨基丁酸残基。

127. 权利要求 100 的方法，其中所说的精神药物是镇痉药。

128. 权利要求 127 的方法，其中所说的镇痉药是丙戊酸。

129. 权利要求 100 的方法。其中所说的精神药物选自抗焦虑药物、抗抑郁剂、镇痉药、抗帕金森药物、乙酰胆碱酯酶抑制剂、MAO 抑制剂、三环类精神药物、二环类精神药物、单环类精神药物和苯二氮革类。

130. 权利要求 100 的方法，其中所说的精神药物选自氟西汀、氟伏沙明、地昔帕明、帕罗西汀、舍曲林、丙戊酸、替马西泮、氟替马西泮、度氟西泮、奥沙西泮、劳拉西泮、氯甲西泮、西诺西泮、氟他唑仑、氯吡西泮、甲丙氨酯、卡立普多、meclobemide、norclomipramine、阿莫西平、去甲替林、普罗替林、瑞波西汀、他克林、雷沙吉兰、amantidine、度洛西汀、苯巴比妥和苯妥英。

131. 权利要求 100 的方法，其中所说的精神药物是抗抑郁剂。

132. 权利要求 131 的方法，其中所说的抗抑郁剂选自氟西汀和去甲替林。

133. 权利要求 100 的方法，其中所说的有机酸选自丁酸、戊酸、4-苯基丁酸、4-氨基丁酸、维甲酸、舒林酸、乙酰水杨酸、布洛芬、丙二酸、琥珀酸、戊二酸、富马酸和邻苯二甲酸。

134. 一种化学共轭体，包含第一化学部分与第二化学部分共价连

接,其中所说的第一化学部分是精神药物残基,且进一步地其中所说的第二化学部分是有机酸残基,所说的有机酸残基是止痛剂残基,以便当给予所说的精神药物本身时,减少由所说的精神药物诱发的副作用和/或以便提高所说的精神药物的效能和/或以便发挥抗增殖活性。

135. 权利要求 134 的化学共轭体,其中所说的第二化学部分与所说的第一化学部分通过选自下列的一个键共价连接:羧酸酯键、烷氧基羧酸酯键、酰胺键、亚胺键和硫酯键。

136. 权利要求 134 的化学共轭体,其中所说的精神药物残基有抗增殖活性。

137. 权利要求 134 的化学共轭体,其中所说的精神药物残基有化学致敏活性。

138. 权利要求 136 的化学共轭体,其中所说的精神药物残基有选自吩噻嗪类残基、吩噻嗪类衍生物残基和丙戊酸残基。

139. 权利要求 134 的化学共轭体,其中所说的精神药物残基是抗精神病药物残基。

140. 权利要求 139 的化学共轭体,其中所说的抗精神病药物残基选自典型的抗精神病药物残基和非典型的精神药物残基。

141. 权利要求 134 的化学共轭体,其中所说的精神药物残基选自抗焦虑药物残基、抗抑郁剂残基、镇痉药残基、抗帕金森药物残基、乙酰胆碱酯酶抑制剂残基、MAO 抑制剂残基、三环类精神药物残基、二环类精神药物残基、单环类精神药物残基、吩噻嗪类残基、苯二氮革类残基和丁酰苯类残基。

142. 权利要求 134 的化学共轭体,其中所说的精神药物残基选自氯丙嗪残基、奋乃静残基、氟奋乃静残基、氯哌噻吨残基、醋酸奋乃静残基、氟哌啶醇残基、苯哌利多残基、溴哌利多残基、氟哌利多残基、螺哌隆残基、匹莫齐特残基、哌西他嗪残基、amisulpride 残基、舒必利残基、氯塞平残基、齐拉西酮残基、瑞莫必利残基、舒托必利残基、阿立必利残基、奈莫必利残基、氯氮平残基、奥氮平残基、齐拉西酮残基、舍吡啶残基、喹硫平残基、氟西汀残基、氟伏沙明残基、地昔帕明残基、帕罗西汀残基、舍曲林残基、丙戊酸残基、替马西泮残基、氟替马西泮残基、度氟西泮残基、奥沙西泮残基、劳拉西泮残基、氯甲西泮残基、西诺西泮残基、氟他唑仑残基、氯吡西泮残基、

甲丙氨酯残基、卡立普多残基、醋奋乃静残基、卡奋乃静残基、地西拉嗪残基、priciazine 残基、哌泊塞嗪残基、高氟奋乃静残基、哌美他嗪残基、perthipentyl 残基、氟哌噻吨残基、哌氟替索残基、替氟替索残基、oxypethelin 残基、三氟哌多残基、五氟利多残基、meclobemide 残基、norclomipramine 残基、阿莫西平残基、去甲替林残基、普罗替林残基、瑞波西汀残基、他克林残基、雷沙吉兰残基、amantidine 残基、度洛西汀残基、苯巴比妥残基和苯妥英残基。

143. 一种药物组合物，包含作为活性成分的权利要求 134 的化学共轭体和可药用载体。

144. 权利要求 143 的药物组合物，被包装在包装材料中，并通过所说的包装材料上或内的印刷辨别，用于治疗 CNS 紊乱或疾病。

145. 权利要求 144 的药物组合物，其中所说的 CNS 紊乱或疾病选自精神分裂症、妄想症、儿童精神病、杭延顿氏舞蹈病、吉累斯·德拉图雷特氏综合征、抑郁、躁狂性抑郁、焦虑、帕金森氏症、阿耳茨海默氏症和癫痫。

146. 权利要求 143 的药物组合物，被包装在包装材料中，并通过所说的包装材料上或内的印刷辨别，用于治疗增殖紊乱或疾病。

147. 权利要求 146 的药物组合物，其中所说的增殖紊乱或疾病选自脑肿瘤、脑转移和外周肿瘤。

148. 权利要求 146 的药物组合物，其中所说的增殖紊乱是癌症。

149. 权利要求 148 的药物组合物，其中所说的癌症是多重耐药的癌症。

150. 权利要求 143 的药物组合物，被包装在包装材料中，并通过所说的包装材料上或内的印刷辨别，与化疗药物和/或化学致敏作用有利的医疗条件中联合用于化学致敏作用。

151. 权利要求 143 的药物组合物，其中所说的第二化学部分与所说的第一化学部分通过选自下列的一个键共价连接：羧酸酯键、烷氧基羧酸酯键、酰胺键、亚胺键和硫酯键。

152. 权利要求 143 的药物组合物，其中所说的精神药物有抗增殖活性。

153. 权利要求 143 的药物组合物，其中所说的精神药物有化学致敏活性。

154. 权利要求 152 的药物组合物，其中所说的精神药物选自吩噻嗪类残基、吩噻嗪类衍生物残基和丙戊酸残基。

155. 权利要求 143 的药物组合物，其中所说的精神药物残基是抗精神病药物残基。

156. 权利要求 155 的药物组合物，其中所说的抗精神病药物残基选自典型的抗精神病药物残基和非典型的精神药物残基。

157. 权利要求 143 的药物组合物，其中所说的精神药物残基选自抗焦虑药物残基、抗抑郁剂残基、镇痉药残基、抗帕金森药物残基、乙酰胆碱酯酶抑制剂残基、MAO 抑制剂残基、三环类精神药物残基、二环类精神药物残基、单环类精神药物残基、吩噻嗪类残基、苯二氮革类残基和丁酰苯类残基。

158. 权利要求 143 的药物组合物，其中所说的精神药物残基选自氯丙嗪残基、奋乃静残基、氟奋乃静残基、氯哌噻吨残基、醋酸奋乃静残基、氟哌啶醇残基、苯哌利多残基、溴哌利多残基、氟哌利多残基、螺哌隆残基、匹莫齐特残基、哌西他嗪残基、amisulpride 残基、舒必利残基、氯噻平残基、齐拉西酮残基、瑞莫必利残基、舒托必利残基、阿立必利残基、奈莫必利残基、氯氮平残基、奥氮平残基、齐拉西酮残基、舍吲哚残基、喹硫平残基、氟西汀残基、氟伏沙明残基、地昔帕明残基、帕罗西汀残基、舍曲林残基、丙戊酸残基、替马西泮残基、氟替马西泮残基、度氟西泮残基、奥沙西泮残基、劳拉西泮残基、氯甲西泮残基、西诺西泮残基、氟他唑仑残基、氯吡西泮残基、甲丙氨酯残基、卡立普多残基、醋酸奋乃静残基、卡奋乃静残基、地西拉嗪残基、priciazine 残基、哌泊塞嗪残基、高氟奋乃静残基、哌美他嗪残基、perthipentyl 残基、氟哌噻吨残基、哌氟替索残基、替氟替索残基、oxypethelin 残基、三氟哌多残基、五氟利多残基、meclobemide 残基、norclomipramine 残基、阿莫西平残基、去甲替林残基、普罗替林残基、瑞波西汀残基、他克林残基、雷沙吉兰残基、amantidine 残基、duloxetine 残基、苯巴比妥残基和苯妥英残基。

159. 一种在受试者中治疗或预防精神紊乱或疾病的方法，所述的方法包含给予所述的受试者治疗有效量的权利要求 134 的化学共轭体。

160. 权利要求 159 的方法，其中所说的精神紊乱或疾病选自精神

障碍或疾病、焦虑障碍、分离性障碍、人格障碍、心境障碍、情感障碍、神经变性疾病或障碍、惊厥性疾患、boarder line 障碍和精神疾病或障碍。

161. 权利要求 159 的方法，其中所说的精神紊乱或疾病选自精神分裂症、妄想症、儿童精神病、杭延顿氏舞蹈病、吉累斯·德拉图雷特氏综合征、抑郁、躁狂性抑郁、焦虑、帕金森氏症、阿耳茨海默氏症和癫痫。

162. 权利要求 159 的方法，其中所说的化学共轭体是腹膜内给予。

163. 权利要求 159 的方法，其中所说的化学共轭体是口服给予。

164. 权利要求 159 的方法，其中所说的第二化学部分与第一化学部分通过选自下列的一个键共价连接：羧酸酯键、烷氧基羧酸酯键、酰胺键、亚胺键和硫酯键。

165. 权利要求 159 的方法，其中所说的精神药物残基有抗增殖活性。

166. 权利要求 159 的方法，其中所说的精神药物残基有化学致敏活性。

167. 权利要求 165 的方法，其中所说的精神药物残基选自吩噻嗪残基、吩噻嗪衍生物残基和丙戊酸残基。

168. 权利要求 159 的方法，其中所说的精神药物残基是抗精神病药物残基。

169. 权利要求 168 的方法，其中所说的抗精神病药物残基选自典型的抗精神病药物残基和非典型的精神药物残基。

170. 权利要求 159 的方法，其中所说的精神药物残基选自抗焦虑药物残基、抗抑郁剂残基、镇痉药残基、抗帕金森药物残基、乙酰胆碱酯酶抑制剂残基、MAO 抑制剂残基、三环类精神药物残基、二环类精神药物残基、单环类精神药物残基、吩噻嗪类残基、苯二氮草类残基和丁酰苯类残基。

171. 权利要求 159 的方法，其中所说的精神药物残基选自氯丙嗪残基、奋乃静残基、氟奋乃静残基、氯哌噻吨残基、醋酸奋乃静残基、氟哌啶醇残基、苯哌利多残基、溴哌利多残基、氟哌利多残基、螺哌隆残基、匹莫齐特残基、哌西他嗪残基、amisulpride 残基、舒必利

残基、氯噻平残基、齐拉西酮残基、瑞莫必利残基、舒托必利残基、阿立必利残基、奈莫必利残基、氯氮平残基、奥氮平残基、齐拉西酮残基、舍吡啉残基、喹硫平残基、氟西汀残基、氟伏沙明残基、地昔帕明残基、帕罗西汀残基、舍曲林残基、丙戊酸残基、替马西泮残基、氟替马西泮残基、度氟西泮残基、奥沙西泮残基、劳拉西泮残基、氯甲西泮残基、西诺西泮残基、氟他唑仑残基、氯吡西泮残基、甲丙氯酯残基、卡立普多残基、醋奋乃静残基、卡奋乃静残基、地西拉嗪残基、priciazine 残基、哌泊塞嗪残基、高氟奋乃静残基、哌美他嗪残基、perthipentyl 残基、氟哌噻吨残基、氟哌替索残基、替氟替索残基、oxypethelin 残基、三氟哌多残基、五氟利多残基、meclobemide 残基、norclomipramine 残基、阿莫西平残基、去甲替林残基、普罗替林残基、瑞波西汀残基、他克林残基、雷沙吉兰残基、amantidine 残基、dulexatine 残基、苯巴比妥残基和苯妥英残基。

172. 一种在受试者中治疗或预防增殖紊乱或疾病的方法，所述的方法包含给予所述的受试者治疗有效量的权利要求 134 的化学共轭体。

173. 权利要求 172 的方法，其中所说的增殖紊乱或疾病选自脑肿瘤、脑转移和外周肿瘤。

174. 权利要求 172 的方法，其中所说的增殖紊乱是癌症。

175. 权利要求 174 的方法，其中所说的癌症是多重耐药的癌症。

176. 权利要求 172 的方法，其中所说的第二化学部分与第一化学部分通过选自下列的一个键共价连接：羧酸酯键、烷氧基羧酸酯键、酰胺键、亚胺键和硫酯键。

177. 权利要求 172 的方法，其中所说的精神药物残基有抗增殖活性。

178. 权利要求 172 的方法，其中所说的精神药物残基有化学致敏活性。

179. 权利要求 177 的方法，其中所说的抗精神病药物残基选自吩噻嗪残基、吩噻嗪衍生物残基和丙戊酸残基。

180. 权利要求 172 的方法，其中所说的精神药物残基是抗精神病药物残基。

181. 权利要求 179 的方法，其中所说的抗精神病药物残基选自典

型的抗精神病药物残基和非典型的精神药物残基。

182. 权利要求 172 的方法，其中所说的精神药物残基选自抗焦虑药物残基、抗抑郁剂残基、镇痉药残基、抗帕金森药物残基、乙酰胆碱酯酶抑制剂残基、MAO 抑制剂残基、三环类精神药物残基、二环类精神药物残基、单环类精神药物残基、吩噻嗪类残基、苯二氮草类残基和丁酰苯类残基。

183. 权利要求 172 的方法，其中所说的精神药物残基选自氯丙嗪残基、奋乃静残基、氟奋乃静残基、氯哌噻吨残基、醋酸奋乃静残基、氯哌啶醇残基、苯哌利多残基、溴哌利多残基、氟哌利多残基、螺哌隆残基、匹莫齐特残基、哌西他嗪残基、amisulpride 残基、舒必利残基、氯塞平残基、齐拉西酮残基、瑞莫必利残基、舒托必利残基、阿立必利残基、奈莫必利残基、氯氮平残基、奥氮平残基、齐拉西酮残基、舍吲哚残基、喹硫平残基、氟西汀残基、氟伏沙明残基、地昔帕明残基、帕罗西汀残基、舍曲林残基、丙戊酸残基、替马西泮残基、氟替马西泮残基、度氟西泮残基、奥沙西泮残基、劳拉西泮残基、氯甲西泮残基、西诺西泮残基、氟他唑仑残基、氯吡西泮残基、甲丙氨酯残基、卡立普多残基、醋奋乃静残基、卡奋乃静残基、地西拉嗪残基、priciazine 残基、哌泊塞嗪残基、高氟奋乃静残基、哌美他嗪残基、perthipentyl 残基、氯哌噻吨残基、哌氟替索残基、替氟替索残基、oxypethelin 残基、三氟哌多残基、五氟利多残基、meclobemide 残基、norclomipramine 残基、阿莫西平残基、去甲替林残基、普罗替林残基、瑞波西汀残基、他克林残基、雷沙吉兰残基、amantidine 残基、duloxetine 残基、苯巴比妥残基和苯妥英残基。

184. 一种化学致敏的方法，包含给予需要此治疗的受试者化学治疗有效量的至少一种化疗药物和化学致敏有效量的权利要求 134 的化学共轭体。

185. 权利要求 184 的方法，其中所说的受试者有癌症。

186. 权利要求 185 的方法，其中所说的癌症是多重耐药的癌症。

187. 权利要求 184 的方法，其中所说的第二化学部分与第一化学部分通过选自下列的一个键共价连接：羧酸酯键、烷氧基羧酸酯键、酰胺键、亚胺键和硫酯键。

188. 权利要求 184 的方法，其中所说的精神药物残基有抗增殖活

性。

189. 权利要求 184 的方法，其中所说的精神药物残基有化学致敏活性。

190. 权利要求 188 的方法，其中所说的精神药物残基选自吩噻嗪残基、吩噻嗪衍生物残基和丙戊酸残基。

191. 权利要求 184 的方法，其中所说的精神药物残基是抗精神病药物残基。

192. 权利要求 191 的方法，其中所说的抗精神病药物残基选自典型的抗精神病药物残基和非典型的精神药物残基。

193. 权利要求 184 的方法，其中所说的精神药物残基选自抗焦虑药物残基、抗抑郁剂残基、镇痉药残基、抗帕金森药物残基、乙酰胆碱酯酶抑制剂残基、MAO 抑制剂残基、三环类精神药物残基、二环类精神药物残基、单环类精神药物残基、吩噻嗪类残基、苯二氮草类残基和丁酰苯类残基。

194. 权利要求 184 的方法，其中所说的精神药物残基选自氯丙嗪残基、奋乃静残基、氟奋乃静残基、氯哌噻吨残基、醋酸奋乃静残基、氟哌啶醇残基、苯哌利多残基、溴哌利多残基、氟哌利多残基、螺哌隆残基、匹莫齐特残基、哌西他嗪残基、amisulpride 残基、舒必利残基、氯噻平残基、齐拉西酮残基、瑞莫必利残基、舒托必利残基、阿立必利残基、奈莫必利残基、氯氮平残基、奥氮平残基、齐拉西酮残基、舍吲哌残基、喹硫平残基、氟西汀残基、氟伏沙明残基、地昔帕明残基、帕罗西汀残基、舍曲林残基、丙戊酸残基、替马西泮残基、氟替马西泮残基、度氟西泮残基、奥沙西泮残基、劳拉西泮残基、氯甲西泮残基、西诺西泮残基、氟他唑仑残基、氯吡西泮残基、甲丙氨酯残基、卡立普多残基、醋奋乃静残基、卡奋乃静残基、地西拉嗪残基、priciazine 残基、哌泊塞嗪残基、高氟奋乃静残基、哌美他嗪残基、perthipentyl 残基、氟哌噻吨残基、哌氟替索残基、替氟替索残基、oxypethelin 残基、三氟哌多残基、五氟利多残基、meclobemide 残基、norclomipramine 残基、阿莫西平残基、去甲替林残基、普罗替林残基、瑞波西汀残基、他克林残基、雷沙吉兰残基、amantidine 残基、duloxetine 残基、苯巴比妥残基和苯妥英残基。

195. 一种合成权利要求 134 的化学共轭体的方法，所述的方法包

含:

止痛剂和精神药物反应,以便获得与所说的精神药物残基共价连接的所说的止痛剂残基。

196. 权利要求 195 的方法,其中所说的精神药物是抗精神病药物。

197. 权利要求 196 的方法,其中所说的抗精神病药物选自典型的抗精神病药物和非典型的精神药物。

198. 权利要求 195 的方法,其中所说的精神药物选自抗焦虑药物、抗抑郁剂、镇痉药、抗帕金森药物、乙酰胆碱酯酶抑制剂、氯丙嗪、MAO 抑制剂、奋乃静、三环类精神药物、氟奋乃静、二环类精神药物、氯哌噻吨、单环类精神药物、醋酸奋乃静、吩噻嗪类、氟哌啶醇、苯二氮草类和丁酰苯类。

199. 权利要求 195 的方法,其中所说的精神药物选自氯丙嗪、奋乃静、氟奋乃静、氯哌噻吨、醋酸奋乃静、氟哌啶醇、苯哌利多、溴哌利多、氟哌利多、螺哌隆、匹莫齐特、哌西他嗪、amisulpride、舒必利、氯噻平、齐拉西酮、瑞莫必利、舒托必利、阿立必利、奈莫必利、氯氮平、奥氮平、齐拉西酮、舍吲哚、喹硫平、氟西汀、氟伏沙明、地昔帕明、帕罗西汀、舍曲林、丙戊酸、替马西泮、氟替马西泮、度氟西泮、奥沙西泮、劳拉西泮、氯甲西泮、西诺西泮、氟他唑仑、氯吡西泮、甲丙氨酯、卡立普多、醋奋乃静、卡奋乃静、地西拉嗪、priciazine、哌泊塞嗪、高氟奋乃静、哌美他嗪、perthipentyl、氟哌噻吨、哌氟替索、替氟替索、oxypethelin、三氟哌多、五氟利多、meclobemide、norclomipramine、阿莫西平、去甲替林、普罗替林、瑞波西汀、他克林、雷沙吉兰、amantidine、duloxetine、苯巴比妥和苯妥英。

共轭精神药物及其用途

发明领域和背景

本发明涉及精神药物和有机酸的新型化学共轭体及其用途。更具体而言，本发明涉及精神药物（其也可以有抗增殖活性和/或化学致敏活性）和所选择的减少由精神药物引起的副作用、提高精神药物的治疗活性和/或为了发挥抗增殖活性的有机酸的新型化学共轭体，及其在治疗精神和/或增殖紊乱和疾病中及在化学致敏作用中的用途。与现有领域的精神药物相比，本发明的新型化学共轭体其特征在于较高的治疗活性和最少的不良副作用。

精神药物是通过调节神经信号转导主要作用于中枢神经系统（CNS）的药剂。因此，精神药物是众所周知的，在此是指在 CNS 发挥活性作用以治疗 CNS 相关损伤的药剂，包括，例如抗精神病药物、抗抑郁剂、抗惊厥剂、抗焦虑剂、脑衍生酶抑制剂等。

不幸的是，精神药物给药通常与不良副作用有关，如癫痫、头痛、疲劳、过度兴奋、眩晕和更多的，这些不良副作用严重限制了其使用。例如，这类副作用全面的列表在“The Merck Manual of Medical Information”(Merck & Co. Inc.)中。

精神抑制药物，例如，也被称为精神抑制剂或安定药，是在治疗中枢神经系统精神疾病和紊乱中，如精神分裂症中，广泛使用的典型抗精神药物。安定药的抗精神病效应归因于其拮抗/阻断中枢多巴胺受体的能力。精神抑制药物被认为是典型的抗精神药物，包括，例如吩噻嗪类，在此类中是脂肪族化合物（例如氯丙嗪）、哌啶类（例如硫利哒嗪）和哌嗪类（例如氟奋乃静）；丁酰苯类（例如氟哌啶醇）；硫杂蒽类（例如氟哌噻吨）；氧化吲哚类（例如吗茛酮）；二苯氧氮平类（例如洛沙平）和联苯哌啶类（例如匹莫齐特）。

然而，现有可用的精神抑制药物给药经常与不良副作用有关。本领域内众所周知，精神抑制剂诱发锥体外系症状，此症状包括僵硬、震颤、运动过慢（缓慢运动）和智力迟钝（缓慢思考），以及迟发性运动障碍、急性张力障碍反应和静坐不能。实际上，用精神抑制药物长期治疗超过一年的患者约 5% 发展为迟发性运动障碍的病理改变。

抗精神病药物的不同类别包括非典型抗精神病药。非典型的抗精神病药物有受体结合侧面，除多巴胺 D2 受体外包括与中枢 5 羟色胺 2 受体 (5-HT₂) 结合。非典型的抗精神病药物包括，例如氯氮平、奥氮平和利培酮，且通常其特征为高度抗 5 羟色胺活性和对多巴胺 D2 受体相对低的亲和力。一些非典型的抗精神病药物，如氯氮平，被认为进一步地拮抗肾上腺素能、胆碱能和组胺能受体。

与安定药不同，非典型的抗精神病药物引起最少的锥体外系症状，并且几乎不引起迟发性运动障碍、静坐不能或急性张力障碍反应。然而，其给药包含其它的副作用，如体重增加、情绪障碍、性功能障碍、镇静、直立性低血压、多涎、降低癫痫阈值及，尤其是粒细胞缺乏症。

与典型和非典型的抗精神病药物，在此也指抗精神病药，相关的严重副作用对其使用产生了较多的限制，并且已作出了大量努力以开发没有这些副作用的抗精神病药物。

美国专利第 6,197,764 号公开了氯氮平（一个非典型抗精神病药物）和含 12-26 个碳原子，优选 16-22 个碳原子的脂肪酸的化学共轭体。这些共轭体的特征在于扩展了治疗效果，该共轭体允许给予其较低的剂量以产生抗精神病的治疗作用，因此降低了发生严重副作用的机会。因此，这些共轭体对于非共轭的非典型抗精神病药物是有益的和有利的。然而，美国专利第 6,197,764 号未能公开这类包括其它抗精神病药物的有利的共轭体，并且该专利进一步限制了包括长链脂肪酸的共轭体。应当指出，其它抗精神病药，主要是安定药，和长链脂肪酸的酯共轭体在本领域内众所周知。然而，这类共轭体的目标主要在于促进大脑渗透以及延长药物在体内的寿命，并不是为了积极地减少或预防副作用而设计。

美国专利第 3,966,930 号公布了氟取代的吩噻嗪衍生物，此衍生物有显著的抑制精神特性和相对低程度的不希望有的副作用。然而，虽然美国专利第 3,966,930 号要求的部分氟取代的吩噻嗪类衍生物包括在其链中含有 1-17 个碳原子的酰基，但是试验数据限于仅包括来自乙酸或马来酸（即分别包括 2 和 4 个碳原子的有机酸）的酰基的吩噻嗪类衍生物。与其它已知的安定药相比，公开的吩噻嗪类衍生物有更长的疗效，所以其特征不在于引发的副作用的程度相对较低。这些化

合物的延长的疗效主要归因于吩噻嗪取代基（例如氟和三氟甲基），而其与有机酸的共轭体目的主要在于使其容易制剂配方。

作为用精神药物，主要是安定药，治疗的结果，关于锥体外系症状的发展的最近的研究表明包含多巴胺能受体 D1 和 D2 失调的机理，这进一步伴发了脑内 γ -氨基丁酸（GABA）系统活性的降低。

GABA 是脑内重要的抑制性神经递质，已知此物质影响情绪稳定活性、抗焦虑活性和肌肉松弛活性，且进一步已知是与某些中枢神经系统紊乱和疾病有关。关于锥体外系症状的最近研究表明 GABA 激动剂可以进一步用于减少精神抑制剂引起的副作用，因此有另外的治疗潜能。

过去的研究已经表明 GABA 激动剂能干扰其它脑神经递质，且尤其是多巴胺系统。因此，研究证明 GABA 激动剂能拮抗精神抑制剂引起的多巴胺受体敏感性增加，因此能改善精神抑制剂引起的运动障碍[1]。而且，研究表明一些已知的直接 GABA 激动剂（例如蝇蕈醇和 SL 76002）对于氟哌啶醇引起的僵住症产生双相作用，以致于高剂量激动剂加强氟哌啶醇-引起的僵住症，而低剂量激动剂抑制刻板性的僵住症行为。其它研究报道了 GABA 激动剂进一步引起抗惊厥活性[2]。

GABA 激动剂的使用是受限的，由于它们包含亲水功能基团（例如游离羧基和游离氨基），且因此不容易穿过血脑屏障（BBB）。然而，实践证明这类化合物和脂肪氨基酸或肽的化学共轭基本上能促进它们穿过血脑屏障（BBB）[3]。

的确，美国专利第 3,947,579、3,978,216、4,084,000、4,129,652 和 4,138,484 号公开了已知的穿过血脑屏障的 GABA 类化合物（与 GABA 药理学相关的化合物），如 γ -羟基丁内酯、 γ -羟基丁酸、氨基氧乙酸、5-乙基-5-苯基-2-吡咯烷酮、1-羟基-3-氨基-2-吡咯烷酮和 β -(4-氯苯基)- γ -氨基丁酸，当与精神抑制药物一同给药时，允许使用稍微低剂量的精神抑制药物以获得和使用高剂量抗精神抑制药物而未给予上述 GABA 类化合物获得的作用同样的抗精神病作用，同时，稍微降低锥体外系副作用。据说，通过使用较低剂量的精神抑制药物可以获得同样的抗精神病作用，因为 GABA 类化合物可以说是增强联合给予的抗精神病药物的抗精神病活性。

最近的研究揭示一些精神药物，尤其是吩噻嗪类，在不同的细胞

系中进一步发挥有效的抗增殖活性，如神经细胞、胶质细胞、黑色素瘤细胞、乳腺细胞、结肠细胞、前列腺细胞、淋巴瘤和白血病，以及原代人角膜细胞[4]。已知对钙调节蛋白发挥特异性抑制作用“新半芥型吩噻嗪类”已由国家癌症研究所（the National Cancer Institute, NCI）检测。在 60 种不同人癌细胞系的体外筛选中观察到吩噻嗪类的抗增殖活性。一些吩噻嗪类进一步显示了在动物模型中明显抑制肿瘤生长的作用。与一般人群比较，这些结果与在采用精神抑制药物治疗的精神分裂症患者中的癌症发生的低频度一致。

WO 02/43652，在此完全引入作为参考，该专利说明了各种典型和非典型精神药物在治疗增殖性疾病中的用途。尤其是，WO 02/43652 说明了环状精神药物（例如三环、二环和单环）在治疗各种肿瘤中，包括神经胶质瘤，黑色素瘤，成神经细胞瘤，结肠、肺和前列腺癌症，以及在治疗多药物耐受（MDR）肿瘤细胞中，如 B16 黑色素瘤细胞（已知对多柔比星和秋水仙碱耐受）和成神经细胞瘤（SH-SY5T，对 5-FU 和多柔比星耐受）能作为有效的药物。并且，除了教导了精神药物在治疗 MDR 癌症中的活性，WO 02/43652 进一步教导了对于细胞毒药物，精神药物作为化学致敏剂的用途，即作为有效致敏癌症细胞的化合物，特别是 MDR 癌症细胞。

然而，尽管 WO 02/43652 中的教导是非常有利的，特别是在治疗 MDR 癌症中精神药物的抗增殖和化学致敏活性方面，但是这些精神药物的使用非常受限于由此引起的不良副作用。

丙戊酸是具有抗惊厥活性的精神药物，因此是目前已知的并用作癫痫症的批准药物。近来，有研究表明丙戊酸在体内和体外的确定的细胞系中发挥抗增殖作用，并且初步报告已表明其治疗人类血液和实体瘤的用途。研究表明丙戊酸的抗增殖活性来自其组蛋白脱乙酰基酶抑制（HDACI）活性[16-22]。然而，进一步的研究表明抗癫痫药（例如抗惊厥剂）和抗癌症活性之间的普遍关系。

丁酸（BA）和 4-苯基丁酸（PBA），GABA 是其衍生物，上述两个化合物也是已知的在体外广谱赘生细胞内用作分化和抗增殖药物[5]。丁酸和 4-苯基丁酸均被认为是 pleotropic 剂，且它们最显著的活性之一是在核组蛋白内可逆性增加乙酰化水平，这引起在转录活性中染色质释放和改变[6]。人们认为这种作用机理进一步与丁酸和 4-苯基

丁酸的抗癌活性有关。

因此，现有技术教导精神药物作为抗增殖剂和化学致敏剂在治疗中枢神经系统紊乱和疾病中的用途，以及在治疗增殖紊乱和疾病如恶性与良性肿瘤和 MDR 癌症中的用途。现有技术教导进一步说明 GABA 激动剂（包括 GABA 本身）作为减少精神抑制药引起的副作用的潜在药物的用途以及丁酸和其衍生物作为抗增殖剂的用途。

然而，对于其特征在于改善治疗活性和降低副作用的精神药物，仍旧有广泛的认知必要，且是非常有利的，上述药物也用作抗增殖剂和用作化学致敏剂。

发明概述

根据本发明，提供了(i) 精神药物和有机酸的化学共轭体，选取有机酸以减少由精神药物引起的副作用、以提高精神药物治疗疗效和/或以发挥抗增殖活性；(ii) 精神药物和 GABA 激动剂（包括 GABA 本身）的化学共轭体；(iii) 精神药物和抗增殖剂的化学共轭体；(iv) 精神药物和镇痛药的化学共轭体；(v) 它们的合成方法；(vi) 其在学习和/或预防精神紊乱和疾病中的用途，同时降低常规精神药物的特征性副作用和/或提高其促精神效能；(vii) 其在学习和/或预防增殖紊乱和疾病中的用途；和(viii) 其作为化学致敏剂的用途。

在此表明精神药物的化学共轭体其特征为将不良副作用降到最小，提高促精神治疗活性和抗增殖活性以及化学致敏活性。在此进一步显示与其母体化合物相比，在学习效果方面和将副作用降到最低方面，这类化学共轭体意外地产生协同效应。

因此，根据本发明的一方面，提供了一种化学共轭体，包含与第二化学部分共价连接的第一化学部分，其中所述的第一化学部分是精神药物残基，且进一步地其中所述的第二化学部分选取有机酸残基，以便当给予精神药物本身时减少由精神药物引起的副作用，提高精神药物的疗效和/或发挥抗增殖活性。

在本发明的一个实施方案中，精神药物残基包括一个精神药物的任意一个残基，排除抗精神病药物。

在本发明的另一个实施方案中，第二化学部分是止痛剂残基且精神药物是如在下文中所确定的。

根据本发明的另一方面，提供了药物组合物，包含作为活性成分的本发明的化学共轭体和可药用载体。

本发明的药物组合物优选包装在包装材料中，且通过包装材料上或内的印刷辨别，用于治疗中枢神经系统（CNS）紊乱或疾病，用于治疗增殖紊乱或疾病，和/或用于与化疗药物联用和/或在化学致敏有益的医疗条件下的化学致敏。

根据本发明的另一方面，提供了一种在受试者中治疗或预防 CNS 紊乱或疾病的方法，该方法包含给予受试者治疗有效量的本发明的化学共轭体。

根据下述的本发明的优选实施方案中的另一特征，CNS 紊乱或疾病选自精神障碍或疾病、焦虑障碍、分离性障碍、人格障碍、心境障碍、情感障碍、神经变性疾病或障碍、惊厥性疾患、border line 障碍和精神疾病或障碍。

根据在所述的优选实施方案中的又一个特征，CNS 紊乱和疾病选自精神分裂症、妄想症、儿童精神病、杭廷顿氏舞蹈病、吉累斯·德拉图雷特氏综合征、抑郁、躁狂性抑郁、焦虑、帕金森氏症、阿耳茨海默氏症和癫痫。

根据本发明的另一方面，提供了一种在受试者中治疗或预防增殖紊乱或疾病的方法，该方法包含给予受试者治疗有效量的本发明的化学共轭体。

根据下述的本发明优选实施方案中的另一特征，增殖紊乱或疾病选自脑肿瘤、脑转移和外周肿瘤。

根据在所述的优选实施方案中的又一个特征，增殖紊乱是癌症，如多重耐药的癌症。

根据本发明的另一方面，提供了一种化学致敏作用的方法。该方法包含给予需要此治疗的受试者化学治疗有效量的一个或多个化疗药物和化学致敏有效量的本发明的化学共轭体。

根据下述的本发明优选实施方案中的另一特征，受试者患有癌症如多重耐药的癌症。

根据下述的本发明优选实施方案中的另一特征，第二化学部分与第一化学部分通过选自下列的一个键共建连接：羧酸酯键、烷氧基羧酸酯键、酰胺键、亚胺键和硫酯键。

根据在所述的优选实施方案中的又一个特征，第二化学部分选自抗增殖剂残基、止痛剂残基和 GABA 激动剂残基。

根据在所述的优选实施方案中的又一个特征，精神药物有抗增殖活性。

根据在所述的优选实施方案中的又一个特征，精神药物有化学致敏活性。

根据在所述的优选实施方案中的又一个特征，精神药物残基选自吩噻嗪类残基、吩噻嗪类衍生物残基和丙戊酸残基。

根据在所述的优选实施方案中的又一个特征，精神药物残基是抗精神病药物残基。

根据在所述的优选实施方案中的又一个特征，抗精神病药物残基选自典型的抗精神病药物残基和非典型精神病药物残基。

根据在所述的优选实施方案中的又一个特征，精神药物残基是抗抑郁剂残基如，例如氟西汀残基和去甲替林残基。

根据在所述的优选实施方案中的又一个特征，精神药物残基选自抗焦虑药物残基、抗抑郁剂残基、镇痉药残基、抗帕金森氏症药物残基、乙酰胆碱酯酶抑制剂残基、MAO 抑制剂残基、三环类精神药物残基、二环类精神药物残基、单环类精神药物残基、吩噻嗪类残基、苯并二氮革类残基和丁酰苯类残基。

根据在所述的优选实施方案中的又一个特征，精神药物残基选自氯丙嗪残基、奋乃静残基、氟奋乃静残基、氯哌噻吨残基、醋酸奋乃静残基、氟哌啶醇残基、苯哌利多残基、溴哌利多残基、氟哌利多残基、螺哌隆残基、匹莫齐特残基、哌西他嗪残基、amisulpride 残基、舒必利残基、氯噻平残基、齐拉西酮残基、瑞莫必利残基、舒托必利残基、阿立必利残基、奈莫必利残基、氯氮平残基、奥氮平残基、齐拉西酮残基、舍吲哌残基、喹硫平残基、氟西汀残基、氟伏沙明残基、地昔帕明残基、帕罗西汀残基、舍曲林残基、丙戊酸残基、替马西洋残基、氟替马西洋残基、度氟西洋残基、奥沙西洋残基、劳拉西洋残基、氯甲西洋残基、西诺西洋残基、氟他唑仑残基、氯吡西洋残基、甲丙氨酯残基、卡立普多残基、醋奋乃静残基、卡奋乃静残基、地西拉嗪残基、priciazine 残基、哌泊塞嗪残基、高氟奋乃静残基、哌美他嗪残基、perthipentyl 残基、氯哌噻吨残基、哌氟替索残基、替氟

替索残基、oxypethepin 残基、三氟哌多残基、五氟利多残基、meclobemide 残基、norclomipramine 残基、阿莫西平残基、去甲替林残基、普罗替林残基、瑞波西汀残基、他克林残基、雷沙吉兰残基、amantidine 残基、duloxetine 残基、苯巴比妥残基和苯妥英残基。

根据在所述的优选实施方案中的又一个特征，GABA 激动剂残基选自(±)-巴氯芬残基、 γ -氨基丁酸(GABA)残基、 γ -羟基丁酸残基、氨基羟乙酸残基、 β -(4-氯苯基)- γ -氨基丁酸残基、4-哌啶甲酸、哌啶-4-磺酸残基、3-氨基丙基亚膦酸残基、3-氨基丙基次膦酸残基、3-(氨基丙基)甲基次膦酸残基、1-(氨基甲基)环己烷基乙酸残基(加巴喷丁)、4-氨基-5-己烯酸(γ -乙烯基 GABA, 氨基己烯酸)和 3-(2-咪唑基)-4-氨基丁酸残基。

根据在所述的优选实施方案中的又一个特征，抗增殖剂残基选自丁酸残基和 4-苯基丁酸残基。

根据在所述的优选实施方案中的又一个特征，止痛剂残基是非甾体抗炎药物残基。

根据在所述的优选实施方案中的又一个特征，有机酸残基具有通式-R-C(=O)-其中，R 选自被取代的或未被取代的含 1-20 个碳原子的烃类残基，被取代的或未被取代的含 1-20 个碳原子和选自氧、氮和硫的至少一个杂原子的烃类残基及 R_1 ，而 R_1 是通式残基-Z-C(=O)O-CHR₂-R₃ 其中，Z 选自单键，被取代的或未被取代的含 1-20 个碳原子的烃类残基及被取代的或未被取代的含 1-20 个碳原子和选自氧、氮和硫的至少一个杂原子的烃类残基；R₂ 选自氢和含 1-10 个碳原子的烷基；且 R₃ 选自氢、被取代的或未被取代的含 1-20 个碳原子的烃类残基及被取代的或未被取代的含 1-20 个碳原子和选自氧、氮和硫的至少一个杂原子的烃类残基。

根据在所述的优选实施方案中的又一个特征，R 是被取代的或未被取代的含 3-5 个碳原子的烷基。

根据在所述的优选实施方案中的又一个特征，有机酸残基选自丁酸残基、戊酸残基、4-苯基丁酸残基、4-氨基丁酸残基、维甲酸残基、舒林酸残基、乙酰水杨酸残基、布洛芬残基、丙二酸残基、琥珀酸残基、戊二酸残基、富马酸残基和邻苯二甲酸残基。

根据本发明的另一方面，提供了一种合成本发明化学共轭体的方

法。该方法包含有机酸和精神药物反应，以便获得与精神药物残基共价连接的有机酸残基。

根据下述的本发明优选实施方案中的另一特征，有机酸残基通过羧酸酯键与精神药物残基共价连接，且该方法进一步包含在发生反应之前，将有机酸转化为其酰基氯衍生物。

根据在所述的优选实施方案中的又一个特征，有机酸残基通过硫酯键与精神药物残基共价连接，且该方法进一步包含在发生反应之前，将有机酸转化为其酰基氯衍生物，并将精神药物转化为其巯基衍生物。

根据在所述的优选实施方案中的又一个特征，有机酸残基通过酰胺键与精神药物残基共价连接，且该方法进一步包含在发生反应之前，将有机酸转化为其酰基氯衍生物，并将精神药物转化为其胺衍生物。

根据在所述的优选实施方案中的又一个特征，有机酸残基通过烷氧基羧酸酯键与精神药物残基共价连接，且该方法进一步包含在发生反应之前，将精神药物转化为其氯代烷基酯衍生物。

根据在所述的优选实施方案中的又一个特征，有机酸残基通过亚胺键与精神药物残基共价连接，且该方法进一步包含在发生反应之前，将有机酸转化为其醛衍生物，且将精神药物转化为其胺衍生物。在上述方法中使用的有机酸和精神药物优选来自本发明的如上文所述的有机酸残基和精神药物残基。

由于有机酸是包含游离氨基基团的 GABA 激动剂，所述方法进一步包含在发生反应之前用保护基保护游离氨基基团，以便通过反应获得与精神药物残基共价连接的有机酸的氨基被保护的残基，并在获得与精神药物残基共价连接的有机酸的氨基被保护的残基后除去保护基团。优选地，此方法进一步包含在保护后和反应前，将有机酸转化为其酰基咪唑衍生物。

通过提供新的和有效的精神药物的化学共轭体，本发明成功地公开了现有已知构型的缺点。对于治疗和预防精神的和/或增殖紊乱和疾病及对于用作化学致敏剂，此共轭体将不良副作用降到最低且发挥较高的治疗活性。

附图简述

本发明在此仅通过实施例并参考详细的附图进行叙述。现详细地特别参照附图，强调所示的详细说明是通过实施例的方式，并仅为了解说讨论本发明的优选实施方案，并且在提供被认为是最有用的和易于理解的本发明的原则和概念方面的叙述的过程中显示。在这方面，未尝试比本发明的基本理解必要的更详细的结构性细节，应用附图描述使本领域的技术人员清楚可在事实上体现的发明的多种形式。

在附图中：

图 1a 和 1b 显示的是棒图和曲线图，通过构效关系（Structure Activity Relationship, SAR）研究获得，证明了在大鼠中腹膜内注射 5 mg/Kg 体重的奋乃静和其等摩尔剂量的化学共轭体，奋乃静和其根据本发明的化学共轭体（AN 167、AN 168 和 AN 130）对总的僵住症（图 1a）和催乳素的血浆水平（图 1b）的影响；

图 2 是棒图，证明了在大鼠中用 5 mg/kg 奋乃静和等摩尔剂量的其根据本发明的化学共轭体（SAR 研究）处理后的总的僵住症；

图 3a 和 3b 显示的是棒图和曲线图，证明了奋乃静（5 mg/kg）、氟奋乃静（7.5 mg/kg）和其根据本发明的化学共轭体（AN 167、AN 168、AN 180 和 AN 187）（给予等摩尔剂量）在大鼠中对总的僵住症的影响（图 3a）和奋乃静、氟奋乃静和其 GABA 化学共轭体 AN 168 和 AN 187 在大鼠中对催乳素血浆水平的影响；

图 4a-b 是对照曲线图，证明了在大鼠中，由奋乃静和其根据本发明的化学共轭体（图 4a）以及氟奋乃静和其根据本发明的化学共轭体（图 4b）引起的僵住症的时间进程；

图 5a 和 5b 显示的是棒图和对照曲线图，证明了在大鼠中，奋乃静和本发明的 GABA 的化学共轭体（化合物 AN 168）和等摩尔剂量的奋乃静和 GABA 的混合物对僵住症的影响；

图 6 是棒图，证明了在大鼠中，本发明的化学共轭体 AN 167 和 AN 168 对总的僵住症的影响（四个独立实验的平均值）；

图 7a 和 7b 显示的是棒图，证明了在小鼠中，AN 168、等摩尔剂量的奋乃静以及等摩尔剂量的奋乃静和 GABA 混合物的化学共轭体对僵住症的影响，测定了在 2 分钟内达到目标的动物百分数（图 7a）和

动物达到目标所花费的时间（图 7b）；

图 8a 和 8b 表示对照曲线图，证明了在大鼠中，口服给予奋乃静和其化学共轭体 AN 168 对僵住症的影响，通过“钢琴”(piano)试验法测定（图 8b 表示在图 8a 中进行的实验 3 个月后进行实验中获得的数据）；

图 9a 和 9b 表示棒图，证明了在大鼠中通过口服给予各种浓度的奋乃静和其 AN 168 化学共轭体引起的总的僵住症，通过“钢琴”试验法测定（图 9b 表示在图 9a 中进行的实验 3 个月后进行实验中获得的数据）；

图 10a 和 10b 是对照曲线图和棒图，证明了在大鼠中，口服给予各种浓度的奋乃静和其化学共轭体 AN 168 对僵住症时间进程的影响（图 10a）和对总的僵住症的影响（图 10b），在 24 小时期间通过“钢琴”试验法测定；

图 11 是棒图，证明了在大鼠中，口服给予各种浓度的奋乃静和 AN 168 对总的僵住症的影响，通过“壁（wall）”试验法测定；

图 12 表示对照曲线图，证明了在大鼠中，口服给予奋乃静和 AN 168 对催乳素血浆水平的影响；

图 13 表示对照曲线图，证明了奋乃静和其本发明的化学共轭体 AN 130、AN 167 和 AN 168 对 B 16 鼠类黑色素瘤细胞增殖的影响；

图 14 表示对照曲线图，证明了渐增浓度的奋乃静、AN 168、GABA、长春新碱和顺铂对 C6 大鼠神经胶质瘤细胞的成活力的影响；

图 15 表示对照曲线图，证明了渐增浓度的奋乃静、AN 168 和地塞米松对 Jurkat T 淋巴瘤细胞成活力的影响；

图 16 是棒图，证明了各种浓度的奋乃静和 AN 168 对用 30 μM 长春新碱处理的 C6 大鼠神经胶质瘤细胞的成活力的影响；

图 17 是棒图，证明了顺铂(5-50 μM)及顺铂(5-50 μM)和 AN 168 (10 和 15 μM)联用对 C6 大鼠神经胶质瘤细胞成活力的影响；

图 18 是棒图，证明了奋乃静、AN 168 和顺铂对 C6 大鼠神经胶质瘤细胞中的 DNA 断裂的影响；

图 19 是棒图，证明了奋乃静和其化学共轭体 AN 130、AN 167 和 AN 168 对正常脑细胞的影响 (IC_{50} 值)；

图 20 是棒图，证明了等摩尔剂量的奋乃静和 AN 168 对大鼠肌细

胞成活力的影响;

图 21 表示对照曲线图,证明了在大鼠中,腹膜内注射奋乃静(per)和本发明的化合物 AN 167 致死率的时间进程;

图 22 是棒图,证明了在大鼠中,腹膜内给予各种浓度的奋乃静和/或 GABA,以及等摩尔剂量的化学共轭体 AN-168 对 D-苯丙胺引起的攀缘行为的影响,通过在各实验组中记录 2 个小时期间攀缘努力的总次数(各点代表平均值 $\pm$ SEM,及处理的动物数);

图 23 表示对照曲线图,证明了在大鼠中,腹膜内给予各种浓度的奋乃静和/或 GABA,以及等摩尔剂量的化学共轭体 AN-168 在 2 个小时期间对 D-苯丙胺引起的攀缘行为的时间进程的影响;

图 24 是棒图,证明了在大鼠中,腹膜内给予各种浓度的奋乃静和等摩尔剂量的化学共轭体 AN-168 对 D-苯丙胺引起的头部运动的影响,记录各实验组在 2 个小时期间(各点代表平均值 $\pm$ SEM,加入处理的动物数);

图 25 表示对照曲线图,证明了在大鼠中,腹膜内给予各种浓度的奋乃静和等摩尔剂量的化学共轭体 AN-168 在 2 个小时期间对 D-苯丙胺引起的头部运动的时间进程的影响;

图 26 是棒图,证明了在大鼠中,口服给予 2.5 mg/kg 奋乃静,有或没有 5 mg/kg GABA,以及等摩尔剂量的化学共轭体 AN-168 对 D-苯丙胺引起的攀缘行为的影响,通过在各实验组中记录 2 个小时期间攀缘努力的总次数(各点代表平均值 $\pm$ SEM 及处理的动物数);

图 27 是棒图,证明了在大鼠中,口服给予 2.5 mg/kg 奋乃静,有或没有 5 mg/kg GABA,以及等摩尔剂量的化学共轭体 AN-168 在各实验组中 2 个小时期间对 D-苯丙胺引起头部运动的影响(各点各点代表平均值 $\pm$ SEM);

图 28 表示对照曲线图,证明了在大鼠中,口服给予 2.5 mg/kg 奋乃静,有或没有 5 mg/kg GABA,以及等摩尔剂量的化学共轭体 AN-168 对 2 个小时期间 D-苯丙胺引起的头部运动的影响;

图 29 是棒图,证明了在大鼠中,口服给予各种浓度的奥氮平对 D-苯丙胺引起的攀缘行为的影响;

图 30 表示对照曲线图,证明了在大鼠中,口服给予各种浓度的奥氮平对 D-苯丙胺引起攀缘行为的时间进程的影响;

图 31 是棒图，证明了在大鼠中，口服给予各种浓度的奥氮平对 D-苯丙胺引起的头部运动的影响；

图 32a-b 表示曲线图和对照曲线图，分别证明了渐增浓度的 AN-216（图 32a）和渐增浓度的 AN-216、GABA、丙戊酸及 GABA 和丙戊酸的 1:1 等摩尔混合物（图 32b）对人 U-251 恶性胶质瘤细胞成活力的影响；

图 33 是棒图，证明了得自 AN-216、AN-138、AN-223、丙戊酸（表示为丙戊酸盐）及 GABA 和丙戊酸的 1:1 等摩尔混合物的 IC_{50} 值，同时测定了其对人 U-251 恶性胶质瘤细胞成活力的影响；

图 34 表示对照曲线图，证明了渐增浓度的 AN-216、AN-138、AN-148 和 AN-223 对人 U-87 神经胶质瘤细胞成活力的影响；

图 35 表示对照曲线图，证明了渐增浓度的 AN-216、AN-138、AN-148 和 AN-223 对各种人 U-251 神经胶质瘤细胞成活力的影响；以及

图 36 是棒图，证明了得自 AN-216、N-138、N-148 和 AN-223 的 IC_{50} 值，同时测定了其对人 U-251 和 U-87 神经胶质瘤细胞成活力的影响。

优选实施方案描述

本发明是关于与有机酸共价连接的精神药物的化学共轭体，其制备方法和其在治疗 CNS 紊乱和疾病，以及在增殖紊乱和疾病例如但不限于脑肿瘤、脑转移、外周肿瘤、MDR 癌症和其它增殖性疾病中的用途，以及作为化学致敏剂。

根据本发明的化学共轭体的成分和操作可以通过参考附图和所附的说明更好的理解。

在详细地解释本发明的至少一个实施方案之前，应当理解为，本发明不局限于其在随后通过实施例描述和图解所阐明的结构细节和组分排列中的应用。本发明可以有其它的实施方案或以各种途径被实施或执行。并且，应该理解此处使用的措辞和术语是为了叙述，且不应被认为是限制。

当转化本发明时，假设共价耦合了精神药物（其还有抗增殖活性和/或化学致敏活性）和 GABA 拮抗剂、止痛剂或抗增殖剂的化学共

轭体能发挥高的精神病的和/或抗增殖治疗活性，以及化学致敏活性，伴随将不良副作用降到最低。

上述假设的根本基础如下：CNS 紊乱和疾病通过一些类型的精神药物是可以治疗的。然而，给予精神药物典型地伴发短期和长期不良副作用，且进一步时常地被差的药物动力学限制。不良副作用的发展通常归因于诱发多巴胺能 D1 和 D2 受体失衡和脑内 GABA 系统活性降低。

因此，假设与 GABA 激动剂共价耦合的精神化合物将形成发挥促精神的活性并将副作用降到最低的化学共轭体。

尤其是，假设精神药物和 GABA 激动剂的这类耦合在这方面将是非常有益的，因为它将形成同时发挥促精神活性和 GABA 增加活性的化合物。

GABA 系统活性增加，目前通过给予镇痛药获得，众所周知，GABA 激动剂和 GABA 类化合物降低由精神药物引起的副作用，且进一步提供其它与 GABA 系统（例如情绪稳定和放松）相关的治疗利益。进一步地，众所周知，GABA 激动剂拮抗由精神药物引起的多巴胺能受体敏感性增加。然而，给予确定的 GABA 激动剂和镇痛药受其亲水性能限制。

因此，进一步假设由精神药物和 GABA 激动剂共价耦合得到的化学共轭体其特征为(i) 由精神药物部分和 GABA 激动剂部分引起的协同促精神活性和 GABA 增加的活性；(ii) 降低拟精神药物引起的副作用；(iii) 就透过血脑屏障而言，与母体化合物相比，耦合的精神药物和 GABA 激动剂有改善的药物动力学；以及(iv) 在脑内改善神经递质平衡，这可导致改善的促精神活性。

并且，本领域内众所周知，一些精神药物，尤其是精神抑制药物如吩噻嗪类和抗惊厥剂如丙戊酸，是有效的抗增殖剂。另外，当与化疗药物联用时，一些精神药物能进一步地作为化学致敏剂。因此，进一步地假设精神药物和有抗增殖活性的化学部分共价耦合的化学共轭体将发挥较高的抗增殖和/或化学致敏活性。由于促精神残基和脑受体的亲和力及其改善脑部药物动力学，这类化学共轭体在治疗增殖紊乱和疾病，特别是在脑内，是非常有益的。

由于在下面的实施例部分中有进一步地例证，虽然减少本发明用

于实践，但是研究表明共价耦合的精神药物和选取的化学部分，该化学部分为了降低由精神药物引起的副作用和/或提供提高治疗活性或其它附加值的化学部分，如 GABA 激动剂，或为了发挥抗增殖活性，结果形成化学共轭体，其协同作用地特征为 (i) 将不良副作用降到最低；(ii) 高的促精神活性；(iii) 高的抗增殖活性；(vi) 高的化学致敏活性；以及(iv) 降低毒性，上述所有内容均与已知的精神药物比较。包括 GABA 激动剂的化学共轭体其特征进一步为协同的促精神和 GABA 感应反射活性。

因此，根据本发明，化学共轭体作为抗增殖剂和/或化学致敏剂，用于治疗 CNS 紊乱和疾病以及增殖紊乱和疾病。用于治疗 CNS 和/或增殖紊乱和疾病的根据本发明的每一个化学共轭体包括与第二化学部分共价连接的第一化学部分。该第一化学部分是精神药物残基，而第二化学部分是有机酸，选择是为了减少当给予精神药物本身时由精神药物引起的副作用，为了提高精神药物的治疗活性和/或为了发挥抗增殖活性。

如此处使用的，术语“化学部分”指的是来自化学化合物的残基，该残基维持其功能性。

此处的术语“残基”指的是与另一分子共价连接的分子的主要部分，这在本领域内是充分公认的。

因此，短语“精神药物残基”指的是与另一化学部分共价连接的精神药物的主要部分，该术语是在上文中确定的。

如上文所述，短语“精神药物”包括在中枢神经系统中发挥活性且因此能被用于治疗各种中枢神经系统疾病或障碍的任一试剂和药物。

如果第二部分是 GABA 激动剂或抗增殖剂，如此处使用的，短语“精神药物”包括如此处所述的任意一个试剂或药物，抗精神病药物除外。

如果第二部分是止痛剂残基，短语“精神药物”包括如此处所确定的任意一个试剂或药物。

因此，根据本发明，精神药物残基包括，例如来自抗焦虑药物的残基如但不限于苯二氮草类，来自抗精神病药物的残基如但不限于吩噻嗪类和丁酰苯类，MAO 抑制剂，抗抑郁剂，镇痉药（在此和本领

域内也指抗惊厥剂), 抗帕金森药物和乙酰胆碱酯酶抑制剂。这些精神药物可能是三环类、二环类或单环类。

根据本发明, 特别优选的精神药物是那些有氨基基团、巯基基团或羟基基团的药物, 这些术语如下文所确定的。上述基团能与有机酸发生反应或可能是其反应衍生物。这些基团可能作为游离功能基团或作为其它功能基团的一部分存在于精神药物中, 例如氨基、羧基等, 这些术语如下文所确定的。

这些精神药物残基的有代表性的残基实例包括, 不限于, 典型的和非典型的抗精神病药物残基如氯丙嗪残基、奋乃静残基、氟奋乃静残基、氯哌噻吨残基、醋酸奋乃静残基、氟哌啶醇残基、苯哌利多残基、溴哌利多残基、氟哌利多残基、螺哌隆残基、匹莫齐特残基、哌西他嗪残基、amisulpride 残基、舒必利残基、氯噻平残基、齐拉西酮残基、瑞莫必利残基、舒托必利残基、阿立必利残基、奈莫必利残基、氯氮平残基、奥氮平残基、齐拉西酮残基、舍吲哌残基、喹硫平残基、醋奋乃静残基、卡奋乃静残基、地西拉嗪残基、priciazine 残基、哌泊塞嗪残基、高氟奋乃静残基、哌美他嗪残基、perthipentyl 残基、氟哌噻吨残基、哌氟替索残基、替氟替索残基、oxypethepin 残基、三氟哌多残基和五氟利多残基。

这些精神药物残基的另外的有代表性的残基实例包括, 不限于, 抗抑郁剂残基如氟西汀残基、氟伏沙明残基、地昔帕明残基、帕罗西汀残基、舍曲林残基、meclobemide 残基、norclomipramine 残基、阿莫西平残基、去甲替林残基、普罗替林残基、瑞波西汀残基和duloxetine 残基; 抗惊厥剂残基, 如丙戊酸残基、苯巴比妥残基和苯妥英残基; 抗焦虑剂残基如替马西泮残基、氟替马西泮残基、度氟西泮残基、奥沙西泮残基、劳拉西泮残基、氯甲西泮残基、西诺西泮残基、氟他唑仑残基、氯吡西泮残基、甲丙氨酯残基、卡立普多残基; 抗帕金森药物残基如雷沙吉兰擦剂和金刚烷胺残基; 以及乙酰胆碱酯酶抑制剂残基如他克林残基。

根据本发明的优选实施方案, 精神药物残基进一步发挥抗增殖活性。这类双重活性的精神药物包括, 例如吩噻嗪类及其衍生物, 以及抗惊厥剂如丙戊酸及其衍生物。

根据本发明的另一个优选实施方案, 精神药物残基进一步发挥化

学致敏活性。这类双重活性的精神药物包括，例如吩噻嗪类及其衍生物、硫杂蒯类及其衍生物、氯氮平、氯米帕明和帕罗西汀。

如此处使用的，术语“化学致敏作用”意味着在化学致敏剂存在下，增强或提高的化疗药物的对癌症细胞的测定的细胞毒性，尤其是多重耐药的癌症细胞，这是与在缺乏化学致敏剂时由化疗药物发挥的细胞毒性水平相比较。

术语“化学致敏剂”和“化学致敏剂”，此处可以互换使用，描述使癌症细胞对化疗更敏感的化合物。

如上文所述，根据本发明，精神药物残基是与第二化学部分共价耦合，第二化学部分是有机酸残基。

如此处所确定的，短语“有机酸残基”指的是来自包括游离羧基的有机酸的残基。

术语“游离羧基”包括“ $-C(=O)OH$ ”基团，或者是其质子化或其离子化或盐状态。

根据本发明，选取有机酸残基为了减少如果单独给药由精神药物引起的副作用，为了提高精神药物的治疗活性或为了提供精神药物另外的附加值（例如增加 GABA 活性）和/或发挥抗增殖活性。根据本发明，有机酸残基可能是，例如，有通式 $-R-C(=O)-$ 的残基，其中例如 R 可能是含 1-20 个碳原子的烃类残基。

如此处使用的，术语“烃类”指的是有机化合物，包括和其基本骨架一样，共价结合的碳原子和氢原子链。

因此，根据本发明，烃类残基可能是烷基或环烷基。

如此处使用的，术语“烷基”指的是饱和的脂肪族烃，包括直链和支链基团。优选地，烷基基团含 1-20 个碳原子。

每当在此处提及数字范围时，例如“1-20”，这意味着就烷基而言，基团可以含有 1 个碳原子、2 个碳原子、3 个碳原子等，直到包含 20 个碳原子。更优选地，烷基是中间大小的含有 1-10 个碳原子的烷基。最优选地，烷基含 3-5 个碳原子。

如此处使用的，术语“环烷基”包括所有的碳的单环或稠环（即共享一对邻近的碳原子的环系）基团，其中多个环中的一个不与 π -电子系统完全共轭。环烷基的实例包括，不限于，环丙烷、环丁烷、环戊烷、环戊烯、环己烷、环己二烯、环庚烷、环庚三烯和金刚烷胺。

根据本发明, 烃类残基可能是直链的或支链的。烃类残基进一步可能是饱和的或未饱和的。当是未饱和的时, 烃类残基在其碳链中可能包括双键或三键。一个未饱和的烃类残基可能进一步包括芳基。

如此处使用的, “芳基”基团指的是所有的碳的单环或稠环(即共享一对邻近的碳原子的环系)的含有与 π 电子系统完全共轭的多环基团。芳基的实例包括, 不限于, 苯基、萘基和蒽基。

烃类残基能进一步地被取代或不被取代。当被取代时, 取代基可能是, 例如, 烷基、环烷基、芳基、杂芳基、杂脂环基、羟基、烷氧基、芳氧基、氰基、卤素、氧基、酰氨基和氨基。

“杂芳基”基团指的是在环中含一个或多个原子的单环或稠环(即共享一对邻近的碳原子的环系), 如, 例如, 氮、氧和硫且, 另外, 含有与 π 电子系统完全共轭的环。杂芳基的实例包括, 不限于, 吡咯、呋喃、噻吩、咪唑、𫫇唑、噻唑、吡唑、吡啶、嘧啶、喹啉、异喹啉和嘌呤。杂环基可以被取代或不被取代。当被取代时, 取代基可能是, 例如, 烷基、环烷基、羟基、烷氧基、芳氧基、氰基、卤素、氧基、酰氨基和氨基。

“杂脂肪族”基团指的是在环中含有一个或多个原子的单环或稠环, 如氮、氧和硫。环也可以含有一个或多个双键。然而, 环不含完全共轭的 π 电子系统。杂脂肪族基可以被取代或不被取代。当被取代时, 取代基可能是, 例如, 烷基、环烷基、芳基、杂芳基、卤素、三卤代甲基、羟基、烷氧基、芳氧基、氰基、氧基、酰氨基和氨基。

“羟基”基团指的是一个-OH 基。

如此处所确定的, “烷氧基”基团指的是-O-烷基和-O-环烷基基团。

如此处所确定的, “芳氧基”基团指的是-O-芳基和-O-杂芳基基团。

“氧基”基团指的是-C(=O)-R'基团, 其 R'可能是, 例如烷基、环烷基或芳基。

“卤素”基团指的是氟、氯、溴或碘。

“三卤代甲基”基团指的是-CX₃-基团, 其中 X 是如此处所确定的卤素基团。

“氨基”或“氮基”基团指的是-NH₂基团。

“酰氨基”或“氮基”基团指的是-C(=O)-NR_aR_b基团, 其中 R_a和 R_b可能是, 例如氢、烷基、环烷基和芳基。

根据本发明，烃类残基在其链中能进一步地包括一个或多个散在的杂原子。杂原子可能是，例如，氧、氮和/或硫。

烃类残基能进一步地是有通式 $-Z-C(=O)O-CHR_2-R_3$ 的残基，其 Z 可能是，例如，单键或被取代的或未为取代的如上文所述的烃类残基； R_2 可能是，例如氢或含 1-10 个碳原子的烷基残基； R_3 可能是，例如，氢或如上文所述的烃类残基。

因此，根据本发明可能被衍生化而来的有机酸的有代表性的实例包括草酸、丙二酸、琥珀酸、戊二酸、马来酸、富马酸、邻苯二甲酸、间苯二甲酸、对苯二甲酸、丁酸、4-苯基丁酸、4-氨基丁酸（GABA）、戊酸、丙酸、维甲酸、乙酰水杨酸和布洛芬。

根据本发明目前最优的实施方案，化学共轭体的第二化学部分是 GABA 激动剂残基。

如此处使用的，短语“GABA 激动剂残基”指的是如上文所确定的该术语 GABA 激动剂残基，而术语“GABA 激动剂”描述的化合物是能激活脑内 GABA 系统，且是与 GABA 药理学相关的。因此，可以理解，术语“GABA 激动剂”包括 GABA 本身，而术语“GABA 激动剂残基”包括 GABA 激动剂本身的残基。

因此，根据本发明，GABA 激动剂残基除 GABA（ γ -氨基丁酸）残基本身外，包括其它能与精神药物共价耦合的 GABA 激动剂的残基。

这类 GABA 激动剂残基的实例包括(±)-巴氯芬残基、4-哌啶甲酸、 γ -羟基丁酸残基、氨基羟乙酸残基、 β -(4-氯苯基)- γ -氨基丁酸残基、哌啶-4-磺酸残基、3-氨基丙基亚磷酸残基、3-氨基丙基次膦酸残基、3-(氨基丙基)甲基次膦酸残基、1-(氨基甲基)环己烷基乙酸残基（加巴喷丁）、4-氨基-5-己烯酸（ γ -乙烯基 GABA，氨基己烯酸）和 3-(2-咪唑基)-4-氨基丁酸残基。

根据本发明另一个目前优选的实施方案，在本发明的化学共轭体中的第二化学部分是抗增殖剂残基。

如此处使用的，术语“抗增殖剂残基”指的是如此处所确定的，以抗增殖活性为特征的化合物的残基。

根据本发明的优选实施方案，抗增殖剂是丁酸或 4-苯基丁酸。众所周知，这些化合物发挥抗癌活性，且进一步地特征为作为 GABA 是

其衍生物的化合物，并且可以进一步地充当拟 GABA 药物。

根据本发明的另一个优选实施方案，在本发明的化学共轭体中的第二化学部分是止痛剂。

在本发明的化学共轭体中结合镇痛药也可提供双重药理学活性，即促精神活性和缓解疼痛。而且，目前已知的镇痛药通常有许多缺点如差的药物动力学和不良副作用，例如显著的惊厥作用，通常与其全身给药有关。因此，镇痛药和精神药物共轭能改善其药物动力学，并减少这些副作用。并且，在本领域内很容易接受，一些镇痛药与 GABA 活性有关。

在本发明的上下文中适用的镇痛药的有代表性的实例包括，不限于，非甾体类抗炎药（NSAIDs）如阿司匹林、布洛芬、fenprofen、吲哚美辛、萘普生、双氯芬酸、二氟尼柳、舒林酸和任意的其它有游离羧酸基团或羧酸诱导剂的 NSAID。适宜的镇痛药的另外的实例包括其它含有这类游离羧酸基团或羧酸诱导剂的非麻醉的镇痛药。

因而，本发明的化学共轭体的第二化学部分包括有机酸残基，优选 GABA 激动剂残基、止痛剂残基和/或抗增殖剂残基，这些术语如上文所确定和例证的。

本发明的化学共轭体中的第二化学部分优选通过酯键与第一化学部分共价连接。酯键可能是羧酸酯键、氧基烷基羧酸酯键、酰胺键或硫酯键。

如此处使用的，短语“羧酸酯键”包括“-O-C(=O)-”键。

如此处使用的，短语“氧基烷基羧酸酯键”包括“O-R-O-C(=O)-”键，其中 R 是烷基，如上文所确定的。优选地，R 是甲基。

短语“酰胺键”包括“-NH-C(=O)-”键。

短语“硫酯键”包括“-SH-C(=O)-”键。

众所周知，这些酯键通过脑衍生化酶能被水解，如酯酶和酰胺酶，本发明的化学共轭体充当在脑内代谢的前体药物，并且同时释放精神药物和有机酸，因此提供了精神药物和有机酸的有益的协同药物动力学，这已假设并被此处所述的实验结果证明（见，例如图 5a-b）。

上述方法是非常有益的因为它提供了(i) 精神药物和有机酸同时作用，协同地导致降低由药物引起的副作用并导致两部分的双重活性；(ii) 前体药物对多巴胺能受体的较高的亲和力，这导致对脑增殖

性疾病的协同地较高的促精神活性和协同地较高的抗增殖活性；以及 (iii) 改善两个化学部分的脑透过性。

或者，本发明的化学共轭体中的第二化学部分通过亚胺键与第一化学部分共价连接。

如此处使用的，术语“亚胺键”是 -C=NH- 键。亚胺键在本领域内也称为“席夫碱”。

另一方面，本发明进一步提供了一种合成上文所述的化学共轭体的方法。通常，上述方法通过有机酸和精神药物发生反应来完成，以便获得与精神药物残基共价连接的有机酸的残基。

在此处，术语“有机酸的残基”和“精神药物的残基”分别与术语“有机酸残基”和“精神药物残基”是相等的，这些术语如上文所确定的。对于熟练的技工，很明显，通过有机酸和精神药物发生反应于其间形成共价连接，生成包括有机酸和精神药物残基的终产物。

因此，根据本发明的这一方面的该方法反应的有机酸包括符合上文所述有机酸残基的任意一个化合物，并且因此能包括所有来自上文所述有机酸残基的有机酸。

例如，本发明这一方面的上下文中可用的有机酸包括符合上文所述的优选的 GABA 激动剂残基的 GABA 激动剂。相似地，有机酸可能包括抗增殖剂，如丁酸和 4-苯基丁酸，上述化合物都符合上文所述的抗增殖剂残基。

在同样的方法中，根据本发明的这一方面的方法中发生反应的精神药物符合上文所述的任意一个精神药物残基。

为与使用的有机酸类型和/或有机酸残基和精神药物残基之间共价键的类型一致，上文所述的合成本发明的化学共轭体的方法可被进一步地处理。

如上文所详细讨论的那样，根据本发明的优选的有机酸包括，例如，抗增殖剂如丁酸和其衍生物，含通式 R-C(=O)-OH 的有机酸（符合有机酸残基 R-(C=O)-O ）和其它。这些优选的有机酸多数不包括游离氨基基团且因此能用于本发明的合成中而无需进一步处理。

如上文所进一步讨论的那样，本发明的化学共轭体中，有机酸残基和精神药物残基通过可能是羧酸酯键、烷氧基羧酸酯键、硫酯键、亚胺键或酰胺键的一个键共价连接，这些术语如上文所确定的。

如果残基通过羧酸酯键共价连接，合成本发明的化学共轭体的方法优选通过首先将有机酸转化为其相应的酰基氯衍生物，或任意一个其它的酰卤衍生物来完成，以便活化有机酸。此后，在众所周知的亲核加成反应中，酰基氯衍生物与通常包括游离羟基基团的精神药物反应，以便获得预期的含通过羧酸酯键与精神药物共价连接的有机酸残基的化学共轭体。该反应优选在碱性条件下进行，以便活化精神药物和/或中和以其盐酸盐存在的化合物。然而，有机酸和/或精神药物可能通过任何其它的已知的方法被活化。

如果残基通过硫酯键共价连接，合成本发明的化学共轭体的方法优选通过将精神药物转化为其相应的巯基衍生物并将有机酸转化为其相应的酰基氯衍生物，或转化为其任何其它的活化衍生物来完成。此后，巯基衍生物通过众所周知的方法与活化的有机酸反应，以便获得预期的含通过硫酯键与精神药物残基共价连接的有机酸残基的化学共轭体。应该指出，目前已知的一些精神药物包括游离的巯基基团，并且因此这些药物能直接与有机酸的酰基氯衍生物发生反应。为获得其巯基衍生物，通过本领域众所周知的方法，不包含游离巯基基团的精神药物很容易发生反应。

如果残基通过酰胺键共价连接，合成本发明的化学共轭体的方法优选首先通过将有机酸转化为其相应的酰基氯化合物，以便活化有机酸，并进一步通过将精神药物转化为其胺类衍生物来完成。此后，在众所周知的亲核加成反应中或通过任何其它已知的生产酰胺键的方法，酰基氯衍生物与精神药物的氨基基团反应，以便获得预期的含通过酰胺键与精神药物残基共价连接的有机酸残基的化学共轭体。应该指出，目前已知的一些精神药物包括游离的酰胺基团，并且因此这些化合物可能与有机酸的酰基氯衍生物直接反应。为获得其酰胺衍生物，通过本领域众所周知的方法，不包含游离酰胺基团的精神药物很容易发生反应。

如果残基通过亚胺键共价连接，合成本发明的化学共轭体的方法优选首先通过将有机酸转化为其相应的醛类衍生物，以便活化有机酸，并进一步通过将精神药物转化为其胺类衍生物来完成。此后，在众所周知的亲核加成反应中或通过任何其它已知的生产亚胺键的方法，醛衍生物与精神药物的氨基基团反应，以便获得预期的含通过亚

胺键与精神药物残基共价连接的有机酸残基的化学共轭体。应该指出，目前已知的一些精神药物包括游离的酰胺基团，并且因此这些化合物可能与有机酸的醛衍生物直接反应。为获得其酰胺衍生物，通过本领域众所周知的方法，不包含游离酰胺基团的精神药物很容易发生反应。

如果残基通过烷氧基羧酸酯键共价连接，合成本发明的化学共轭体的方法优选通过将精神药物转化为其氯代烷基酯类衍生物来完成，优选其氯甲基酯衍生物。此后，在众所周知的亲核加成反应中或通过任何其它已知的生产烷氧基羧酸酯键的方法，氯甲基酯衍生物与有机酸反应，以便获得预期的含通过烷氧基羧酸酯键与精神药物残基共价连接的有机酸残基的化学共轭体。应该指出，如果精神药物包括游离羧酸基团，有机酸和精神药物通过烷氧基羧酸酯键的共价连接为特别优选，因为这样避免了通常不稳定的酐类共轭体的形式。

当有机酸不含游离氨基基团时，上述方法通常是有效的。然而，如果有机酸包含游离氨基基团，例如，以 GABA 激动剂为例，在所述的与精神药物反应的过程中氨基基团应被保护。保护游离氨基基团是必需的，因为它是相对的化学活性基团，所以在反应中不希望加入此基团。

因此，合成包括含有游离氨基基团的 GABA 激动剂残基的化学共轭体的优选方法优选首先通过保护游离氨基基团来完成。保护该氨基基团通过有机酸和已知的保护基团进行，保护基团如，但不限于，叔丁氧基羰基 (Boc) 和苄氧羰基 (Cbz)。然后，氨基被保护的有机酸与抗精神病药物反应，以便获得与精神药物共价连接的氨基被保护的有机酸残基。然后除去保护基团。进一步优选地，将氨基被保护的有机酸转化为其酰基咪唑衍生物，以便在与精神药物反应之前活化有机酸。

进一步地，根据本发明，有提供的药物组合物，包括作为活性成分的本发明的化学共轭体。

如此处使用的，“药物组合物”指的是用其它的化学组分如药学上适宜的载体和赋形剂制备在此处描述的一个或多个化学共轭体。药物组合物的目的是为了化合物容易给予受试者。

在下文中，术语“可药用载体”指的是对受试者不引起明显明显刺

激作用的载体或稀释剂，以及不取消给予的化合物的生物活性和性质的载体或稀释剂。载体的实例是，不限于，丙二醇、盐水、乳状液和有机酸与水的混合物。

在此处的术语“赋形剂”指的是加入药物组合中以进一步方便给予化合物的惰性物质。赋形剂的实例包括，不限于碳酸钙、磷酸钙、各种糖和各种类型的淀粉、纤维素衍生物、明胶、植物油和聚乙二醇。

根据本发明优选的实施方案，药学载体是乳酸水溶液。

在这方面，应该指出根据优选的实施方案，本发明的一些化学共轭体很容易溶于水性介质中，因此很容易制备。这种方便的制剂提供了根据本发明的化学共轭体附加的优于已知的抗精神药物的酯类共轭体的优点，该精神药物通常包括长链脂肪酸，因此在水性介质中不溶并以油性制剂给药。

制剂技术和药物给予可以在最新一版的“Remington's Pharmaceutical Sciences” Mack Publishing Co., Easton, PA 中找到，上述刊物在此引入作为参考。

适宜的给药途径包括，例如口服、直肠、经粘膜、经皮肤、肠内或胃肠外给予，胃肠外给予包括肌内、皮下和髓内注射以及鞘内、直接心室内、静脉、腹膜内、鼻内或眼内注射。本发明的药物组合物可以通过本领域内众所周知的方法制备，例如通过常规的混合、溶解、制粒、压片、研磨、乳化、装胶囊、陷入或冻干的方法。

因此，与本发明一致，使用的药物组合物可以在常规的方法中使用一种或多种可药用载体制备，此载体包含赋形剂和辅助剂，这便于将活性成分制成可药用的制剂。适宜的制剂取决于所选择的给药途径。

对于注射，本发明的化学共轭体可以在水溶液中制备，优选在生理学的可配伍的缓冲液中，如汉克斯氏液、林格氏溶液或含或不含有有机溶剂如丙二醇、聚乙二醇的生理盐水缓冲液。对于经粘膜给药，在制剂中使用渗透剂。这些渗透剂通常是本领域内众所周知的。

对于口服给药，化学共轭体通过活性成分和本领域内众所周知的可药用载体结合很容易制备。这些载体使本发明的共轭体形成片剂、丸剂、锭剂、胶囊剂、液体剂、凝胶剂、糖浆剂、膏剂、混悬液等用于患者口服法。口服的药理学制剂可通过固体赋形剂制备，任选将得

到的混合物研碎，并加工细粒混合物，必要时加入适宜的辅助剂后，以获得片剂或锭剂核。适宜的赋形剂尤其是填充剂，如糖类包括乳糖、蔗糖、甘露醇或山梨醇；纤维素制品如玉米淀粉、小麦淀粉、米淀粉、马铃薯淀粉、明胶、西黄蓍胶、甲基纤维素、羟丙基甲基纤维素、羧甲基纤维素钠和/或生理学上可接受的聚合物如聚乙烯吡咯烷酮（PVP）。如果需要，可以加入崩解剂，如交联聚乙烯吡咯烷酮、琼脂或海藻酸或其盐如海藻酸钠。

锭剂核用适宜的包衣处理。为了这一目的，可以使用浓缩的糖溶液，此溶液任选包含阿拉伯胶、滑石粉、聚乙烯吡咯烷酮、聚羧乙酸凝胶、聚乙二醇、二氧化钛、漆溶液和适宜的有机溶剂或溶剂混合物。为识别或表现不同的活性化合物剂量组合的特征，染料或色素可被加入片剂或锭剂核包衣剂中。

可用于口服的药物组合物包括由明胶制成的推入配合(push-fit)胶囊，以及由明胶和增塑剂如甘油、山梨醇制成的柔软、密封胶囊。推入配合胶囊可以含有与下列赋形剂一起混合的活性成分：填充剂如乳糖、粘合剂如淀粉、润滑剂如滑石粉或硬脂酸镁，以及，任选的稳定剂。在软胶囊中，活性化合物可以溶解于或悬浮于适宜的液体中，如脂肪油、液体石蜡或液状聚乙二醇。另外，可以加入稳定剂。口服给药的所有剂型在剂量上应适于选择的给药途径。

对于口腔含化给药，组合物可以采用由常规方法制备的片剂或锭剂形式。

对于通过吸入给药，根据本发明使用的化学共轭体在喷雾剂中方便释放，加压包装或使用适宜推进剂的喷雾器，例如氟利昂、三氯氟甲烷、二氯-四氟乙烷或二氧化碳。就加压气溶胶而言，剂量单位可以由提供的阀确定以按计量释放药物。胶囊和药筒，例如在吸入剂或吹入剂使用的明胶，可以通过含有化合物的粉末混合物和适宜的粉末基质如乳糖或淀粉来制造。

此处所述的化学共轭体可以配制成用于胃肠外给药，例如通过推注注射或连续输注。用于注射的剂型可以单位剂量形式存在，例如在安瓿中或在任选的加入防腐剂的多剂量容器中。组合物可以是混悬液、溶液或在油性或水性载体中的乳状液，且可以含有配方剂如混悬剂、稳定剂和/或分散剂。

胃肠外给药的药物组合物包括在水溶液形式中的活性化合物的水性溶液。另外，活性化合物的混悬液可被制成适宜的油性注射混悬液。适宜的亲脂溶剂或赋形剂包括脂肪油如麻油，或合成的脂肪酸酯如油酸乙酯、甘油三酯或脂质体。水性注射混悬液含有增加混悬液粘性的物质，如羧甲基纤维素钠、山梨醇或葡聚糖。任选地，混悬液也可以含有适宜的稳定剂或增加共轭体溶解性的因子以允许制备高浓度的溶液。

另外，活性成分可以在粉末剂中，使用前与适宜的赋形剂形成，如无菌无热源的水。

使用例如常规的栓剂基质如可可脂或其它的甘油酯，本发明的化学共轭体也可以制成在直肠的组合物中，如栓剂或保留灌肠剂。

此处所述的药物组合物也可以包含适宜的凝胶相载体或赋形剂的固体。这些载体或赋形剂的实例包括，但不限于，碳酸钙、磷酸钙、各种糖、淀粉、纤维素衍生物、明胶和聚合物如聚乙二醇。

在本发明的上下文中适于使用的药物组合物包括其中活性组分以有效量被包含的组合物，以获得预期的目的。更具体地，治疗有效量意味着有效预防、减轻或改善疾病症状或延长被治疗的受试者的存活期的化学共轭体的量。

治疗有效量的测定在本领域的技术人员的能力之内，尤其是按照在此处提供的详细公开内容。

对于在本发明的方法中使用的任何一个化学共轭体，在细胞培养和/或动物中通过活性测定，治疗有效量或剂量可能被初步评估。例如，在动物模型中通过活性测定方法（例如，待测化合物的浓度，得到增殖活性抑制作用最大值的一半），剂量可能被测定以得到包括 IC50 的循环浓度范围。这些信息可用于更精确地测定在人类中的有用剂量。

此处所述的化学共轭体的毒性作用和治疗效果可能通过标准药理学方法在实验动物中测定，例如通过测定待测化合物的 IC50 和 LD50（在 50% 受试动物中引起死亡的致死剂量）。得自这些活性测定方法和动物研究中的数据可能被用于形成在人类中使用剂量的范围。

剂量可以依赖使用的剂型和采用的给药途径而变化。确切的剂型、给药途径和剂量可由个人的医生视患者情况选择。（见举例，Fingl, et al., 1975, in "The Pharmacological Basis of Therapeutics",

Ch. 1 p.1).

剂量和间隔可以个别的调整以提供足以维持促精神和/或抗增殖作用的活性部分的血浆水平，达到最低有效浓度（MEC）。对于每一个制剂 MEC 会变化，但可能从体外和体内的数据评估，例如必需达到 50-90 % 抑制某些细胞的增殖的浓度可以使用在此所述的测定方法确定。必需达到 MEC 的剂量依赖个体特征和给药途径。HPLC 测试或生物检定可用于测定血浆浓度。

剂量间隔也能使用 MEC 值测定。使用一种服用方法给予药剂，使在 10-90 % 的时间内维持血药浓度高于 MEC，优选为 30-90 %，且最优选 50-90 %。

根据被治疗状况的严重性和应答性，剂量也可以一次给予此前所述的缓释组合物，疗程持续数天至数周或直至治愈或达到减轻疾病状态。

当然，给予的组合物量依赖于被治疗的受试者、病痛的严重程度、给药方法、处方医生的判断，等等。

如果需要，本发明的组合物可以存在于包装或分配装置中，如 FDA 批准的试剂盒，其可以包含一个或多个含有活性组分的单位剂量剂型。例如，包装可以包含金属或塑料箔，如泡罩包装。包装或分配装置可以带有给药的说明。包装或分配装置也可以带有与容器相关的通告，以处方的形式由政府机构规定制剂的制造、使用或销售，该通告由组合物剂型或人用药或兽用药的机构批准反应。例如，这些通告可以由美国食品药品监督管理局批准用于处方药的加签，或是批准的产品单页。也可以制成包括本发明所述的化学共轭体与适宜的药用载体的组合物，装入合适的容器中，并标明用于治疗所指病情。标记于标签上的适宜病情可以包括，例如，精神疾病或障碍如精神分裂症、妄想症、儿童精神病、杭延顿氏舞蹈病、吉累斯·德拉图雷特氏综合征、抑郁、躁狂性抑郁、焦虑、帕金森氏症、阿耳茨海默氏症和癫痫；脑增殖紊乱和 MDR 癌症，以及化学致敏作用，这些术语如上文所确定的。

因此，根据本发明优选的实施方案，该药物组合物被包装在包装材料中，并通过包装材料上或内的印刷辨别，一个或多个下列用途：用于治疗 CNS 紊乱或疾病，用于治疗脑或外周增殖紊乱或疾病，用于治疗癌症如 MDR 癌症以及用于化学致敏作用，与化疗药物联用和/

或在化学致敏作用是有益的医疗条件中。

进一步地根据本发明，提供了一种在受试者（例如，人类）中治疗或预防 CNS 紊乱或疾病的方法。该方法通过给予被治疗者治疗有效量的一个或多个本发明的化学共轭体来起作用。

如此处使用的，术语“方法”指的是为完成给予的任务的方式、手段、技术和操作，包括，但不限于，那些已知的方式、手段、技术和操作，或由化学的、药理学的、生物学的、生物化学的和医学领域内的实验者很容易从已知的方式、手段、技术和操作发展而来的方式、手段、技术和操作。

在此处，术语“治疗”包括消除、基本上抑制、延缓或逆转疾病的进程，基本上改善疾病的临床症状或基本上阻止疾病的临床症状的出现。

如此处使用的，短语“CNS 紊乱或疾病”指的是以中枢神经系统（CNS）中的损伤（例如神经学上的）为特征的紊乱或疾病。使用本发明的化学共轭体可治疗的 CNS 紊乱或疾病的实例包括，不限于，精神障碍或疾病、焦虑症、分离性障碍、人格障碍、心境障碍、情感障碍、神经变性疾病或紊乱、惊厥性疾患、boarder line 障碍和精神疾病或障碍。

这些 CNS 紊乱或疾病的有代表性的实例包括，不限于，精神分裂症、妄想症、儿童精神病、杭延顿氏舞蹈病、吉累斯·德拉图雷特氏综合征、抑郁、躁狂性抑郁、焦虑、帕金森氏症、阿耳茨海默氏症和癫痫。

如此处使用的，术语“给药”指的是一种将本发明的化学共轭体带到受累于精神紊乱或疾病的脑内的一个区域或面积的方法。

本发明的化学共轭体可能经腹膜内给药。更优选地，是经口服给药。

术语“受试者”指的是动物，通常是有血脑屏障的哺乳动物，包括人类。

术语“治疗有效量”指的是被给予的将在某种程度上缓解一种或多种被治疗的 CNS 紊乱或疾病症状的化学共轭体的量，

根据本发明的所述方法，治疗有效量优选范围为 0.5 mg/kg 体重-50 mg/kg 体重，更优选 0.5 mg/kg 体重-30 mg/kg 体重，更优选 0.5 mg/kg

体重-20 mg/kg 体重，以及最优选 1 mg/kg 体重-10 mg/kg 体重。

因此，本发明是指向发挥促精神活性的化学共轭体。本发明的化学共轭体是非常有益的因为它们发挥提高的治疗活性且进一步地以将引起的不良副作用降到最低为特征。

如此处使用的，短语“副作用”指的是作为给予受试者某一药物且尤其是精神药物的结果而发生的有害的症状。

此处使用的短语“增强治疗活性”指本发明共轭体的促精神活性或抗增殖活性，如这些短语在此所确定的，上述活性高于来自共轭体的精神药物和/或有机酸本身给药时的活性。如在下面的实施例部分中证明的一样，通常这种增强的治疗活性特征为与非共轭的精神药物和/或有机酸的有效浓度相比，减少要求的药物的有效浓度以达到某种治疗活性。

此处使用的短语“增强治疗活性”进一步描述了由本发明的共轭体发挥的促精神活性和/或抗增殖活性，上述活性伴发了另外的治疗活性以及额外的治疗值如，例如，增加 GABA 活性、缓解疼痛等。没有必然的任何详细的理论，假设本发明的化学共轭体的增强治疗活性，至少部分地，导致改善脑内的神经递质平衡。

此处使用的短语“促精神活性”描述了在 CNS 中发挥的药理学活性，该活性的目标在于治疗 CNS 相关的损伤。这一药理学活性通常包括调节神经信号传导。

根据本发明进一步地提供了一种在受试者（例如，人类）中治疗或预防增殖紊乱或疾病的方法。该方法通过给予被治疗的受试者治疗有效量的一个或多个本发明的化学共轭体来起作用。

如此处使用的，术语“增殖紊乱或疾病”指的是以细胞增殖为特征的紊乱或疾病。通过本发明可以预防和治疗的细胞增殖状态包括，例如恶性肿瘤如癌症和良性肿瘤。

如此处使用的，术语“癌症”指的是各种类型的恶性肿瘤，多数恶性肿瘤可能侵入周围组织，且可以转移至不同的位置，如 Stedman's medical Dictionary 第 25 版(Hensyl ed., 1990)所确定的。可以通过本发明的化学共轭体治疗的癌症的实例包括，但不限于，脑和皮肤癌症。这些癌症可能被进一步破坏。例如，脑部癌症包括多形性恶性胶质瘤、多形性成胶质细胞瘤、星形细胞瘤、ependyoma、间胶质瘤、成神经

管细胞瘤、硬脑脊膜肉瘤、肉瘤、成血管细胞瘤和松果状的实质。同样地，皮肤癌症包括黑色素瘤和卡波西氏肉瘤。使用本发明的化学共轭体可治疗的其它癌性疾病包括绒毛状瘤、胚神经胶质瘤、卵巢癌、前列腺癌、鳞状上皮细胞癌、星形细胞瘤、头部癌症、颈癌、膀胱癌、乳腺癌、肺癌、结肠直肠癌、甲状腺癌、胰腺癌、胃癌、肝细胞癌、白血病、淋巴瘤、何杰金氏淋巴瘤和伯基特氏瘤。

其它的，非癌性增殖紊乱使用本发明的化学共轭体也是可以治疗的。这些非癌性增殖紊乱包括，例如，狭窄、再狭窄、支架内狭窄、血管移植再狭窄、关节炎、类风湿性关节炎、糖尿病性视网膜病、血管发生、肺纤维化、肝硬化、动脉粥样硬化、肾小球肾炎、糖尿病性肾病变、血栓形成性微血管病综合症和移植排斥。

如在下面的实施例部分中证明的一样，本发明的化学共轭体在各种癌细胞包括 MDR 癌细胞中发挥高的和有效的抗增殖活性。

如在下面的实施例部分中进一步证明的一样，本发明的化学共轭体当与各种化疗药物联用时进一步发挥化学致敏活性。

因此，进一步地根据本发明，提供了一种化学致敏作用的方法，该术语如上文所确定的。所述的方法通过给予受试者治疗有效量的一个或多和化疗药物和化学致敏的有效量的本发明的化学共轭体来起作用。

如此处使用的，短语“化学致敏的有效量”描述了在治疗量的化疗药物存在下足以测定的化学致敏作用的量。

在受试者患有 MDR 癌症时所述的方法特别有用，例如，但不限于，白血病、淋巴瘤、癌瘤或肉瘤。根据本发明，化学药物可以是，例如，如下的一个：烷化剂如氮芥、次乙亚胺、甲基蜜胺、烷基磺酸盐、亚硝基脲和三氮烯；抗代谢药如叶酸类似物、嘧啶类似物和嘌呤类似物；天然产物如长春花生物碱、鬼臼乙叉甙、抗菌素、酶、紫杉烷和生物学应答调节物；复杂药物如铂配位络合物、蒽二酮、蒽环类抗生素、取代的尿素、甲胍衍生物或肾上腺皮质抑制剂；或激素或拮抗剂如肾上腺皮质类固醇、黄体激素、雌激素、抗雌激素物质、雄激素、抗雄激素物质或绒毛膜促性腺激素释放激素类似物。优选地，化疗药物是氮芥、鬼臼乙叉甙、抗菌素或铂配位络合物。更优选化疗药物是顺铂或长春新碱。

因此, 本发明提供了精神药物的新型化学共轭体, 该共轭体发挥比对应的非共轭精神药物高的促精神活性, 基本上低的副作用和低的毒性。这些新型的共轭体进一步发挥抗增殖活性和化学致敏作用活性, 且因此可能有利地作为前体药物用于治疗增殖紊乱或作为化学致敏剂与化疗药物联合使用。前体药物的特征为减少副作用、低毒性和对脑细胞的高亲和力。

对于本领域内普通的技术人员, 通过以下实施例的实验, 本发明另外的目的、优点和新特征将变得明显。实施例的目的不在于限制。另外, 本发明的如上文所述的和在下文权利要求部分中所要求的每一个不同的实施方案和方面都在下面的实施例中找到实验支持。

实施例

参考下面的实施例, 实施例和上面的说明一起以非限制的方式举例说明本发明。

化学合成和分析

本发明的范例化学共轭体通过精神药物奋乃静、氟奋乃静和丙戊酸与短链脂肪酸丙酸、丁酸和戊酸和/或与 4-苯基丁酸和 γ -氨基丁酸 (GABA) 反应来合成。制备高产率化合物, 并以结晶固体分离化合物, 溶于 1% 乳酸水溶液中。

由奋乃静或氟奋乃静和有机酸制备的化学共轭体的合成——一般方法: 精神抑制剂奋乃静或氟奋乃静 (1 当量)、短链脂肪酸的酰基氯衍生物 (1.1 当量) 和任选 Et_3N (2 当量) (常用其盐酸盐作为自由起始原料) 在 5-10 ml 二甲基甲酰胺 (DMF) 中的混合物在氮气下于室温搅拌 24 小时。然后将混合物在乙酸乙酯和水中分配。此后用 5% NaHCO_3 和盐水洗有机层, 用 MgSO_4 干燥, 过滤并蒸发以得到预期的产物。

奋乃静 4-苯基丁酯 (AN 130) 的合成: 奋乃静和 4-苯基丁酰氯 (4-苯基丁酸的酰基氯化物) 如上所述反应。得到的粗制残余物用硅胶色谱法纯化, 使用 1:10 甲醇: 乙酸乙酯混合物作为洗脱液。得到的产物

为黄色油状物 (产率 78%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta=1.94$ (quint, $J=6\text{ Hz}$, 4H , $\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$, $\text{ArNCH}_2\text{CH}_2$), 2.32 (t, $J=6\text{ Hz}$, 2H , CO_2CH_2), 2.64 (m, 12H , 6个 NCH_2), 3.93 (t, $J=5.6\text{ Hz}$, 2H , ArNCH_2), 4.17 (t, $J=5.3\text{ Hz}$, 2H , $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{O}$), $6.82\text{--}7.30$ (m, 12H , Ar, Ph) ppm。

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3): $\delta=23.25$ ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2$), 26.46 ($\text{ArNCH}_2\text{CH}_2$), 33.56 (CH_2Ph), 35.06 (CH_2CO_2), 45.10 (ArNCH_2), 52.23 (2个 NCH_2), 52.72 (2个 NCH_2), 55.25 ($\text{ArNCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$), 57.04 ($\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{O}$), 61.32 ($\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{O}$), 116.00 (C_1 , C_{10}), 122.51 (C_3), 123.15 (C_8), 123.86 ($\text{CH}_2\text{C}(\text{CH})_2$), 125.13 (C_2), 126.02 ($p\text{-Ph}$), 127.56 (C_9), 127.63 (C_7), 128.01 ($o\text{-Ph}$), 128.41 ($m\text{-Ph}$), 128.49 (C_4), 173.33 (CO_2) ppm。

MS (CI, *i*-Bu): m/z (%) = 550 (MH^+ , 1.7)。

奋乃静丁酯 (AN 167) 的合成: 奋乃静和丁酰氯 (丁酸的酰基氯化物) 如上所述反应。得到的产物为黄色油状物 (产率 74%) 且不经进一步纯化即使用。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta=0.93$ (t, $J=7.36\text{ Hz}$, 3H , Me), 1.63 (sext, $J=7.44\text{ Hz}$, 2H , CH_2Me), 1.95 (quint, $J=6.7\text{ Hz}$, 2H , $\text{ArNCH}_2\text{CH}_2$), 2.27 (t, $J=7.46\text{ Hz}$, 2H , CO_2CH_2), 2.43 (m, 10H , 5个 NCH_2), 2.57 (t, $J=5.96\text{ Hz}$, 2H , $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{O}$), 3.66 (t, $J=5.96\text{ Hz}$, 2H , ArNCH_2), 4.18 (t, $J=5.9\text{ Hz}$, 2H , $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{O}$), 6.66 (m, 7H , Ar) ppm。

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3): $\delta=13.54$ (CH_3CH_2), 18.29 (MeCH_2), 24.06 ($\text{ArNCH}_2\text{CH}_2$), 36.03 (CH_2CO_2), 45.15 (ArNCH_2), 53.09 (2个 NCH_2), 53.23 (2个 NCH_2), 55.30 ($\text{ArNCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$), 56.51 ($\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{O}$), 61.48 ($\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{O}$), 115.64 (C_1 , C_{10}), 122.02 (C_3), 122.69 (C_8), 123.27 (C_5), 124.52 (C_6), 127.23 (C_7), 127.29 (C_9), 127.68 (C_4), 133.00 (C_2), 144.32 (C_{12}), 146.29 (C_{11}), 173.37 (CO_2) ppm。

MS (CI, NH_3): m/z (%) = 473 (M^+ , 100), 474 (MH^+ , 82.64)。

奋乃静丙酯 (AN 177) 的合成: 奋乃静和丙酰氯 (丙酸的酰基氯化物) 如上所述反应。得到的产物为黄色油状物 (产率 85%) 且不经进一步纯化即使用。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta=1.12$ (t, $J=7.53\text{ Hz}$, 3H , Me), 1.95 (quint,

$J=6.8$ Hz, 2H, $\text{ArNCH}_2\text{CH}_2$), 2.32 (q, $J=7.57$ Hz, 2H, CO_2CH_2), 2.51 (m, 10H, 5 个 NCH_2), 2.61 (t, $J=5.95$ Hz, 2H, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{O}$), 3.89 (t, $J=6.8$ Hz, 2H, ArNCH_2), 4.16 (t, $J=9.92$ Hz, 2H, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{O}$), 6.98 (m, 7H, Ar) ppm.

^{13}C -NMR (CDCl_3): $\delta=9.01$ (CH_3), 24.08 ($\text{ArNCH}_2\text{CH}_2$), 27.44 (CH_2CO_2), 45.18 (ArNCH_2), 53.09 (2 个 NCH_2), 53.26 (2 个 NCH_2), 55.32 ($\text{ArNCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$), 56.50 ($\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{O}$), 61.63 ($\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{O}$), 115.67 (C_1 , C_{10}), 122.05 (C_3), 122.72 (C_8), 123.30 (C_5), 124.56 (C_6), 127.26 (C_7), 127.33 (C_9), 127.71 (C_4), 133.03 (C_2), 144.35 (C_{12}), 146.32 (C_{11}), 174.24 (CO_2) ppm.

MS (CI, NH_3): m/z (%) = 459 (MH^+ , 100), 458 (M, 47.63).

奋乃静戊酯 (AN 178) 的合成: 奋乃静和戊酰氯 (戊酸的酰基氯化物) 如上所述反应。得到的粗制残余物用硅胶色谱法纯化, 使用 7:4 乙酸乙酯:己烷混合物作为洗脱液。得到的产物为淡黄色油状物 (产率 75%)。

^1H -NMR (CDCl_3): $\delta=0.86$ (t, $J=7.23$ Hz, 3H, Me), 1.29 (sext, $J=6.97$ Hz, 2H, CH_2Me), 1.56 (quint, $J=7.09$ Hz, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2$), 1.87 (quint, $J=6.79$ Hz, 2H, $\text{ArNCH}_2\text{CH}_2$), 2.26 (t, $J=7.64$ Hz, 2H, CH_2CO_2), 2.37 (m, 10H, 5 个 NCH_2), 2.54 (t, $J=5.93$ Hz, 2H, ArNCH_2), 4.14 (t, $J=5.95$ Hz, 2H, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{O}$), 6.53-7.14 (m, 7H, Ar) ppm.

^{13}C -NMR (CDCl_3): $\delta=13.51$ (CH_3CH_2), 22.02 (CH_2Me), 23.89 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Me}$), 26.82 ($\text{ArNCH}_2\text{CH}_2$), 33.80 (CH_2CO_2), 45.07 (ArNCH_2), 53.00 (2 个 NCH_2), 53.16 (2 个 NCH_2), 55.09 ($\text{ArNCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$), 56.46 ($\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{O}$), 61.42 ($\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{O}$), 111.68 (q, $J=3.77$ Hz, C_1), 115.73 (C_{10}), 118.74 (q, $J=3.77$ Hz, C_3), 122.85 (C_8), 123.77 (C_6), 124.02 (q, $J=272$ Hz, CF_3), 127.20 (C_7), 127.29 (C_9), 127.42 (C_4), 129.34 (q, $J=32$ Hz, C_2), 129.69 (C_5), 144.08 (C_{11}), 145.51 (C_{12}), 173.45 (CO_2) ppm.

MS (CI/ NH_3): m/z (%) = 522 (MH^+ , 100).

氟奋乃静丙酯 (AN 179) 的合成: 氟奋乃静和丙酰氯 (丙酸的酰基氯化物) 如上所述反应。得到的粗制残余物用硅胶色谱法纯化, 使用 7:4 乙酸乙酯:己烷混合物作为洗脱液。得到的产物为淡黄色油状物 (产率 75%)。

基氯化物)如上所述反应。得到的产物为淡黄色油状物(产率 95%)且不经进一步纯化即使用。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 1.12 (t, J = 7.55 Hz, 3H, *Me*), 1.91 (quint, J = 7.18 Hz, 2H, $\text{ArNCH}_2\text{CH}_2$), 2.32 (q, J = 7.56 Hz, 2H, CO_2CH_2), 2.45 (m, 10H, 5 个 NCH_2), 2.59 (t, J = 5.92 Hz, 2H, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{O}$), 3.93 (t, J = 7.12 Hz, 2H, ArNCH_2), 4.17 (t, J = 5.95 Hz, 2H, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{O}$), 6.67-7.14 (m, 7H, Ar)。

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3): δ = 8.91 (*Me*), 23.87 ($\text{ArNCH}_2\text{CH}_2$), 27.33 (CH_2CO_2), 45.05 (ArNCH_2), 52.98 (2 个 NCH_2), 53.17 (2 个 NCH_2), 55.07 ($\text{ArNCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$), 56.42 ($\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{O}$), 61.54 ($\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{O}$), 111.65 (q, J = 3 Hz, C_1), 115.71 (C_{10}), 118.73 (q, J = 3.77 Hz, C_3), 122.84 (C_8), 123.73 (C_6), 123.99 (q, J = 272 Hz, CF_3), 127.18 (C_7), 127.27 (C_9), 127.41 (C_4), 129.30 (q, J = 32 Hz, C_2), 129.65 (C_5), 144.05 (C_{11}), 145.48 (C_{12}), 174.10 (CO_2)。

MS (CI/NH_3) : m/z (%) = 494 (MH^+ , 100)。

氟奋乃静丁酯 (AN 180) 的合成: 氟奋乃静和丁酰氟如上所述反应。得到的产物为淡黄色油状物(产率 97%)且不经进一步纯化即使用。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 0.93 (t, J = 7.4 Hz, 3H, *Me*), 1.32 (sext, J = 7.4 Hz, 2H, CH_2Me), 1.92 (quint, J = 7.18 Hz, 2H, $\text{ArNCH}_2\text{CH}_2$), 2.27 (t, J = 7.4 Hz, 2H, CO_2CH_2), 2.45 (m, 10H, 5 个 NCH_2), 2.58 (t, J = 5.9 Hz, 2H, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{O}$), 3.93 (t, J = 7.2 Hz, 2H, ArNCH_2), 4.17 (t, J = 5.98 Hz, 2H, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{O}$), 6.67-7.13 (m, 7H, Ar) ppm。

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3): δ = 13.42 (CH_3CH_2), 18.20 (MeCH_2), 23.85 ($\text{ArNCH}_2\text{CH}_2$), 35.92 (CH_2CO_2), 45.02 (ArNCH_2), 52.97 (2 个 NCH_2), 53.14 (2 个 NCH_2), 55.04 ($\text{ArNCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$), 56.43 ($\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{O}$), 61.39 ($\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{O}$), 111.62 (q, J = 3 Hz, C_1), 115.68 (C_{10}), 118.68 (q, J = 3.77 Hz, C_3), 122.80 (C_8), 123.70 (C_6), 123.98 (q, J = 272 Hz, CF_3), 127.15 (C_7), 127.24 (C_9), 127.38 (C_4), 129.27 (q, J = 32 Hz, C_2), 129.62 (C_5), 144.03 (C_{11}), 145.46 (C_{12}), 173.23 (CO_2) ppm。

MS (CI/CH_4): m/z (%) = 507.18 (M^+ , 75.3), 508.18 (MH^+ , 57.57),

419.13 (M-C₄H₈O₂, 82).

氟奋乃静戊酯 (AN 181) 的合成: 氟奋乃静和戊酰氯 (戊酸的酰基氯化物) 如上所述反应。得到的粗制残余物用硅胶色谱法纯化, 使用 7:4 乙酸乙酯:己烷混合物作为洗脱液。得到的产物为淡黄色油状物 (产率 75%)。

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0.86 (t, *J* = 7.23 Hz, 3H, Me), 1.29 (sext, *J* = 6.97 Hz, 2H, CH₂Me), 1.56 (quint, *J* = 7.09 Hz, 2H, CH₂CH₂CO₂), 1.87 (quint, *J* = 6.79 Hz, 2H, ArNCH₂CH₂), 2.26 (t, *J* = 7.64 Hz, 2H, CH₂CO₂), 2.37 (m, 10H, 5 个 NCH₂), 2.54 (t, *J* = 5.93 Hz, 2H, ArNCH₂), 4.14 (t, *J* = 5.95 Hz, 2H, NCH₂CH₂O), 6.53-7.14 (m, 7H, Ar)。

¹³C-NMR (CDCl₃): δ = 13.51 (Me), 22.02 (CH₂Me), 23.89 (CH₂CH₂Me), 26.82 (ArNCH₂CH₂), 33.80 (CH₂CO₂), 45.07 (ArNCH₂), 53.00 (2 个 NCH₂), 53.16 (2 个 NCH₂), 55.09 (ArNCH₂CH₂CH₂), 56.46 (NCH₂CH₂O), 61.42 (NCH₂CH₂O), 111.68 (q, *J* = 3.77 Hz, C₁), 115.73 (C₁₀), 118.74 (q, *J* = 3.77 Hz, C₃), 122.85 (C₈), 123.77 (C₆), 124.02 (q, *J* = 272 Hz, CF₃), 127.20 (C₇), 127.29 (C₉), 127.42 (C₄), 129.34 (q, *J* = 32 Hz, C₂), 129.69 (C₅), 144.08 (C₁₁), 145.51 (C₁₂), 173.45 (CO₂)。

MS (CI/NH₃): *m/z* (%) = 522 (MH⁺, 100)。

由奋乃静或氟奋乃静和氨基有机酸制备的化学共轭体的合成——一般方法: 将 N-被保护的氨基酸 (1 当量) 和羰基二咪唑 (CDI) (1.1 当量) 在 5-10 ml DMF 中的混合物在氮气下搅拌 1 小时。此后, 加入奋乃静或氟奋乃静 (1 当量), 且混合物在氮气下于 90°C 搅拌 24 小时。将得到的淤浆蒸发并在乙酸乙酯和水中分配。用乙酸乙酯提取水相两次, 并且合并的有机层用 NaHCO₃ 洗三次, 用盐水洗两次, 用 MgSO₄ 干燥, 过滤并蒸发。得到的 N-被保护的产物为淡黄色油状物。

N-被保护的基团按照下述方法从产物中除去: 将 4N HCl 乙酸乙酯溶液逐滴加至 N-被保护产物乙酸乙酯溶液中。混合物于室温下搅拌 2 小时。此后, 将溶剂蒸发, 残余物在高真空下进一步干燥。从甲醇/醚的混合物中重结晶、过滤并干燥, 获到三盐酸盐产物。

奋乃静 N-叔丁氧基羰基-4-氨基丁酯的合成: 奋乃静和 N-叔丁氧基羰基-GABA (N-被叔丁氧基羰基保护的 4-氨基丁酸) 如上所述反应。粗品产物用硅胶色谱法纯化, 使用 20:1 乙酸乙酯:乙醇混合物作为洗脱液。得到的产物为淡黄色油状物 (产率 63%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 1.43 (s, 9H, *t*-Bu), 1.82 (quint, J = 7.18 Hz, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHBoc}$), 1.90 (quint, J = 7.18 Hz, 2H, $\text{ArNCH}_2\text{CH}_2$), 2.35 (t, J = 8.97 Hz, 2H, CO_2CH_2), 2.42 (m, 10H, 5 个 NCH_2), 2.60 (t, J = 5.98 Hz, 2H, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{O}$), 3.16 (q, J = 6.85 Hz, 2H, CH_2NHBoc), 3.84 (t, J = 7.2 Hz, 2H, ArNCH_2), 4.18 (t, J = 5.98 Hz, 2H, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{O}$), 5.10 (bs, 1H, NH), 6.83 (m, 7H, Ar) ppm。

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3): δ = 23.92 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHBoc}$), 24.98 ($\text{ArNCH}_2\text{CH}_2$), 28.21 (*t*-Bu), 39.50 (CH_2CO_2), 45.05 (ArNCH_2), 52.89 (2 个 NCH_2), 53.03 (2 个 NCH_2), 55.15 ($\text{ArNCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$), 56.34 ($\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{O}$), 60.13 (CH_2NHBoc), 61.29 ($\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{O}$), 78.80 (CMe_3), 115.60 (C_1 , C_{10}), 121.96 (C_3), 122.65 (C_8), 123.22 (C_5), 124.45 (C_6), 127.21 (C_7 , C_4), 127.62 (C_9), 132.93 (C_2), 144.23 (C_{12}), 146.23 (C_{11}), 155.79 (NCO_2), 172.92 (CO_2) ppm。

氟奋乃静 N-叔丁氧基羰基-4-氨基丁酯的合成: 氟奋乃静和 N-叔丁氧基羰基-GABA (N-被叔丁氧基羰基保护的 4-氨基丁酸) 如上所述反应。粗品产物用硅胶色谱法纯化, 使用 20:1 乙酸乙酯:乙醇混合物作为洗脱液。得到的产物为淡黄色油状物 (产率 75%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 1.49 (s, 9H, *t*-Bu), 1.77 (quint, J = 6.38 Hz, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHBoc}$), 1.90 (quint, J = 6.96 Hz, 2H, $\text{ArNCH}_2\text{CH}_2$), 2.35 (t, J = 6.38 Hz, 2H, CO_2CH_2), 2.45 (m, 10H, 5 个 NCH_2), 2.58 (t, J = 5.8 Hz, 2H, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{O}$), 3.14 (q, J = 5.8 Hz, 2H, CH_2NHBoc), 3.94 (t, J = 6.38 Hz, 2H, ArNCH_2), 4.2 (t, J = 5.8 Hz, 2H, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{O}$), 4.92 (bs, 1H, NH), 6.8-7.2 (m, 7H, Ar) ppm。

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3): δ = 23.88 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHBoc}$), 25.07 ($\text{ArNCH}_2\text{CH}_2$), 28.28 (*t*-Bu), 39.60 (CH_2CO_2), 45.13 (ArNCH_2), 52.94 (2 个 NCH_2), 53.04 (2 个 NCH_2), 55.13 ($\text{ArNCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$), 56.43

(NCH₂CH₂O), 60.22 (CH₂NHBoc), 61.36 (NCH₂CH₂O), 78.92 (CMe₃), 111.77 (q, $J=3$ Hz, C₁), 115.82 (C₁₀), 118.85 (q, $J=3.77$ Hz, C₃), 122.97 (C₈), 123.91 (C₆), 124.05 (q, $J=272$ Hz, CF₃), 127.30 (C₇), 127.39 (C₉), 127.52 (C₄), 129.42 (q, $J=32$ Hz, C₂), 129.82 (C₅), 144.12 (C₁₁), 145.58 (C₁₂), 155.82 (NCO₂), 173.01 (CO₂) ppm.

奋乃静 4-氨基丁酯三盐酸盐 (AN 168) 的合成: 如上所述制备的奋乃静 N-叔丁氧基羰基-4-氨基丁酯与 HCl 如上所述反应。得到三盐酸盐产物, 粘稠的半固体油状物 (定量的产率)。

¹H-NMR (CDCl₃): $\delta=1.93$ (quint, $J=7.14$ Hz, 2H, CH₂CH₂NH₂), 2.23 (m, 2H, ArNCH₂CH₂), 2.61 (t, $J=7.14$ Hz, 2H, CO₂CH₂), 3.01 (m, 2H, CH₂NH₂), 3.33 (m, 2H, ArNCH₂CH₂CH₂), 3.48-3.87 (m, 10H, 5 个 NCH₂), 4.10 (t, $J=6.4$ Hz, 2H, NCH₂CH₂O), 4.48 (m, 2H, ArNCH₂), 7-7.31 (m, 7H, Ar) ppm.

¹³C-NMR (CDCl₃): $\delta=22.34$ (CH₂CH₂NH₂), 22.93 (ArNCH₂CH₂), 31.11 (CH₂CO₂), 39.56 (CH₂NH₂), 44.76 (ArNCH₂), 49.42 (2 个 NCH₂), 49.61 (2 个 NCH₂), 55.29 (ArCH₂CH₂CH₂), 56.08 (NCH₂CH₂O), 58.64 (NCH₂CH₂O), 116.69 (C₁₀), 117.20 (C₁), 123.49 (C₃), 124.19 (C₈), 125.44 (C₅), 126.42 (C₆), 128.20 (C₇), 128.56 (C₉), 128.80 (C₄), 134.23 (C₂), 144.97 (C₁₂), 147.37 (C₁₁), 173.04 (CO₂) ppm.

MS (CI/CH₄): m/z (%) = 403.09 (MH⁺-C₄H₇NO, 100), 489.18 (MH⁺, 1.7)。

氟奋乃静 4-氨基丁酯三盐酸盐 (AN 187) 的合成: 氟奋乃静 N-叔丁氧基羰基-4-氨基丁酯与 HCl 如上所述反应。得到的产物为白色固体 (产率 75%)。

¹H-NMR (CDCl₃): $\delta=1.93$ (quint, $J=7.25$ Hz, 2H, CH₂CH₂NH₂), 2.29 (quint, $J=5.42$ Hz, 2H, ArNCH₂CH₂), 2.49 (t, $J=7.14$ Hz, 2H, CO₂CH₂), 2.99 (t, $J=7.54$ Hz, 2H, CH₂NH₂), 3.39 (t, $J=4.87$ Hz, 2H, ArNCH₂CH₂CH₂), 3.40 (t, $J=5.42$ Hz, 2H, NCH₂CH₂N), 3.4-4.0 (m, 8H, 4 个 NCH₂), 3.91 (m, 2H, NCH₂CH₂O), 4.18 (t, $J=6.12$ Hz, 2H, ArNCH₂), 7.02-7.33 (m, 7H, Ar) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 22.76$ ($\text{ArNCH}_2\text{CH}_2$), 23.36 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$), 31.49 (CH_2CO_2), 39.96 (CH_2NH_2), 45.21 (ArNCH_2), 49.57 (2 个 NCH_2), 50.02 (2 个 NCH_2), 55.72 ($\text{ArNCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$), 56.48 ($\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{O}$), 58.99 ($\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{O}$), 113.41 (q, $J = 3.77$ Hz, C_1), 117.80 (C_{10}), 120.70 (q, $J = 3.77$ Hz, C_3), 124.89 (C_8), 126.24 (C_6), 125.59 (q, $J = 272$ Hz, CF_3), 128.75 (C_7), 128.97 (C_9), 129.25 (C_4), 130.96 (q, $J = 32$ Hz, C_2), 132.51 (C_5), 145.12 (C_{11}), 147.25 (C_{12}), 173.48 (CO_2) ppm.

MS (CI/CH_4): m/z (%) = 523 (MH^+ , 0.5), 280 ($\text{M-C}_{14}\text{H}_9\text{NF}_3\text{S}$, 100).

由丙戊酸和有机酸或氨基有机酸制备的化学共轭体的合成——一般方法:

在 NaHCO_3 、 $\text{Bu}_4\text{N}^+\text{HSO}_4^-$ 、水和 CH_2Cl_2 存在下, 丙戊酸和氯硫酸氯甲酯 (1.2 当量) 于室温下发生反应。此后分离水相, 并用 CH_2Cl_2 洗。有机相用饱和的 NaHCO_3 水溶液、盐水洗, 干燥 (MgSO_4) 并蒸发以产生丙戊酸的氯甲酯, 残余油状物, 上述产物通过蒸馏纯化。然后, 同样地如上所述的一般方法, 丙戊酸氯甲酯与有机酸或 N-被保护的氨基有机酸发生反应以生成预期的产物。

2-丙基戊酸 (丙戊酸) 氯甲酯 (AN-215) 的合成: 将氯硫酸氯甲酯 (3.79 克, 23 mmol, 1.2 当量) 加至丙戊酸 (2.76 克, 19 mmol)、 NaHCO_3 (5.75 克, 68.4 mmol)、 $\text{Bu}_4\text{N}^+\text{HSO}_4^-$ (0.5 克)、水 (25 ml) 和 CH_2Cl_2 (25 ml) 的混合物中。混合物于室温下搅拌过夜。此后, 将水层分离并用 CH_2Cl_2 洗。有机层用饱和的 NaHCO_3 水溶液和盐水连续洗, 干燥 (MgSO_4) 并蒸发, 以生成残余油状物, 用蒸馏法 (b.p. $70^\circ\text{C}/4$ mmHg) 纯化, 生成 2.05 克 AN-215 (产率 56%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 0.92$ (t, $J = 7.3$ Hz, 6H, 2 个 CH_3), 1.26-1.66 (m, 8H, 2 个 CH_2CH_2), 2.36-2.48 (m, 1H, CH), 5.71 (s, 2H, OCH_2Cl)。

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 13.9$ (2 个 CH_3), 20.4 (MeCH_2CH_2), 34.3 (2 个 CH_2CH), 45.0 (CH), 68.5 (OCH_2Cl), 174.4 (CO_2)。

MS (EI): m/z (%) = 193 (MH^+ , 100), 150 ($\text{MH}^+ - \text{C}_3\text{H}_7$)。

2-丙基戊酸 (丙戊酸) *N*-叔丁氧基羰基-4-氨基丁酰氧基甲酯 (AN-217) 的合成: *N*-叔丁氧基羰基-GABA (*N*-被叔丁氧基羰基保护的 4-氨基丁酸) (1.78 克, 8.8 mmol) 和 2-丙基-戊酸氯甲酯 (1.8 克, 8.27 mmol) 在无水甲乙酮中的混合物在氮气下搅拌。逐滴加入 Et_3N (1 克, 9.5 mmol), 且反应混合物加热 60 小时。将得到的白色沉淀物过滤, 蒸发滤液。残余物溶于乙酸乙酯中, 用饱和的 NaHCO_3 水溶液和盐水连续洗, 干燥 (MgSO_4), 过滤, 蒸发并在高真空下进一步干燥, 生成的产物为油状物 (1.7 克, 产率 57%), 随后无需进一步纯化即可使用。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 0.80$ (t, $J = 7.1$ Hz, 6H, 2 个 CH_3), 1.19-1.72 (s+m, 17H, 2 个 $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Me} + t\text{-Bu}$), 1.82 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$), 2.36-2.43 (m, 3H, $\text{CH}_2\text{CO} + \text{CHCO}$), 3.16 (t, $J = 6.8$ Hz, 2H, NHCH_2), 4.74 (bs, 1H, NH), 5.75 (s, 2H, OCH_2O)。

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 18$. (2 个 CH_3), 23 (2 个 MeCH_2), 25 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$), 28.2 (Me_3C), 31.1 (COCH_2), 34.1 (2 个 CH_2CH), 39.6 (NHCH_2), 44.81 (CH), 79 (OCH_2O), 155.8 (NHCO_2), 171.7 (CH_2CO), 175 (CHCO_2)。

MS (ES^+): m/z (%) = 382 ($\text{M} + \text{Na}^+$, 65), 360 (MH^+ , 100), 304 ($\text{MH}^+ - \text{C}_4\text{H}_8$, 98)。

2-丙基戊酸 (丙戊酸) 4-氨基丁酰氧基甲酯盐酸盐 (AN-216) 的合成: 将 4N HCl 的在乙酸乙酯中的溶液加入 2-丙基戊酸 *N*-叔丁氧基羰基-4-氨基-丁酰氧基甲酯 (AN-217, 如上文所述制备) (1.7 克, 4.7 mmol) 在乙酸乙酯中的溶液中。得到的混合物于室温下搅拌 4 小时, 此后蒸发溶剂并将残余物在高真空下进一步干燥。残余物溶于醚中, 加入己烷导致预期产物 AN-216 (0.75 克, 62%) 沉淀, 产物是非晶形固体, 熔点为 35-37°C。

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD): $\delta = 0.9$ (t, $J = 7.1$ Hz, 6H, 2 个 CH_3), 1.2-1.64 (m, 8H, 2 个 $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Me}$), 1.95 (q, $J = 7.5$ Hz, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$), 2.4-2.5 (m, 1H, CHCO), 2.53 (t, $J = 7.2$ Hz, 2H, CH_2CO), 2.99 (t, $J = 7.2$ Hz, 2H, CH_2N), 5.77 (s, 2H, OCH_2O)。

^{13}C -NMR (CD_3OD): $\delta = 14.2$ (2 个 CH_3), 21.5 (2 个 MeCH_2), 23.5 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$), 31.3 (COCH_2), 35.5 (2 个 CH_2CH), 39.9 (NCH_2), 46.2 (CH), 80.6 (OCH_2O), 172.5 (CH_2CO), 176.4 (CHCO_2).

MS (CI/NH_3): m/z (%) = 260 (MH^+ , 100).

由抗抑郁药（例如氟西汀或去甲替林）和有机酸或氨基有机酸制备的化学共轭体的合成——一般方法：

在二氯甲烷 (CH_2Cl_2) 中的三乙胺和 1-(3-二甲氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺盐酸盐 (EDC) 存在下，有游离氨基的抗抑郁药与有机酸或 N-被保护的氨基有机酸 (1.2-1.3 mol 当量) 发生反应。然后蒸发溶液，残余物溶于 CH_2Cl_2 中，用 HCl 1N、饱和的 NaHCO_3 和盐水洗，并将有机相干燥 (MgSO_4) 蒸发以得到产物，如果需要可任选柱色谱法纯化。如果使用 N-被保护的有机酸，在 EtOAc 溶液中的 HCl 存在下，定量进行脱保护。

叔丁基 3-(N-(3-(4-(三氟甲基)苯氧基)-3-苯基丙基)-N-甲基氨基甲酰基)丙基氨基甲酸酯 (AN-229) 的合成：

将 4-叔丁氧基羰基氨基-丁酸 (N-Boc-GABA) (1.2 mmol) 加入氟西汀 (0.9 mmol)、三乙胺 (1 mmol) 和 1-(3-二甲氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺盐酸盐 (EDC) (1.2 mmol) 的无水混合物在 CH_2Cl_2 (5 ml) 中。得到的混合物搅拌 24 小时，此后蒸发溶剂。剩余物溶于 CH_2Cl_2 中，得到的溶液用 HCl 1N、饱和的 NaHCO_3 和盐水提取，且有机相用 MgSO_4 干燥。然后过滤溶液，蒸发溶剂且剩余物通过硅胶中的快速色谱法纯化，使用 EtOAc :己烷 (4:1) 混合物作为洗脱液，以得到两种形式的旋转异构体产物（一个少部分和一个大部分 minor、major），无色油状物，产率 34%。

^1H -NMR (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 1.35$ (s, 9H, t-Bu), 1.71 (quint, $J = 6.88$ Hz, 2H), 2.07 - 2.18 (m, 2H), 2.86 (s, 3H, NMe minor), 2.89 (s, 3H, NMe, major), 2.98 (t, $J = 6.77$ Hz, 2H, CH_2N , minor), 3.07 (t, $J = 6.52$ Hz, 2H, CH_2N , major), 3.45 - 3.57 (m, 2H, CH_2NH), 5.08 (dd, $J = 8.12$, 4.03 Hz, 1H, OCH, minor), 5.14 (dd, $J = 4.34$, 1 Hz, 1H, OCH, major), 5.82 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H, 2 个 CH), 7.2 -

7.38 (m, 7H, C₆H₅, 2 个 CH) ppm.

¹³C-NMR (200 MHz, CDCl₃): δ= 25.2, 28.3, 30.7, 33.4, 2 个 35.7, 36.3, 40.37, 45.3, 46.2, 77.3, 78.3, 115.7, 121.6, 125.7, 126.7, 127.9, 128.7, 139.9, 140.6, 156.1, 159.9, 160.4, 172.5 ppm.

MS (EI): m/z = 5517 (MNa⁺, 40), 495 (MH⁺, 56), 395 (MH⁺-C₅H₇O₂, 100).

N-(3-(4-(三氟甲基)苯氧基)-3-苯基丙基)-4-氨基-*N*-甲基丁酰胺盐酸盐 (AN-227) 的合成:

将 AN-229 (0.5 mmol) 加入 HCl 在 EtOAc (35 ml) 中的溶液中, 得到的混合物搅拌 3 小时。此后, 蒸发溶剂, 得到定量产率的产物 AN-227。

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ= 1.9 (quint, *J*= 7.25 Hz, 2H), 2.52 (t, *J*= 6.9 Hz, 2H), 2.87 (m, t *J*= 7.38 Hz, 2H, minor), 2.93 (s, 3H, NMe minor), 2.97 (t, *J*= 7.13 Hz, 3H, NMe, major), 3.03 (s, 3H, major), 3.59-3.67 (m, 2H), 5.37 (dd, *J*= 8.6, 4.18 Hz, 1H, major), 5.42 (dd, *J*= 8.57, 4.12 Hz, 1H, minor), 6.99-7.05 (m, 2H), 7.24-7.49 (m, 7H) ppm.

¹³C-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ=23.7 (major), 23.9 (minor), 30.9 (minor), 31.5 (major), 33.8 (minor), 36.1 (major), 37.1 (major), 37.9 (minor), 40.42, 46.3 (major), 47.5 (minor), 78.5 (minor), 79.4 (major), 117.2, 124.1, 127.3, 127.8, 129.0 (major), 129.2 (minor), 129.7, 129.9 ppm.

叔丁基 3-(10,11-二氢-5H-联苯并[*a,d*]环庚烷-5-亚基-*N*-甲基-1-丙胺-3-(甲基氨基甲酰基)丙基氨基甲酸酯 (AN-230) 的合成:

将 4-叔丁氧基羰基氨基-丁酸 (N-Boc-GABA) (1.3 mmol) 加入去甲替林 (1 mmol)、三乙胺 (1.2 mmol)、1-(3-二甲基氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺盐酸盐 (EDC) (1.3 mmol) 的无水混合物在 CH₂Cl₂ (15 ml) 中。得到的混合物于室温下搅拌 48 小时, 此后蒸发溶剂。残余物溶于 CH₂Cl₂ 中, 得到的溶液用 HCl 1N、饱和的 NaHCO₃ 和盐水提取。有机相用 MgSO₄ 干燥, 将溶液过滤, 蒸发并分离产物, 固体,

产率 34%。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ = 1.34 (s, 9H, t-Bu), 1.61 (quint, J = 6.95 Hz, 2H), 1.69 (quint, J = 6.91 Hz, 2H), 2.2-2.26 (m, 4H), 2.69 (s, 3H), 2.71 (s, 3H), 2.96 (t, J = 6.62 Hz, 2H), 3.03 (t, J = 6.63 Hz, 2H), 3.03-3.2 (m, 6H), 5.71 (t, J = 7.88 Hz, 1H), 5.74 (t, J = 7.52 Hz, 1H), 6.92-7.17 (m, 8H) ppm。

$^{13}\text{C-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ = 25.2, 28.3, 30.7, 33.4, 2 个 35.7, 36.3, 40.37, 45.3, 46.2, 77.3, 78.3, 115.7, 121.6, 125.7, 126.7, 127.9, 128.7, 139.9, 140.6, 156.1, 159.9, 160.4, 172.5 ppm。

MS (EI): m/z = 5517 (MNa^+ , 40), 495 (MH^+ , 56), 395 ($\text{MH}^+ - \text{C}_5\text{H}_7\text{O}_2$, 100)。

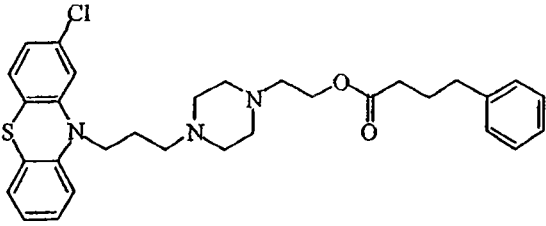
10,11-二氢-5-(3-甲基氨基亚丙基)-5H-联苯并[*a,d*][1,4]环庚烯 4-氨基-*N*-丁酰胺盐酸盐 (AN-228) 的合成:

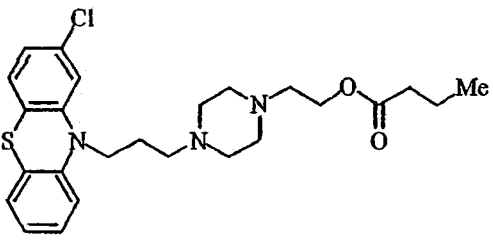
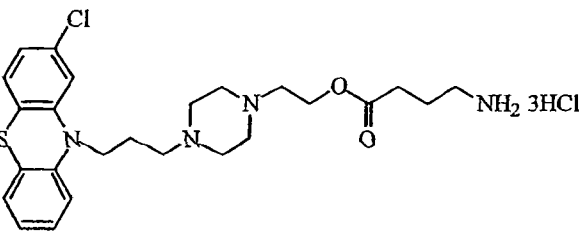
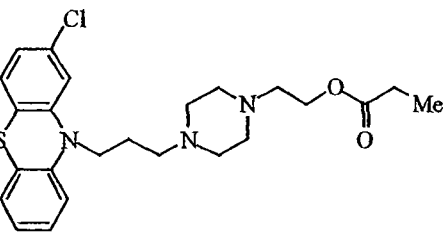
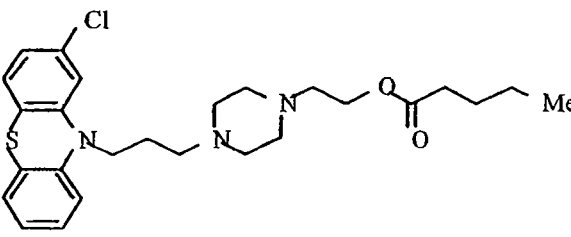
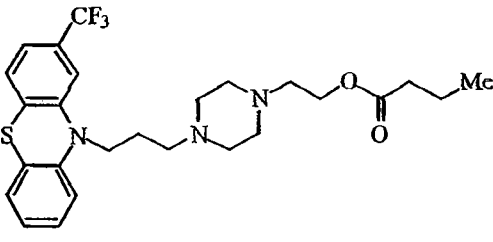
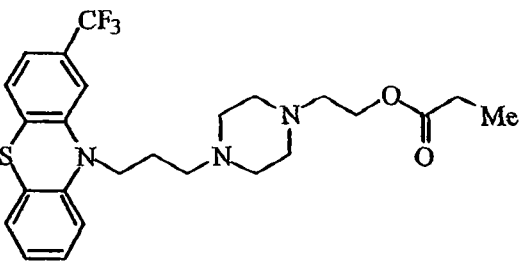
将 AN-230 (0.5 mmol) 加入 HCl 在 EtOAc (35 ml) 中的溶液中, 得到的混合物搅拌 3 小时。此后, 蒸发溶剂, 得到定量产率的两种旋转异构体形式的产物。

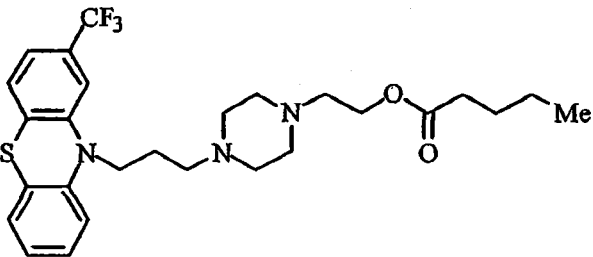
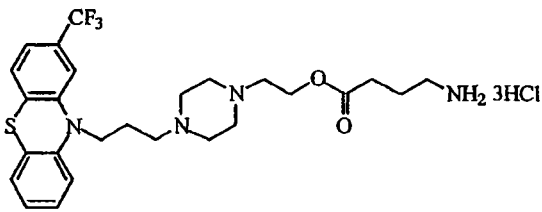
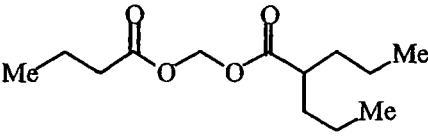
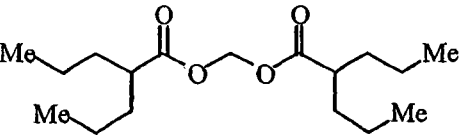
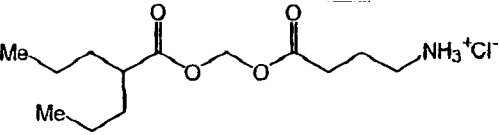
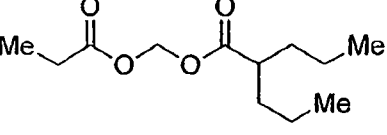
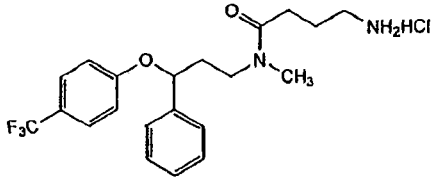
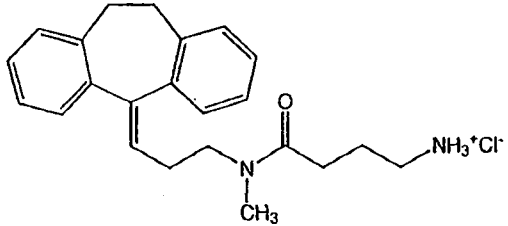
$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CDCl_3): δ = 1.67 (t, J = 6.9 Hz, 1H), 1.8 (t, J = 7.07 Hz, 1H), 2.1-2.35 (m, 2H), 2.4 (q, J = 6.7 Hz, 2H), 2.6-2.9 (m, 5H), 3.3-3.4 (m, 2H), 5.76 (dt, J = 7.86, 7.76 Hz, 1H), 6.7-7.3 (m, 8H) ppm。

下表 1 列出了通过上文所述的方法合成的化学共轭体。

表 1

AN-130	奋乃静 4-苯基丁酯 $\text{C}_{31}\text{H}_{36}\text{ClN}_3\text{O}_2\text{S}$ 550.16	
--------	--	--

AN-167	奋乃静丁酯 $C_{25}H_{32}ClN_3O_2S$ 474.06	
AN-168	奋乃静 4-氨基丁酯 三盐酸盐 $C_{25}H_{33}ClN_4O_2S \cdot 3HCl$ Cl 598.46	
AN-177	奋乃静丙酯 $C_{24}H_{30}ClN_3O_2S$ 460.03	
AN-178	奋乃静戊酯 $C_{26}H_{34}ClN_3O_2S$ 488.09	
AN-180	氟奋乃静丁酯 $C_{26}H_{32}F_3N_3O_2S$ 507.61	
AN-179 (NSK-I-52)	氟奋乃静丙酯 $C_{25}H_{30}F_3N_3O_2S$ 493.59	

AN-181 (NSK-I-42)	氟奋乃静戊酯 $C_{27}H_{34}F_3N_3O_2S$ 521.64	
AN-187	氟奋乃静 4-氨基丁酯三盐酸盐 $C_{26}H_{33}$ $F_3N_4O_2S \cdot 3HCl$ 632.01	
AN-138	2-丙基-戊酸 丁酰氧基甲酯	
AN-148	2-丙基-戊酸 2-丙基戊酰氧基甲酯	
AN-216	2-丙基-戊酸 4-氨基-丁酰氧基甲酯	
AN-223	2-丙基戊酸(丙酰氧基)甲酯	
AN-227	N-(3-(4-(三氟甲基)苯氧基)-3-苯基丙基)-4-氨基-N-甲基丁酰胺盐酸盐	
AN-228	10,11-二氢-5-(3-甲基氨基亚内基)-5H-联苯并[a,d][1,4]环庚烯 4-氨基-N-丁酰胺盐酸盐	

(表 1, cont.)

活性测定

材料和实验方法

细胞系：在本研究中使用如下细胞系：人前列腺癌（PC-3）、人结肠癌（HT-29）、鼠黑色素瘤（B-16）和其耐药的亚克隆（B-16 MDR）、小鼠成纤维细胞（3T3）、髓细胞性白血病（HL 60）和其耐药的亚克隆（HL 60MX2）、子宫内膜细胞系（MES SA）和其耐药的亚克隆（MES DX5）、jurkat T 淋巴瘤、单核细胞白血病（U-937）和神经胶质瘤细胞系 U87 MG 和 U251 MG。

大鼠成纤维细胞的初级培养物使用已知的方法从新生大鼠获得[7]。

神经元细胞和神经胶质细胞从妊娠（14-15 天）ICR 小鼠的胚胎脑部制备。将脑切细，并在 Leibowitch L-15 介质（Beth Aemek）、75 μ g/ml 庆大霉素和 0.2mM 谷氨酰胺的混合物中将其均质化。细胞，300-500K/孔，接种于用聚-D-赖氨酸处理的 96 孔微板中。通过将 5-氟尿嘧啶脱氧核苷（FUDR）和尿核甙加入半数板中后 48 小时来获得选择性的神经元培养物。未处理的培养物包括神经元核神经胶质细胞的混合物。细胞在添加了 10% FCS（胎牛血清）和 2 mM 谷氨酰胺的 RPMI 或 DMEM 中生长，并在增湿的 5% CO₂ 保温箱中于 37°C 孵化。

大鼠肌细胞培养物由 1-2 天龄 Wistar 新生大鼠（Harlan）制备。为获得约 25-30 百万个细胞使用了 30 只新生大鼠。为此，将心脏切开并用 RDBTM（从无花果树提取物中分离的蛋白酶）于室温下对其进行酶的组织分离。此方案重复 5 次，直至细胞被完全分散。为减少非肌细胞，分散的细胞在组织培养瓶中，3 $\times$ 10⁶/ml 在 DMEM 介质中预培养 45 分钟，然后转移至明胶包衣的微量滴定板中 24 小时。此后，将细胞毒素剂加入培养物中，以便在培养物中消除分裂细胞仅留下未分裂的肌细胞。将细胞孵化 4 天并在此后进行显微镜下检查。

神经胶质瘤细胞系 U87 MG、U251 MG 在增湿的保温箱中于 37°C 及在添加了 10% 胎牛血清（Beth Aemek）和青霉素（100 单位/ml）-链霉素（100 μ g/ml）的 8% CO₂ Dupleco 氏改进的 Eagle 培养基（DMEM）中生长。

癌症和正常细胞的增殖：通过中性红测定法[8]或通过荧光测定法

定量 DNA 内容物[9]来测定增殖。在中性红测定法中, 中性红被溶酶体吸收, 因此引起红细胞的着色。定量分析通过比色测定法(在 550nm ELISA 仪)进行。在荧光测定中, 使用 alamar 蓝作为氧化还原指示剂。alamar 蓝荧光在激发波长 544nm 和发射波长 590nm 处检测 (FLUOstar BMG Lab Technologies, Offenburg, Germany)。

编程性细胞死亡和 DNA 断裂: 细胞核断裂通过碘化丙啶染色细胞的流式细胞检测分析来研究。该分析使用配有节激发波长 480nm 的氩离子激光器和双联体辨别模式 (DDM) 的 FACScan (Becton Dickinson, Mountain View, CA)来进行。使用 Lysis II(Becton Dickinson)软件获取数据。细胞凋亡的核变化根据 Nicolletti 等的标准来评估[13]。

化学致敏作用: 奋乃静和其化学共轭体 AN 168 的化学致敏作用在体外测定。各种浓度的奋乃静或 AN 168 与化疗药物一起一并给予 C6 大鼠神经胶质细胞或 Jurkat T 淋巴瘤细胞。使用化疗药物、奋乃静、AN 168、化疗药物和奋乃静联用或化疗药物和 AN 168 联用治疗后的细胞成活力和/或 DNA 断裂如上所述测定。

动物: 年轻成年雄性大鼠 (150-230 克) 购自 Harlan (Israel)。实验之前将动物分为 2-5 只/笼, 并在控制条件下在动物室中生活一周。在双盲法下采用首次接受实验的动物进行实验。在各实验中, 检测各种治疗组 (每组的 5-10 只动物)。

年轻成年雄性和雌性小鼠购自 Harlan, 以色列。实验前动物在控制条件下生活 4-7 天。实验在双盲法下进行。在各实验中, 检测各种治疗组 (每组的 10 只动物)。

大鼠僵住症: 由典型安定药引起的锥体外系的不良反应的表现通过大鼠使用安定药处理后的刻板型的木僵行为表现来评估。僵住症通过两种方法测定: (i) 通过测定动物从紧握笼壁不放至移动其后足并达到一个平面的时间来测定 (“壁”试验法); 和(ii) 大鼠和其靠于水平杆 (高 5.5cm) 上的前肢位于一个水平面上, 类似于弹奏钢琴的位置 (“钢琴”试验法)。追踪观察的最长时间为 2 分钟, 且对于每只动物每小时个别进行测量。这些实验提供了中枢多巴胺 (DA) 组织活性的评估并是由抗精神药物引起的锥体外系症状的可接受的标准[10]。对于奋乃静、氟奋乃静和化合物 AN 167、AN 168、AN 177、AN 178、AN 180 和 AN 187 (见上文的表 1) 测定总的引起的僵住症和其时间

过程，与不同的化合物组合和不同的条件相比较。通常，溶于 1% 乳酸中的 5 mg/kg 母体化合物奋乃静和 7.5 mg/kg 氟奋乃静和其等摩尔剂量的相关的本发明的化学共轭体，给动物腹膜内注射。在不同的测定方法中，AN 168 和奋乃静，溶于 1% 乳酸中，口服给予动物。

小鼠僵住症：在小鼠中使用安定药处理后的刻板型的木僵行为的表现两个不同的实验方案中测定。

第一个方案中，成年雄性被分组且每组用奋乃静（1.5 mg/kg，9 只小鼠）、奋乃静和等摩尔剂量的 GABA 的混合物（7 只小鼠）、等摩尔剂量的 AN-168（8 只小鼠）处理或不处理（对照组，6 只）。僵住症使用两个笼子和其间的一根棒组成的一个装置来测定。小鼠吊挂在棒的中间，监测治疗后 1 小时、2 小时和 3 小时在 2 分钟内达到目标的动物百分数。

第二个方案中，年轻雌性被分组且每组用 2.5 mg/kg 奋乃静（6 只小鼠）、奋乃静和等摩尔剂量的 GABA 的混合物（6 只小鼠）、等摩尔剂量的 AN-168（7 只小鼠）处理或不处理（对照组，7 只小鼠）。僵住症使用上文所述的装置测定。小鼠吊挂在棒的中间并测定动物达到目标花费的时间。

催乳素分泌：典型的安定药诱发高乳素血症，这通常与溢乳和受损的性腺及性功能有关[11]。因此，循环血浆催乳素水平的测定被用作腹膜内或口服给予已知的安定药和本发明的化学共轭体后的促精神活性的敏感的生化标志。因此，在乙醚麻醉下，从穿刺大鼠眼眶采血，并用 Millennia，大鼠催乳素酶免疫测定试剂盒（DPC，USA）进行测定。

行为标准：观察用本发明的化学共轭体治疗的动物的镇静作用，并用下述的方法评分（表 2）。在各种治疗组中使用 0-3 分评估动物镇静作用的程度和活动度，而 0 分代表活跃且活动的动物，1 分代表平静且活动的动物，2 分代表平静且不可活动的动物以及 3 分代表完全共济失调且无警戒的动物。被处理的动物的行为提供了评估待测已知安定药和化学共轭体的抑制精神的作用，以及由此引起的锥体外系症状症状的严重性。

毒性：在体外通过待测化合物（已知的安定药或本发明的化学共轭体）对来自新生小鼠脑部的神经元初级培养物和全脑神经元和神经

胶质细胞的作用来测定毒性。在体外，奋乃静和其化学共轭体 AN 168 也用大鼠肌细胞测定。在体内，对于一次性腹膜内给予单剂量药物后在 2 个月龄 ICR 小鼠中通过测定 LD₅₀ 评估急性毒性。

*在大鼠中 D-苯丙胺-诱发的过兴奋：*本发明的化学共轭体的效应使用 D-苯丙胺-诱发的过兴奋和活力模型来研究，该模型被认为是最确定的动物精神分裂症模型之一[14]。

首次接受实验的 Wistar 雄性大鼠放在单独的盒子中。在各实验中用 4 只大鼠来研究。在腹膜内给予苯丙胺 (2.5 mg/kg) 之前 30 分钟或口服给予苯丙胺 (2.5 mg/kg) 之前 90 分钟，腹膜内 (ip) 给予大鼠奋乃静或等摩尔剂量的其化学共轭体 AN-168。使用两个参数评估动物的自发活动：在桶壁上动物的攀援尝试（作为大运动）和动物的头部运动（作为小运动）。2 小时中每 15 分钟记录评估。每一只动物 120 秒内在各时间点测定。

*在神经胶质瘤细胞中的抗增殖活性：*根据本发明的丙戊酸的各种共轭体 (AN-138、AN-148、AN-216 和 AN-223) 的抗增殖活性使用稍微变更的 Hoechst 测定法通过测定细胞生长来研究，如下：密度为 1.5×10^4 细胞/ml 的细胞接种于组织培养物 96-孔板中 24 小时，然后暴露于不同浓度的待测化合物和共轭体中 72 小时。然后，处理的细胞用 PBS 冲洗并用乙醇 (70%) 固定 30 分钟。然后，弃去乙醇，并加入 20 ml 溶于 PBS 中的 10 mg/ml 荧光探针联苯酰亚胺 (Hoechst reagent, B2261 Sigma, USA)。用 FluoStar 荧光计在 390-460 nm 处测定荧光。每一个实验操作至少 3 遍且每一个剂量一式四份进行测定。化合物滴定后的 IC₅₀ 值通过存活百分率的线性回归测定。

实验结果

*奋乃静和包含相同成分的化学共轭体诱发的僵住症和促精神活性：*5 mg/kg 奋乃静和等摩尔浓度的其化学共轭体 AN 130、AN 167 和 AN 168 (见上文的表 1) 诱发的僵住症和促精神活性通过对年轻成年 Wistar 雄性大鼠 (重 150-200 克)，每笼分 5 只，腹膜内注射溶于 1% 乳酸中的化合物来测定，并用上文所述的“壁”测定法测定。对照动物组仅用赋形剂 (乳酸) 处理。对僵住症和催乳素分泌的治疗作用

在 2 小时期间跟踪，其结果在图 1a 和 1b 中表示。

图 1a 显示了得自诱发的僵住症的数据，在治疗后 0、60 和 120 分钟重复进行的 3 个测定的总和的数据。各柱描述了 5 只动物的平均值。对于奋乃静总时间是标准化的（例如 100%）。获得的数据表明僵住症是由奋乃静和 AN 130 的治疗诱发的，而 AN 130 和 AN 138 根本不诱发僵住症。

图 1b 表明在治疗后 0、60 和 120 分钟测定的催乳素的血浆水平，并代表在每一个参考时间的三个测定值的总和。催乳素血浆水平可用作化合物的促精神活性的生化指标。得到的数据表明当用奋乃静、AN 130、AN 167 或 AN 168 治疗时，动物中的催乳素血浆水平相似，在 60 分钟时达峰且在此后降低。在各时间点，在用化学共轭体 AN 130、AN 167 和 AN 168 治疗的动物中，催乳素血浆水平与奋乃静治疗的相似，这表明化学共轭体的促精神活性与母体药物相似。在对照动物中，仅用赋形剂（1% 乳酸）处理，催乳素的水平未改变。

SAR（构效关系）研究：SAR 研究用奋乃静和包括相同成分的化学共轭体来进行。诱发的僵住症如上文所述测定，并通过“壁”实验测定。结果列于图 2 中。奋乃静和 GABA、AN 168 的共轭体被证明是最有效的，引起诱发的僵住症几乎最大程度的降低，然后为包含共轭的 AN 178 的戊酸酯，包含共轭的 AN 177 的丙酸酯，包含共轭的 AN 167 的丁酸酯。该实验表明与用奋乃静本身治疗诱发的僵住症相比，用化学共轭体治疗后明显减少诱发的僵住症。

由奋乃静、氟奋乃静和包含同样成分的化学共轭体诱发的僵住症和动物行为：奋乃静、氟奋乃静及其包含丁酸-和 GABA-的化学共轭体（AN 167、AN 168、AN 180 和 AN 187，见表 1）被测定在给予其后诱发的总的僵住症、诱发的僵住症的时间和动物行为。腹膜内注射 5 mg/Kg 奋乃静、等摩尔浓度的 AN 167 和 AN 168、7.5 mg/Kg 氟奋乃静和等摩尔浓度的 AN 180 和 AN 187 进行测定。僵住症通过“壁”测试法测定。

图 3a 表明了由待测化合物诱发的总的僵住症。获得的数据是在给药后 0、30、60、90、120、180、240 和 420 分钟测定的总和，总的时间对奋乃静和氟奋乃静（=100%）标准化。包含化学共轭的丁酸，AN 167 和 AN 180，明显降低僵住症。包含奋乃静的 GABA 共轭体，

AN 168, 消除了僵住症, 而氟奋乃静的 GABA 共轭体, AN 187, 极大地减少了僵住症。

图 3b 表明用奋乃静、其 GABA 共轭体 AN 168、氟奋乃静和其 GABA 共轭体 AN 187 治疗后 0、60 和 120 分钟测定的催乳素血浆水平。得到的数据显示当用奋乃静、氟奋乃静或其 GABA 化学共轭体处理时在动物体内催乳素血浆水平相似, 在 60 分钟达到高峰并在此后降低。在用 AN 168 和 AN 187 治疗的动物中, 在每一个时间点, 催乳素血浆水平分别与奋乃静和氟奋乃静相似。

图 4a 证明了由奋乃静和包含相同成分的化学共轭体诱发的僵住症在 7 个小时中的时间过程。由奋乃静诱发的僵住症在 2 个小时后达峰且此后降低。含有丁酸的共轭体 AN 167 与奋乃静相比诱发减少的僵住症, 而用包含 GABA 的共轭体 AN 168 治疗的动物在研究的整个 7 小时中没有僵住症。

图 4b 证明了由氟奋乃静和包含相同成分的化学共轭体诱发的僵住症在 7 个小时中的时间过程。用氟奋乃静治疗的动物在测定的 7 个小时期间显示了僵住症, 而那些用 AN 180 和 AN 187 治疗的动物显示较低的僵住症。由 AN 180 诱发的僵住症在测定时间期间波动而由 AN 187 诱发的僵住症在 7 个小时的期间结束时消除。在本研究中没有一只动物在 24 小时后出现僵住症。

给予待测的化合物对动物行为的影响使用 0-3 分, 通过评估给予上文所述的治疗后动物镇静作用和活动的程度来测定。0 分代表活跃且活动的动物, 1 分代表平静且活动的动物, 2 分代表平静且不可活动的动物以及 3 分代表完全共济失调且无警戒的动物。得分概括于下表 2 中, 并证明了与那些已知的药物相比, 对于动物行为, 化学共轭体的降低作用。

表 2

	30min	60min	90min	120min	180min	240min
奋乃静	1	2	2	3	2	2
AN-167	0	1	1	2	2	2
AN-168	0	0	1	1	1	1
氟奋乃静	1	2	3	3	2	2
AN-180	1	2	3	2	1	1
AN-187	1	2	2	2	1	1

在大鼠中由 AN 168 及奋乃静和 GABA 的混合物诱发的僵住症：AN 168，奋乃静的 GABA 共轭体在大鼠中对诱发的僵住症的影响与由其母体化合物-非共轭体的奋乃静和 GABA 诱发的僵住症相比较。腹膜内注射共轭体或所述的混合物后 60、90 和 120 分钟测定僵住症并用“壁”实验法测定。

图 5a 显示从各种治疗诱发的总的僵住症所获得的数据。在用 AN 168 治疗的组中，动物出现非常低的僵住症而在用奋乃静和 GABA 混合物治疗的组中僵住症高。

图 5b 显示在两种治疗后僵住症的时间过程，且证明了在用 AN 168 治疗的动物中减少的僵住症，此在 120 分钟后消除。

在大鼠中由 AN 167 和 AN 168 诱发的僵住症：在四个独立的实验中，测定了由 AN 167 和 AN 168 诱发的总的僵住症，并在相同的实验条件下与奋乃静诱发的僵住症相比较。

等摩尔剂量的 AN 167 和 AN 168 后总的僵住症的平均值，以由奋乃静诱发的僵住症的百分数，显示在图 6 中。尽管与奋乃静相比，AN 167 诱发较低的僵住症，但是 AN 168 将诱发的僵住症减少至几乎为零值。

在小鼠中由奋乃静、奋乃静和 GABA 混合物及由 AN 168 诱发的僵住症：在小鼠中 AN 168，奋乃静的 GABA 共轭体对诱发的僵住症

的影响与由奋乃静单独和由母体药物混合物-非共轭的奋乃静和 GABA 诱发的僵住症相比较。腹膜内注射治疗后 60、90 和 120 分钟测定僵住症，且如上文所述测定。

图 7a 显示，就在 2 分钟内达到目标的动物而言，得自各种治疗诱发的僵住症的数据。用 AN 168 治疗的组中动物出现基本上较低的无力而在单独用奋乃静和用奋乃静和 GABA 混合物治疗的组中动物出现较高的僵住症。

图 7b 显示，就动物达到目标花费的时间而言，得自在以上治疗后 2 和 3 小时由各种治疗诱发的僵住症数据。在用 AN 168 治疗的组中较单独使用奋乃静和使用奋乃静和 GABA 混合物治疗的动物快得多。

*口服给予奋乃静和其 GABA 的共轭体 AN 168 诱发的僵住症、诱发的动物行为和促精神活性：*当腹膜内给予时，作为 AN 168，奋乃静和 GABA 的化学共轭体目前被证明是最有效的化学共轭体，与奋乃静相比，进行的另外的对照实验为了测定该化学共轭体的口服效应。为此，如上文所述测定口服给予大鼠 AN 168 或单独给予奋乃静后诱发的僵住症、催乳素血浆水平和动物行为。动物每笼分 5 只，通过口服给予溶于 1% 乳酸的奋乃静或 AN-168。对照组动物仅接受赋形剂（乳酸）。

口服给予各种浓度的 AN 168 和奋乃静诱发的僵住症通过上文所述的“壁”实验法和“钢琴”实验法测定。测定口服给予 2.5、5、10 和 20 mg/kg 奋乃静和分别的等摩尔剂量的 3.5、7、14 和 28 mg/kg AN-168 后 4-24 小时测定僵住症的时间过程。总的僵住症代表在追踪观察 4-24 小时期间每一治疗组平均僵住症的总和。

图 8a 显示在各种治疗后，4-6 个小时期间通过“钢琴”实验法测定僵住症的时间过程，并证明了各种浓度的 AN 168 在木僵行为中的一致性减少。统计分析指出与其分别的等摩尔剂量的奋乃静相比，在低剂量和中间剂量的 AN 168（7 和 14 mg/kg）中减少更明显（ $p < 0.05$ ）。在化学共轭体的高剂量（14 和 28 mg/kg）下，检测出的木僵症状始终低于高剂量的奋乃静，尽管差异不是实质性的。可是假设来自评估方法的在高剂量下药物和化学共轭体诱发的僵住症之间的这些较小的

差异。由于实际原因，最大的木僵信号被限于 120 秒。然而，实际上，评估了由奋乃静诱发的木僵信号的最大值较由化学共轭体引出的木僵信号最大值高。这一估算被观察到的高剂量下的 AN 168 和奋乃静之间的较大的和实际上的差异证明，都是由“壁”实验法和在下文所述的镇静评分测定的僵住症。并且，进行的实验显示仅在中间剂量和高剂量奋乃静（10 和 20 mg/kg）治疗的动物中观察到肌强直和呼吸急促，而在用分别等摩尔剂量的化学共轭体治疗的动物中没有观察到。

图 8b 显示，在各种治疗后，由“钢琴”实验法 4-6 小时期间测定的僵住症的时间过程，在实验后 3 个月分别进行的实验表示在图 8a 中。获得的数据显示 AN 168 在高剂量下（14 和 28 mg/kg）与进程实验相比诱发较高的僵住症。NMR 光谱学揭示可能由于水解作用，发生了低的分解作用，因此影响了化学共轭体的独特性质。这些发现提示此化合物应贮藏于密闭的管形瓶中，且仅在使用之前暴露。在这些方面应该指出氟奋乃静类似的化学共轭体，AN 187 未显示引湿性，因此在延长贮存下没有分解的倾向。

图 9a 和 9b 显示了由口服给予 5、10 和 20 mg/kg 奋乃静和分别的等摩尔剂量的 7、14 和 28 mg/kg AN 168 诱发的在 4-6 小时期间观察到的总的僵住症。图 9b 表示在图 9a 表示的实验后 3 个月进行的实验中获得的数据。与奋乃静相比，尽管由 AN 168 诱发的木僵行为的减少在图 9b 中表示的数据不明显，但是很清楚地表明由 AN 168 诱发的僵住症始终低于由奋乃静诱发的僵住症。

图 10a 和 10b 显示在各种治疗后 24 小时期间通过“钢琴”实验法测定的僵住症时间进展（图 10a）和总的僵住症（图 10b）。得到的数据证明奋乃静和 AN-168 的最大的木僵作用在治疗后 5-6 小时达到，并证明了治疗后 24 小时在所有治疗组中僵住症减少。这些数据与给予患者奋乃静（一日一次）观察到的临床时间过程成线性

图 11 显示在各种治疗后，通过“壁”实验法测定的总的僵住症，且清楚地证明木僵症状在使用所有测试剂量的 AN 168 治疗后几乎消除。

口服给予化学共轭体 AN 168 对动物行为的影响使用如上文所述的 0-3 级评分，通过评估用各种浓度的 AN 168 和奋乃静口服治疗后 4-6 小时，动物的镇静和活动程度。得到的分数在下表中概括，并

证明了与奋乃静相比，化学共轭体对动物行为的减少的作用。

表 3

治疗	剂量(mg/kg)	镇静分值
奋乃静	20	3
奋乃静	10	2
奋乃静	5	1
奋乃静	2.5	0
AN168	28	2
AN168	14	1
AN168	7	0
AN168	3.5	0
对照		0

作为口服给予化合物的多巴胺能活性的标志，在上文所述的各种治疗后 0、90 和 180 分钟测定催乳素血浆水平。得到的数据概括于图 12 中，且证明了在用奋乃静和 AN 168 治疗的动物中的催乳素血浆水平相似。在每一个时间点，在用 AN 168 治疗的动物中，在低和中间剂量，催乳素的血浆水平与用奋乃静治疗的相似，而在较高浓度在用 AN 168 治疗的动物中，催乳素血浆水平较用奋乃静治疗的动物高得多。

这些结果证明 AN 168 是非常有效的，因此关于临床使用，当口服给药时，在低剂量下（例如 3.5 和 7 mg/Kg）。在此进一步地表明在这些低剂量，AN 168 引起最少的锥体外系症状，因此在黑质纹状体通路几乎避免了拮抗活性。

抗增殖活性：奋乃静、其化学共轭体 AN 167、AN 168 和 AN 177、氟奋乃静、其化学共轭体 AN 179、AN 180、AN 181 和 AN 187 及丁酸（BA）、4-苯基丁酸（PBA）和 GABA 的抗增殖活性通过用正常和变异细胞进行（通常在不止一个独立的实验中）的增殖实验法来测定。亚培养细胞，并以渐增的浓度往那加入待测的化合物。IC₅₀ 值通过细

胞存活百分率的线性回归来测定。得自用各种待测的细胞系的待测化合物的 IC_{50} 值概括于下表 4 和表 5 中。

表 4

细胞 药物	B16 MDR	B16	HT-29	PC-3	3T3	正常鼠成 纤维细胞
奋乃静	18.45±5.4 n=3*	12.5±1.29 n=4	8.85±2.7 n=4	23.1±2.3 n=2	26.6	
BA	8000±546 n=3	1300±113 n=3	7170±2034 n=4			5540
GABA	>20000 n=3	>20000 n=3	>20000 n=3			>20000
AN-167	41.5±1.8 n=3	17.3±4.5 n=5	13.3±2.4 n=4	49.1	21.7	31.64
AN-168	23±16 n=3	26.8±1.8 n=3	23.1±9 n=3	45.5	25	45.8
AN-180	58	36.5±8.1 n=5	17.27±3.07 n=5	52.9±28.7 n=3		41.9±16.8 n=2
AN-177			25.8		24.6	
AN-187			11.5		18.6	

*独立实验的数目。

表 5

细胞 药物	HL60	60MX2 (MDR)	MES SA	MES SA DX5(MDR)	JURKAT	U-937
奋乃静	19.76	22.55	15.31	16.24	11.34	21.30
AN167	17.29	19.86	17.23	20.90	11.40	23.28
AN168	15.14	18.36	18.20	17.16	11.35	14.23
AN177	15.13	17.59				
氟奋乃静	20.94	21.77	14.79	13.74	14.30	21.51
AN179	18.25	21.42				
AN180	19.00	18.76	11.96	12.74	10.43	12.25
AN181	14.79	16.69				
AN187	18.57	17.10	14.37	9.47	10.31	18.86

这些结果表明尽管 GABA 本身没有证明有明显的抗增殖活性 ($IC_{50} > 20 \text{ mM}$), 且 BA (IC_{50} 为 1-8 mM) 和 PBA (IC_{50} 为 2-12 mM, 数据未显示) 显示了明显的仍相对低的抗增殖活性, 但是它们分别的奋乃静和氟奋乃静共轭体有明显的较高的活性 (IC_{50} 为 8-60 μM)。

这些结果进一步地证明本发明的化学共轭体在各种细胞系中的多方面的抗增殖活性, 包括多重耐药 (MDR) 的细胞, 如 HL 60 MX2、B16 MDR 亚克隆和 MES SA DX5。

图 13 显示在有代表性实验中得到的结果, 在上述实验中测定了奋乃静和其化学共轭体对 B 16 鼠类黑色素瘤细胞增殖的影响。研究证明 AN 167 和 AN 168 作为抗增殖剂是比较有效的。

测定了奋乃静、GABA 和其化学共轭体 AN 168 对 C6 大鼠神经胶质瘤细胞的细胞毒性效应, 并与已知的化疗药物顺铂和长春新碱的细胞毒性效应比较。细胞被亚培养, 并在其中加入浓度渐增的待测化合物, 直至 100 μM 。通过上文所述的中性红方法测定治疗后 (24 小时) 的细胞活性, 结果列于图 14 中。如上所述的方法测定奋乃静和 AN 168 的 IC_{50} 值, 研究证明分别为 19.2 μM 和 24.2 μM 。

如图 14 所示, 获得的数据证明与有代表性的已知的化疗药物相

比, 本发明的化学共轭体有优秀的抗增殖活性。C6 神经胶质细胞细胞被认为是 MDR 细胞, 实际上, 研究证明已知的化疗药物的抗增殖活性基本上是低的。相反, 研究证明 AN 168 发挥高的抗增殖活性, 在相对低的浓度下 (约 $20\mu\text{M}$) 引起实质细胞死亡。

图 15 表明用渐增浓度的奋乃静、AN 168 和地塞米松治疗 Jurkat T 淋巴瘤细胞后获得的数据。就细胞成活力而言, 显示并通过 alamar 蓝方法测定结果, 且证明了与地塞米松相比 AN 168 和奋乃静的较高的细胞毒性效应。奋乃静和 AN 168 的 IC_{50} 值分别为 $16\mu\text{M}$ 和 $19\mu\text{M}$ 。

应该进一步指出, 尽管奋乃静、氟奋乃静和其化学共轭体发挥约相同程度的抗增殖活性, 本发明的化学共轭体的临床用途高度优于精神抑制药物的临床用途, 因为给予化学共轭体几乎完全避免了不良副作用。

由一同给予奋乃静或 AN 168 和化疗药物产生的化学致敏效应: 奋乃静 5、10 和 $15\mu\text{M}$ 及其等摩尔剂量的化学共轭体 AN 168 的化学致敏作用通过一同给予不同浓度的已知的化疗药物测定, 如长春新碱、顺铂和地塞米松。如上文在方法部分中所述测定, 在所述联合治疗后的细胞成活力和/或 DNA 断裂与单用地塞米松治疗后获得的结果比较。

图 16 表示大鼠 C6 神经胶质瘤细胞系 (MDR 细胞) 用长春新碱 ($30\mu\text{M}$)、奋乃静、AN 168 和其联用治疗后 24 小时得到的数据。结果很明显地证明与单独给药时的细胞毒活性相比, 当与化疗药物一同给药时, AN 168 的化学致敏效应基本上提高了其细胞毒活性, 甚至在低浓度的化学共轭体 (例如 $5\mu\text{M}$) 时。

图 17 表示用 $5\mu\text{M}$ - $50\mu\text{M}$ 范围内的各种浓度的顺铂及顺铂与 10 和 $15\mu\text{M}$ 的 AN 168 联用治疗大鼠 C6 神经胶质瘤细胞 (MDR 细胞) 后获得的数据。结果表示了细胞的成活力, 通过中性红方法测定, 且很清楚地证明当细胞在所有测试浓度都对顺铂完全耐受时, 顺铂和 AN 168 联合治疗使细胞对化疗药物敏感。

图 18 表示与未处理的细胞相比, 用顺铂 ($30\mu\text{M}$)、奋乃静 (25 和 $50\mu\text{M}$)、AN 168 (25、 $50\mu\text{M}$)、顺铂 ($30\mu\text{M}$) 与 AN 168 ($50\mu\text{M}$) 联用治疗后获得的 DNA 断裂的数据。DNA 断裂通过上文所述的碘化丙啶流细胞计数方法测定。结果证明了奋乃静和 AN 168 都引起 DNA

断裂的显著增加，而顺铂单用没有 DNA 断裂效应。结果显示本发明的化学共轭体的化学致敏作用起因于其上述活性。

毒性：奋乃静、AN 167 和 AN 168 在体外的毒性在神经元细胞的初级培养物和神经元与神经胶质瘤细胞中测定，从新生小鼠脑获得。细胞培养物用待测化合物处理 24 小时，且此后其成活力通过中性红比色法测定。在这些实验中获得 IC_{50} 值证明奋乃静和 AN 168 有相似的毒性，而相对于正常脑细胞 AN 168 显示明显较低的毒性，如图 19 所示。奋乃静和 AN 168 的在体外的毒性在培养的肌细胞中进一步测定。图 20 表示用各种浓度奋乃静或 AN 168 治疗后，如上文所述测定的细胞成活力。得到的数据显示 AN 168 在所有浓度不引起细胞成活力的任何降低，而奋乃静在高浓度下引起细胞成活力 20% 的降低。

奋乃静和 AN 167 在体内的毒性在腹膜内给予小鼠其单剂量后评估。在治疗 2 周后测定的 LD_{50} 值，奋乃静是 109 mg/kg 和 AN 167 是 120 mg/kg。除与奋乃静 (per) 相比 AN 167 的较低的毒性外，由共轭化合物引起的死亡率是延缓的，如图 21 所示。

在大鼠中 D-苯丙胺诱发的过兴奋：使用 D-苯丙胺诱发的过兴奋和活动模型研究本发明的化学共轭体的效应。对于在苯丙胺相关的疾病如精神分裂症中有抗精神病活性的化合物的选择，该模型是有利于预言性和重现性的模型[14]。使用该模型，研究奋乃静和 GABA 化学共轭体 AN 168 的疗效，并与单独给予母体化合物奋乃静和 GABA 的疗效进行比较。

因此，首次接受实验的 Wistar 雄性大鼠被分为几组，每组在腹膜内给予苯丙胺 2.5 mg/kg 之前 90 分钟用腹膜内给予一定浓度的奋乃静 (0.5、1.5 或 3 mg/kg)、一定浓度的 AN-168 (0.5 或 1.5 mg/kg)、GABA 5 mg/kg 或奋乃静 1.5 mg/kg 和 GABA 5 mg/kg 处理。各组中大鼠的攀援行为如上文所述测定。

如图 22 和 23 所示，AN-168 即使在低浓度完全拮抗由苯丙胺诱发的攀援行为，因此证明了与其母体药物奋乃静和 GABA 相比，其高度的和优良的促精神活性。

然而，如图 24 和 25 所示，AN-168 在减少头部运动和其它小的躯体运动方面的作用次于奋乃静。研究相信这种劣势起因于由共轭体 AN-168 诱发的减少的锥体外系副作用，即木僵症状和镇静，与母体

奋乃静相比。如图 22-25 进一步显示，单独给予 GABA 不改变苯丙胺的作用，也不改变奋乃静的作用，因此表明提高的效应和减少的不良副作用是由给予共轭体 AN-168 引起的。

如图 26-28 所示，当在腹膜内给予苯丙胺之前 90 分钟，口服给予大鼠奋乃静 2.5 mg/kg 单独或与 GABA 5 mg/kg 联合及 AN-168 3.5 mg/kg 时的获得了相似的结果，证明了各种给药途径中共轭体的优秀效应。

AN-168 的效应进一步与奥氮平，已知的非典型的抗精神病药物比较。在腹膜内给予苯丙胺后，口服给予大鼠各种浓度的奥氮平（2.5、5 或 10 mg/kg）。如图 29-31 所示，对于头部运动其几乎未观察到有作用，而仅在高剂量（10 mg/kg）奥氮平能基本上拮抗由苯丙胺诱发的攀援行为。

这些结果与先前报道的在苯丙胺模型中奥氮平的低效应抑制保持一致[15]。然而，在这些研究中得到的数据进一步表明与精神抑制药物相比，本发明的化学共轭体发挥较低的抗多巴胺能活性，因此可以与非典型药物显示某些相似性。

在该模型中获得的数据进一步支持本发明的共轭体在发挥促精神活性中的高效应，同时减少了母体精神药物诱发的不良副作用。

上文所述的所有实验结果证明本发明的新型化学共轭体在发挥促精神活性、抗增殖活性和化学致敏活性中的高的和有益的作用，对正常细胞将毒性降到最低且将不良副作用降到最低。

在神经胶质细胞中的抗增殖活性：根据本发明的丙戊酸的各种共轭体对神经胶质瘤细胞系（U87 和 U251）增殖的作用使用 Hoechst 增殖测定法测定，如上文所述。

起初，测定各种浓度的丙戊酸-GABA 共轭体 AN-216 对恶性胶质瘤细胞（U251）成活力的影响，并与其母体化合物 GABA 和丙戊酸和其 1:1 等摩尔混合物。得到的结果列于图 32a-b 和 33 中。

图 32a 表示从 AN-216 获得的数据，并清楚地显示其对神经胶质瘤细胞的有效抗增殖活性。图 32b 表示从 AN-216 获得的数据与从其母体化合物获得的数据比较，并清楚地证明其较高的效应。由图 32b 清楚地可见，丙戊酸和 GABA 及丙戊酸的等摩尔混合物对细胞的成活力有作用，而 GABA 单用对神经胶质瘤细胞的成活力没有作用。然而，

由图 32a 进一步可见，与丙戊酸和其与 GABA 的混合物相比，AN-216 的有效浓度低约 100 倍，因此证明了其对神经胶质瘤细胞的高抗增殖活性。

图 33 表明，在本研究中得到的 IC_{50} 值与加入根据本发明的丙戊酸共轭体 AN-138 和 AN-223 获得的值一致，并清楚地进一步证明与丙戊酸、存在或缺乏 GABA 相比，本发明共轭体的较高的效应。

为评估和比较丙戊酸各种共轭体的抗增殖活性，在构效关系中进行研究，测定了丙戊酸-GABA 共轭体 AN-216 对两种神经胶质瘤细胞系 U-87 和 U-251 成活力的影响，并与丙戊酸-羧酸共轭体 AN-138、AN-148 和 AN-223（见上表 1）的作用比较。

得到的数据概括和列于图 34-36 中，并令人惊讶地显示 AN-216 是非常最有效的化合物。没有必然的任何特殊理论，研究表明此丙戊酸-GABA 共轭体对神经胶质瘤细胞的优秀的抗增殖活性是归因于 GABA 部分，此部分提高化合物有效进入细胞。

应理解，本发明的某些特征，在各实施方案的上下文中进行了清楚地描述，也可以在单个实施方案中提供联合。相反地，本发明的各种特征，在单个实施方案的上下文中进行了简要描述，也可以独立或在任何适宜的亚联合中提供。

尽管在和其特定的实施方案关联中已经叙述了本发明，但是很明显，许多选择、修饰和变更对于本领域的技术人员是显而易见的。相应地，可以预期包含所有在添加的权利要求的精神和广阔的范围之内的这些选择、修饰和变更。在本说明书中提到的所有出版物、专利和专利申请在此整体引入说明书作为参考，同样似乎每一出版物、专利或专利申请特别地和各自地指出在此引入作为参考。另外，在本申请中任意一项参考的引用或标识不应被解释为承认对于本发明该参考作为现有技术是可用的。

数字词表引用的参考文献

(附件参考文献在正文中引用)

1. Lloyd KG, Morselli PL, Depoortere H, Fournier V, Zivkovic B, Scatton B, Broekkamp C, Worms P, Bartholini G. The potential use of GABA agonists in psychiatric disorders: evidence from studies with progabide in animal models and clinical trials. *Pharmacol. Biochem. Behav.* 1983, 18, 957-66.
2. Capasso A, Biondi A, Palagiano F, Bonina FP, Montenegro L, de Caprariis P, Pistorio E, Sorrentino L. Anticonvulsive activity of a new GABA mimetic drug. *Eur. Neuropsychopharmacol.* 1997, 7, 57-63.
3. Toth I. A novel chemical approach to drug delivery: lipid amino conjugates. *J. Drug Target.* 1994, 2, 217-39.
4. Nordenberg J, Fenig E, Landau M, Weizman R, Weizman A. Effects of psychotropic drugs on cell proliferation and differentiation *Biochem. Pharmacol.* 1999 58, 1229-369.
5. a) Prasad KN. Butyric acid: A small fatty acid with diverse biological functions. *Life Sci* 1980, 27, 1351-1358. b) Kruh J. Effects of sodium butyrate, a new pharmacological agent, on cells in culture. *Mol. Cell Biochem.* 1982, 42, 65-82.
6. Wolffe A. Transcriptional control. Sinful repression. *Nature* 1997, 387, 16-17.
7. Shalitin N, Friedman M, Schlesinger H, Barhum Y, Levy MJ, Schaper W, Kessler-Icekson G. The effect of angiotensin II on myosin heavy chain expression in cultured myocardial cells. *In Vitro Cell Dev. Biol. Anim.* 1996, 32, 573-8.
8. Kopf-Maier P, Kolon B. An organoid culture assay (OCA) for determining the drug sensitivity of human tumor. *Int. J Cancer* 1992, 51, 99-107.
9. Mc Cafferty TA, et al. *In Vitro Cellular Develop. Biol.* 1988, 24, 247.
10. Worms P, Kan JP, Wermuth CG, Biziere K. Dopamine-like activities of an aminopyridazine derivative, CM 30366: a behavioural

study. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol* 1986, 334, 246-5.

11. a) Pieron C., Effect of centrally acting drugs on serum prolactin levels in rhesus monkeys. *Neuroendocrinology*, 1978, 27, 136-47; b) Rubin RT. Prolactin and schizophrenia in: *Psychopharmacology The Third Generation of Progress. Meitzer HI. (Ed) New York; Raven Press* 1987, 803-8.

12. a) Yale LH , Sowinski FA , Bernstaein J. Trifluoromethylphenothiazines. US 3,227,708, Jan. 4, 1966; b) Buus JLM, Lassen N. Phenothiazine derivatives, compositions thereof and methods of preparation thereof. US 3,966,930, June 29, 1976.

13. Nicolletti I., Migliorato G., Pagliacci M.C., Grimsani F., and Riccardi C: A rapid and simple method for measuring thymocyte apoptosis by propidium-iodide staining and flow cytometry. *J Immunol. Methods*, 139, 271-79 1991.

14. Pouzet B., Didriksen M., Arnt J. Effects of the 5-HT (7) receptor antagonist SB-258741 in animal models for schizophrenia. *Pharmacol. Biochem. Behav.* 2002, 71(4), 655-65.

15. Geyer M.A., Ellenbroek B. Animal behavior models of the mechanisms underlying antipsychotic atypicality. *Progress in Neuropsychopharmacol & Biological Psychiatry*. 2003, 27, 1071-9.

16. Blaheta, R.A., Michaelis, M., Hernaiz Driever, P., and Cinatl, J., Evolving anticancer drug valproic acid: Insights into the mechanism and clinical studies. www.interscience.com, 2004.

17. Stockhausen MT, Sjolund J, Manetopoulos C, Axelson H. Effects of the histone deacetylase inhibitor valproic acid on Notch signalling in human neuroblastoma cells. *Br J Cancer*. 2005 Feb 01.

18. Sakajiri S, Kumagai T, Kawamata N, Saitoh T, Said JW, Koeffler HP. Histone deacetylase inhibitors profoundly decrease proliferation of human lymphoid cancer cell lines. *Exp Hematol*. 2005 Jan; 33(1) : 53-61.

19. Blaheta RA, Michaelis M, Driever PH, Cinatl J Jr. Evolving anticancer drug valproic acid: Insights into the mechanism and clinical

studies. Med Res Rev. 2005 Jan 6; [Epub ahead of print]

20. Jansen MS, Nagel SC, Miranda PJ, Lobenhofer EK, Afshari CA, McDonnell DP. Related Articles, Links Short-chain fatty acids enhance nuclear receptor activity through mitogen-activated protein kinase activation and histone deacetylase inhibition.

21. Proc Natl Acad Sci U S A. 2004 May 4; 101(18): 7199-204. Epub 2004 Apr Sirven JI, Wingerchuk DM, Drazkowski JF, Lyons MK, Zimmerman RS. Seizure prophylaxis in patients with brain tumors: a meta-analysis. Mayo Clin. Proc. 2004 Dec; 79(12): 1489-94.

22. Catalano MG, Fortunati N, Pugliese M, Costantino L, Poli R, Bosco O, Boccuzzi G. Valproic acid induces apoptosis and cell cycle arrest in poorly differentiated thyroid cancer cells. J Clin Endocrinol Metab. 2004 Dec 7; [Epub ahead of print]

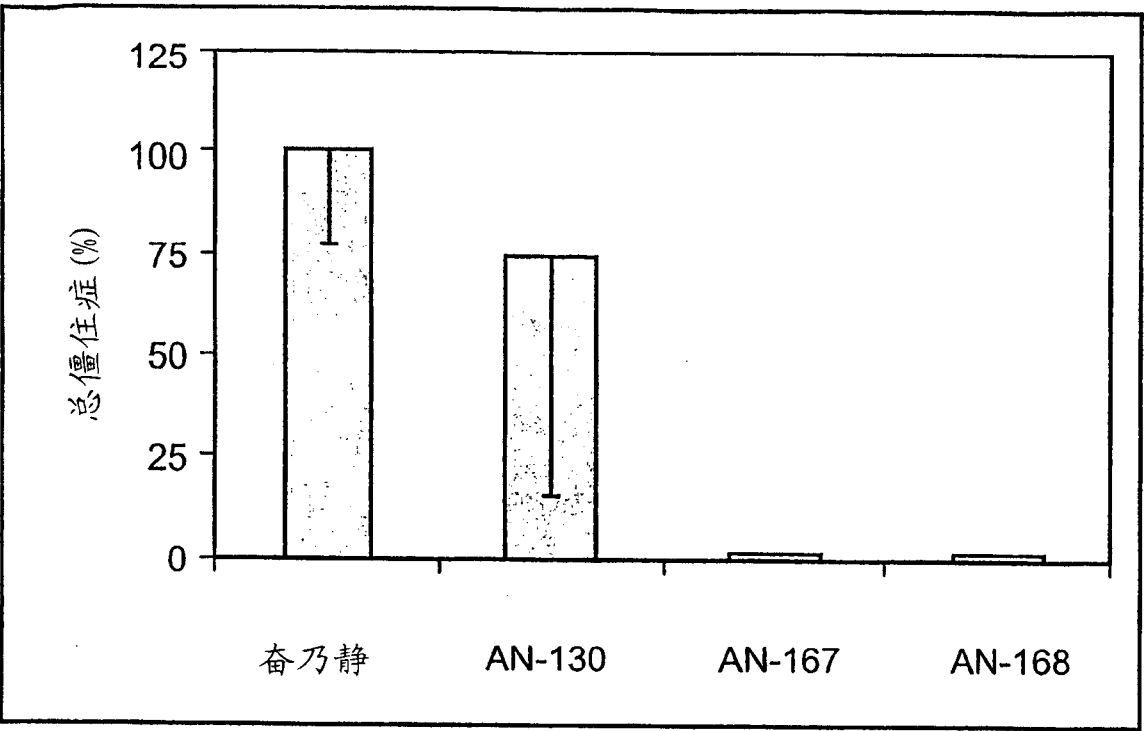


图 1a

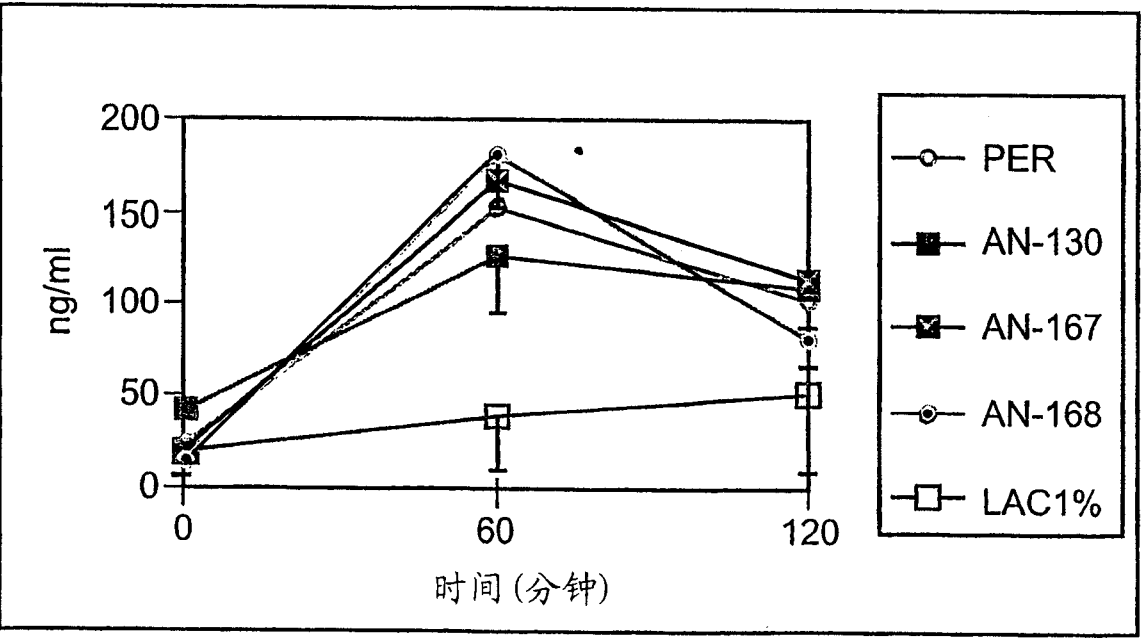


图 1b

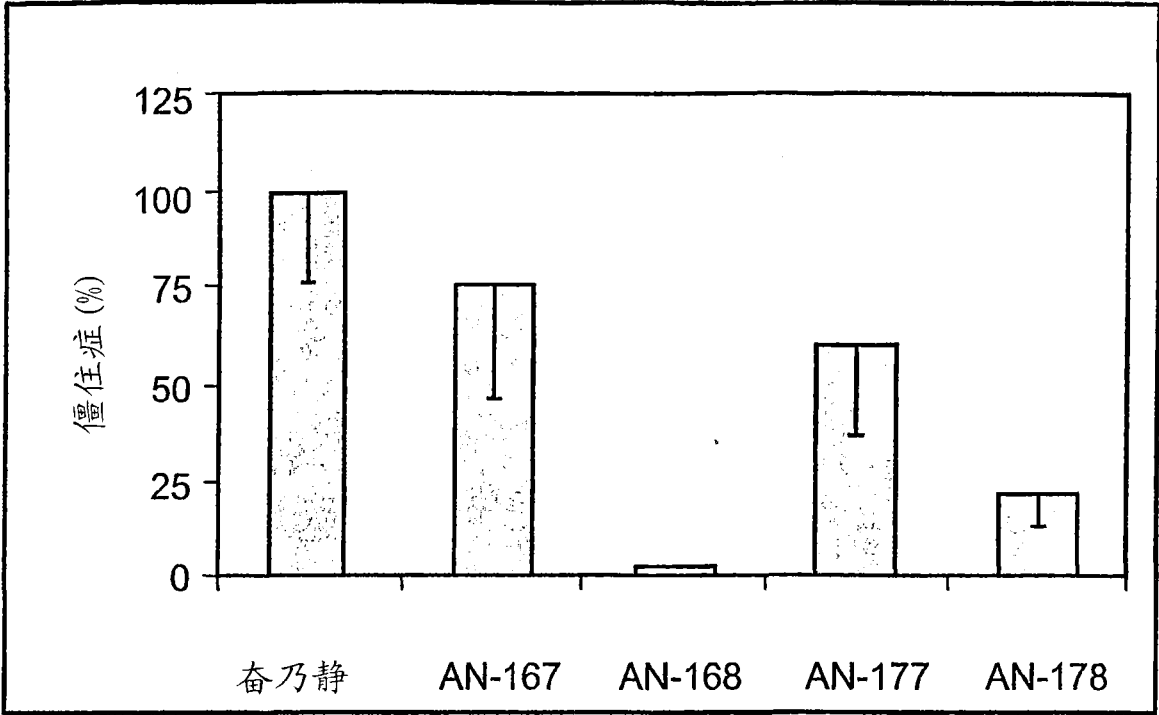


图 2

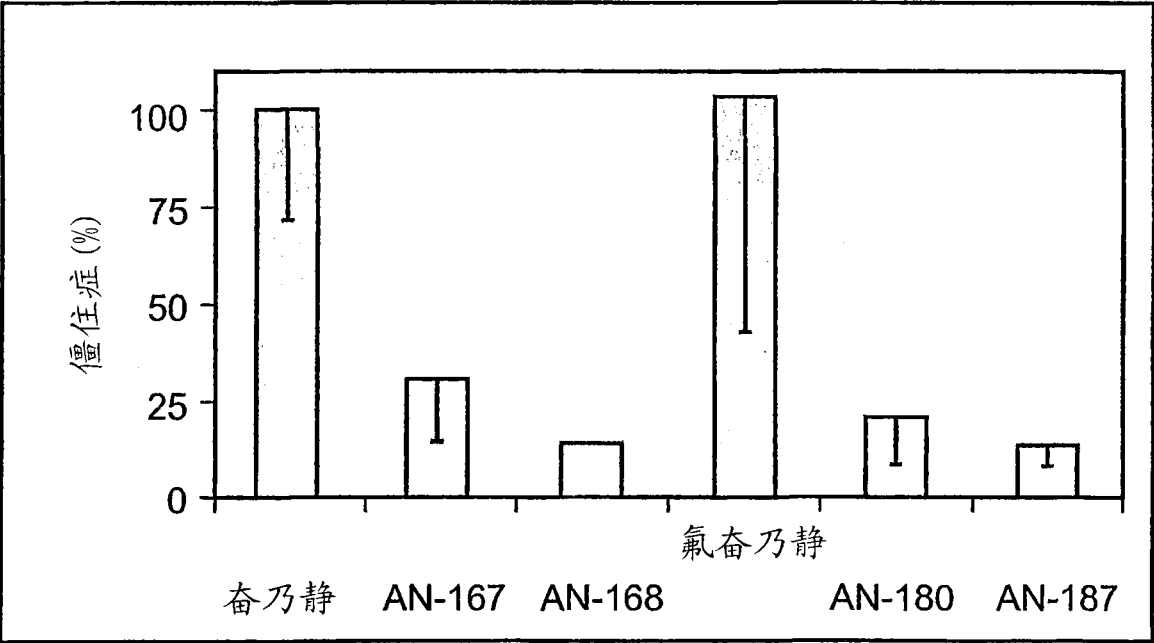


图 3a

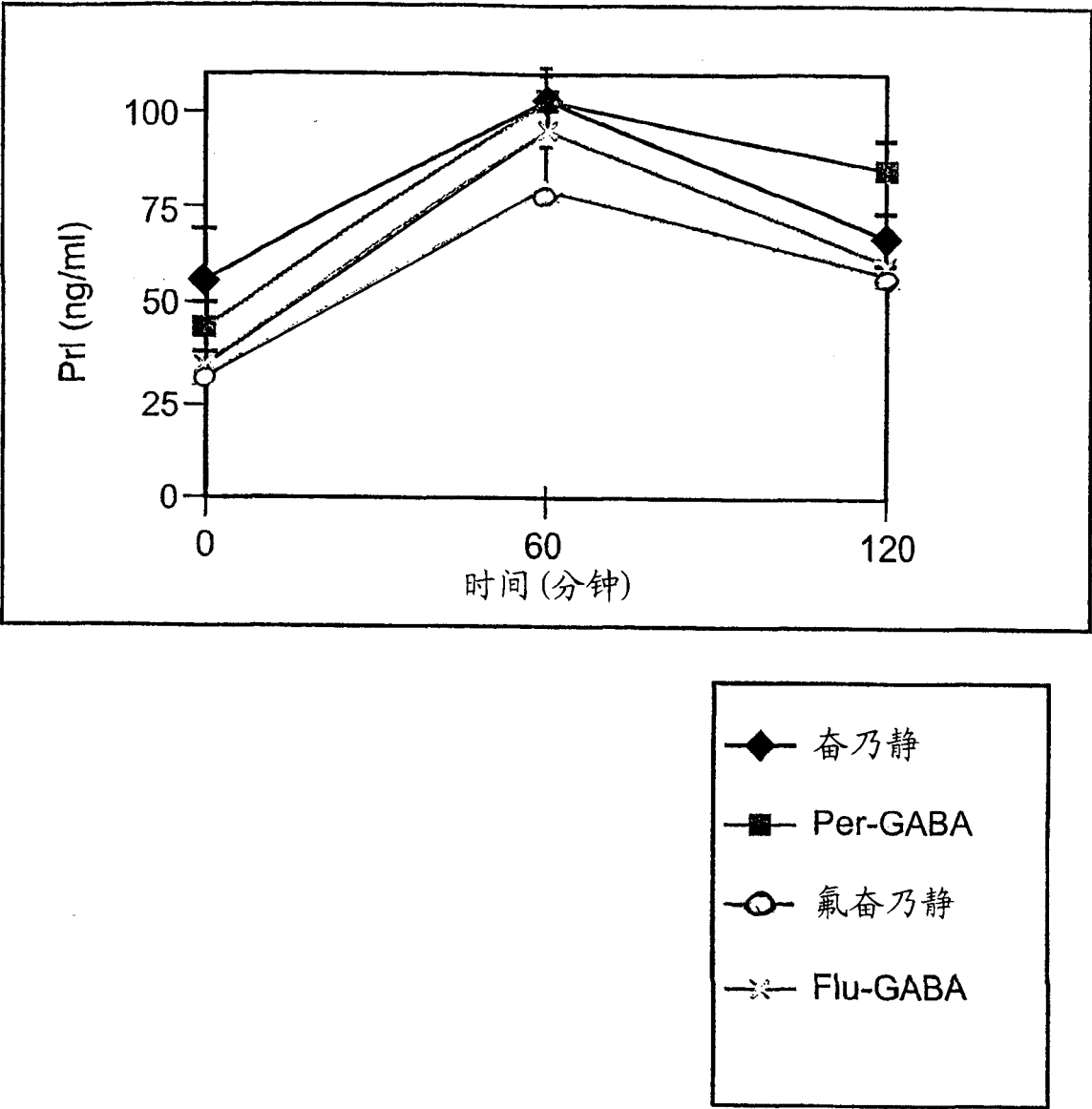


图 3b

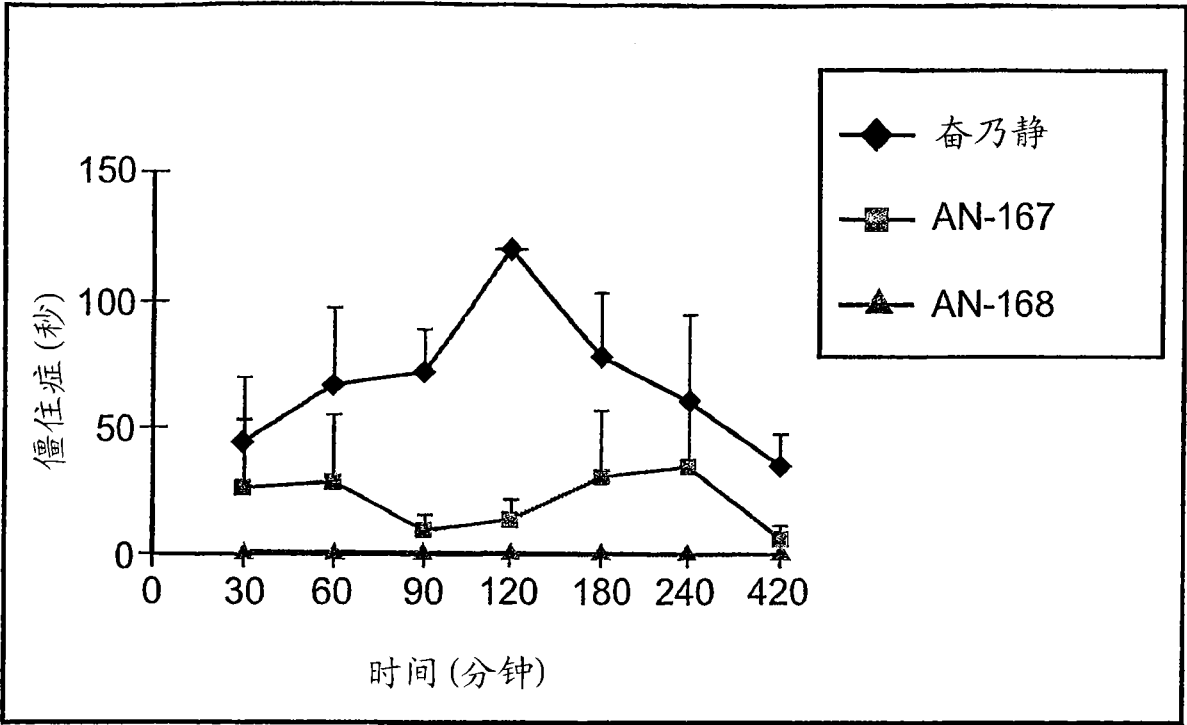


图 4a

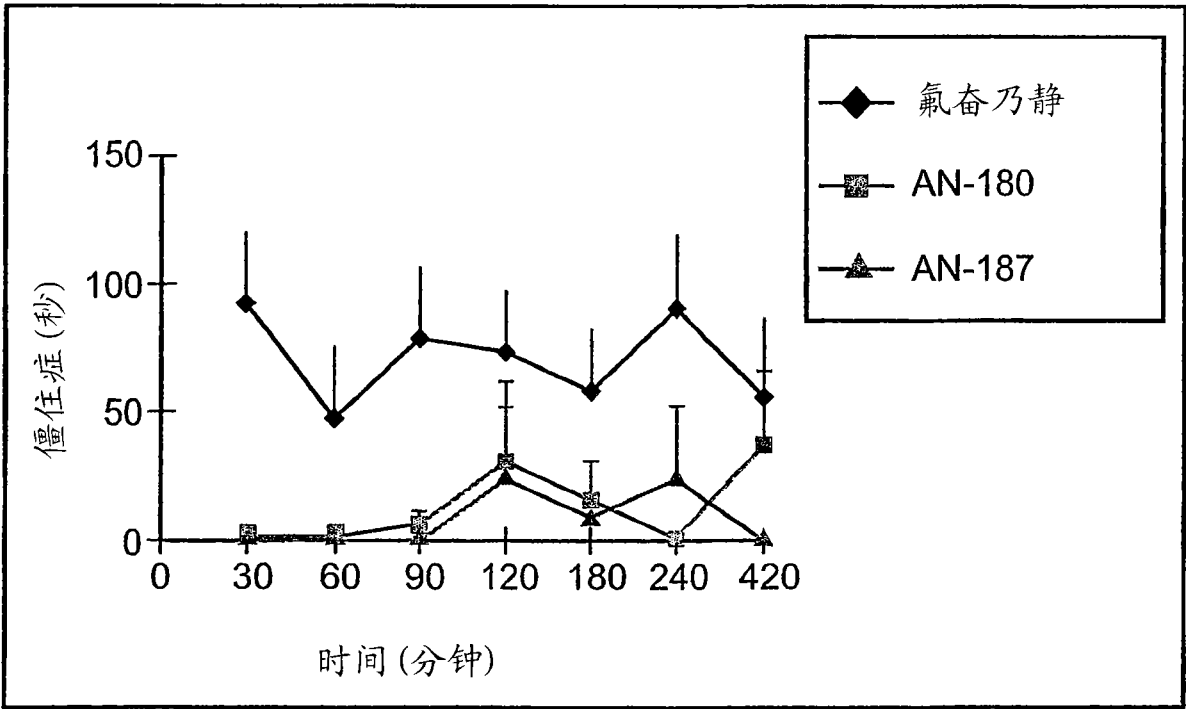


图 4b

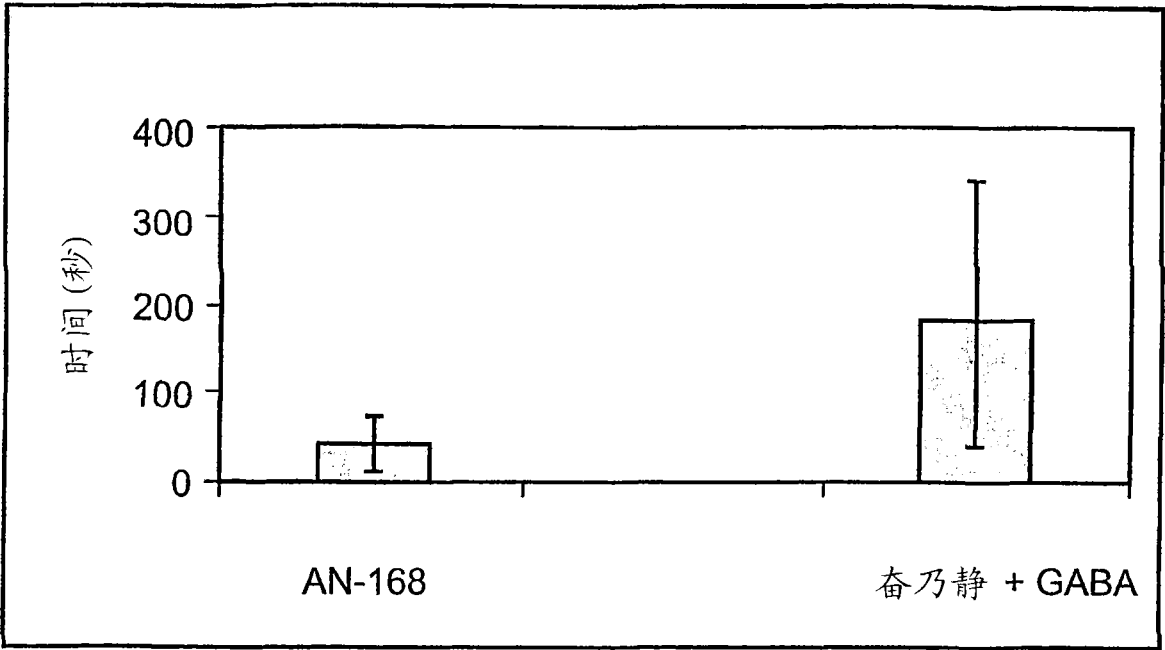


图 5a

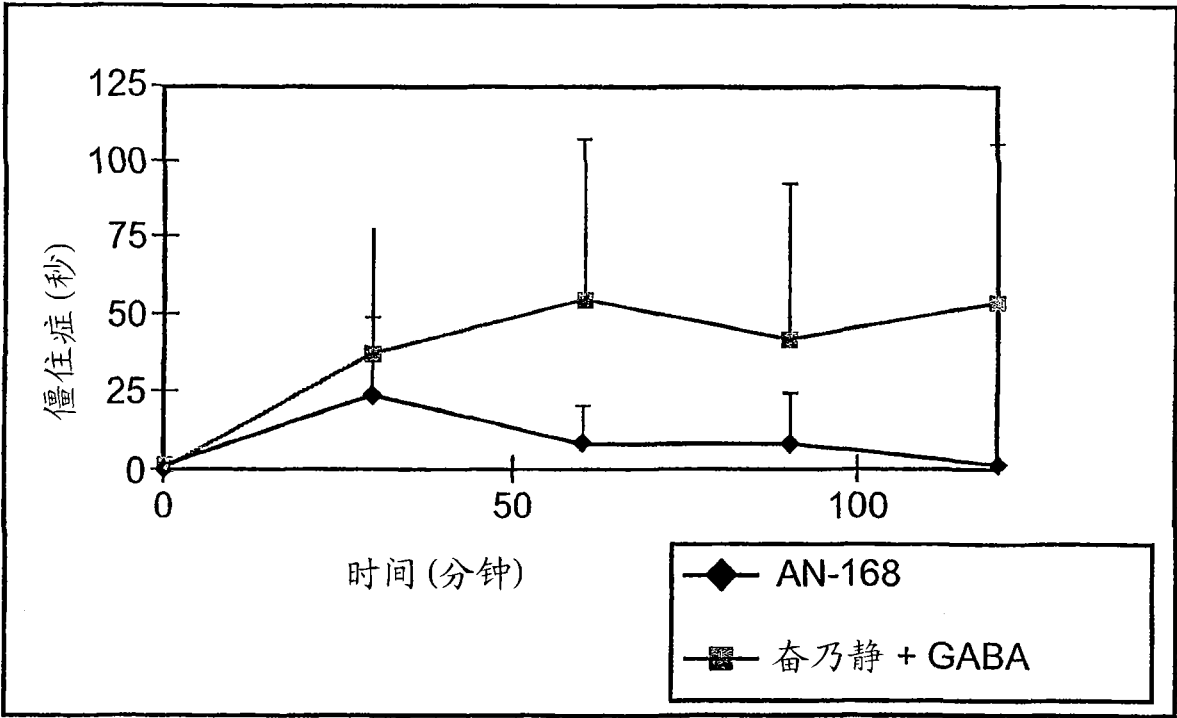


图 5b



图 6

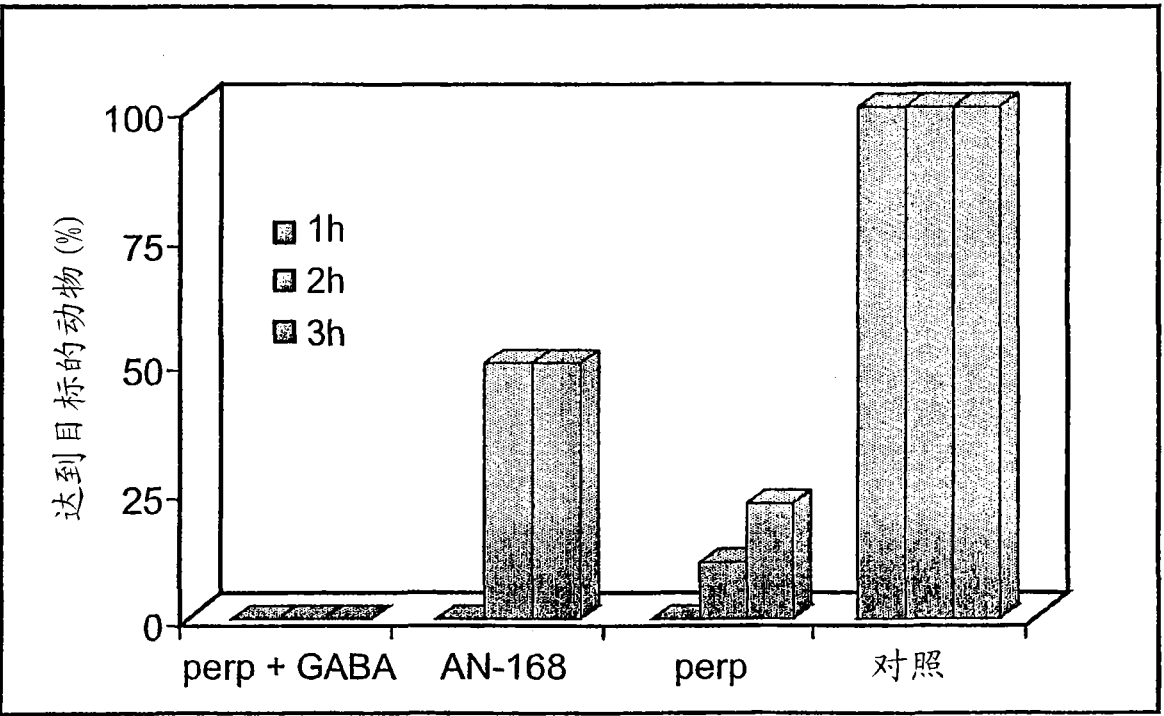


图 7a

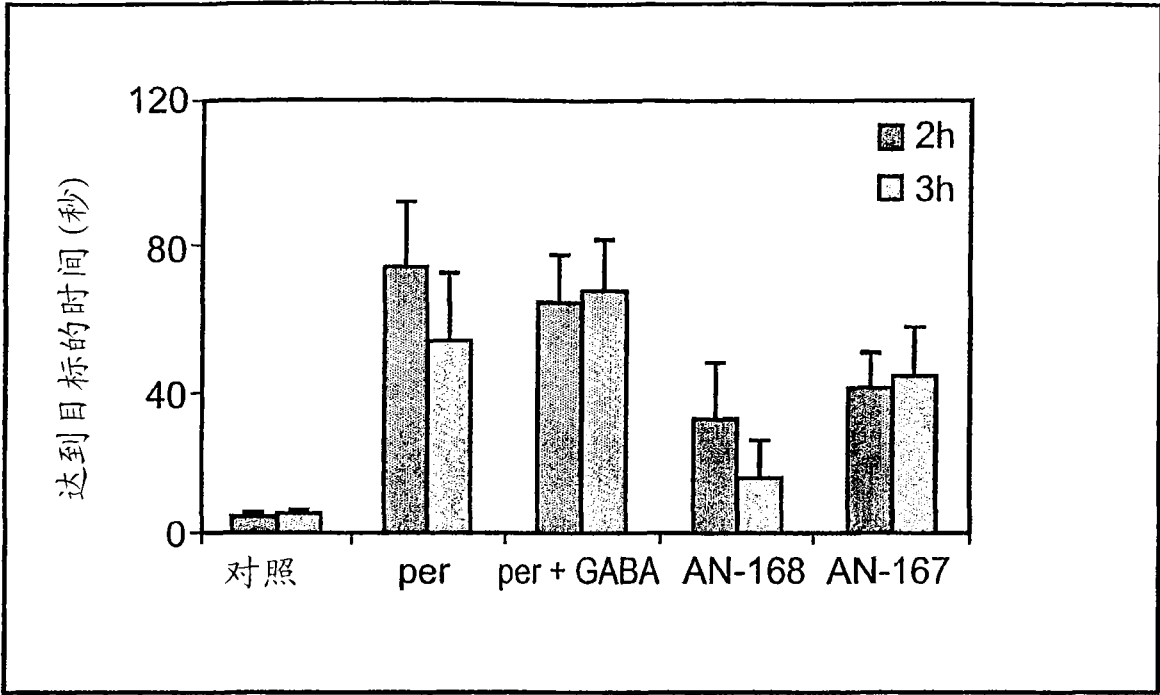


图 7b

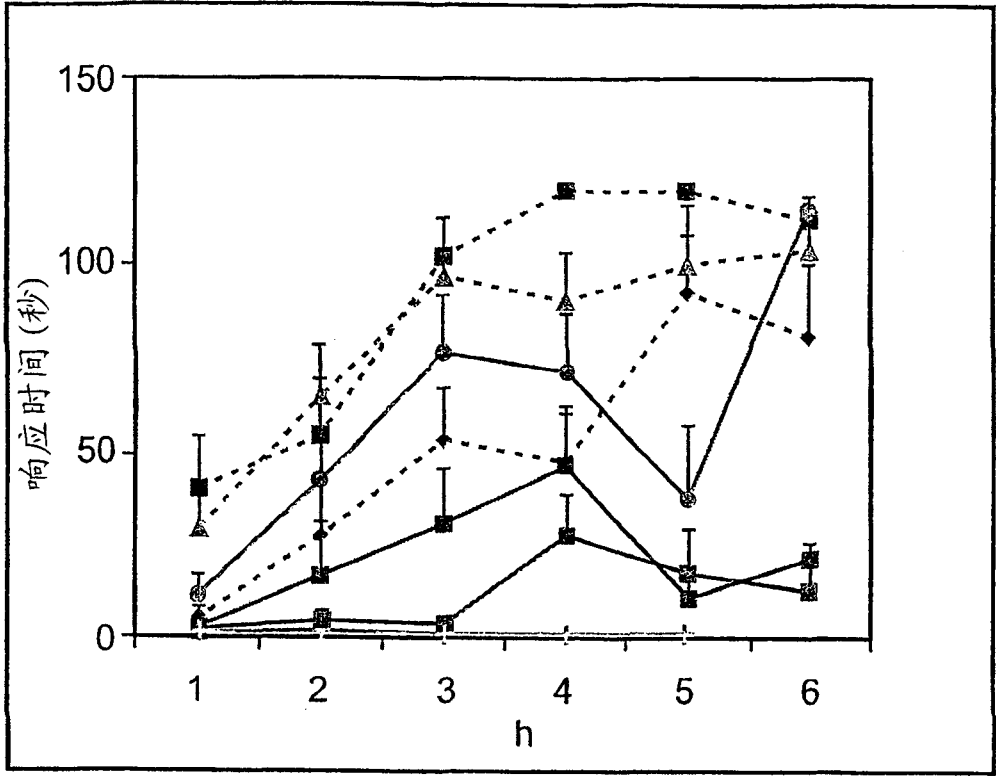


图 8a

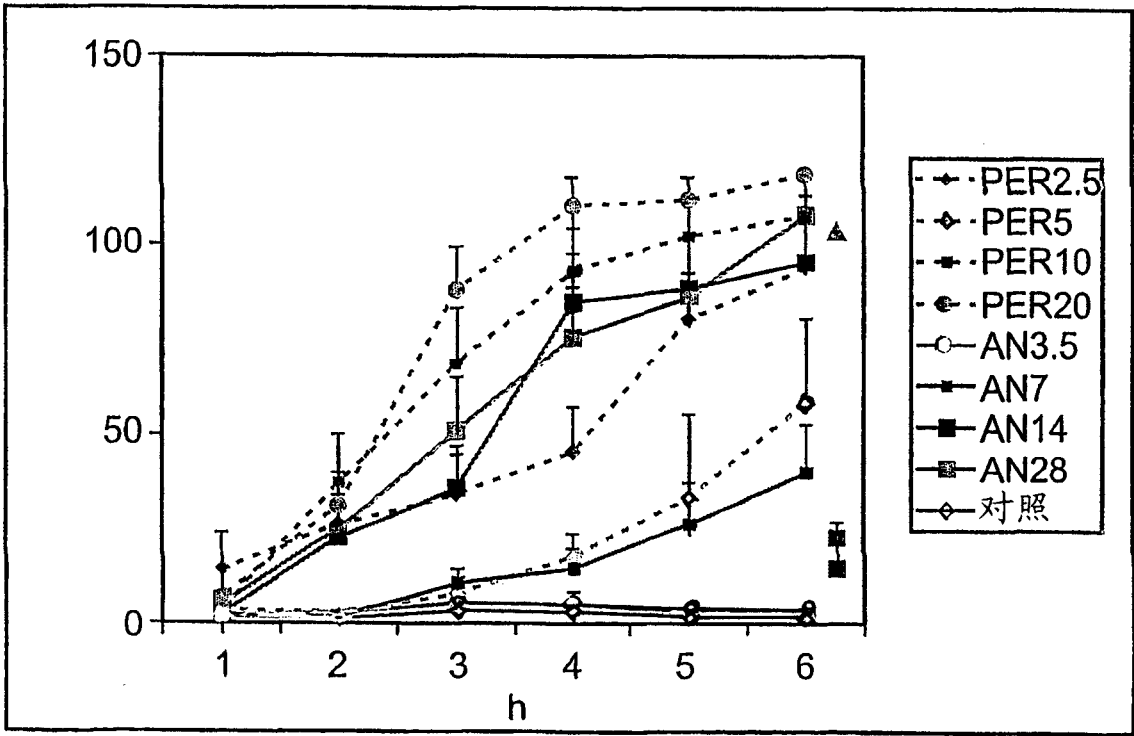


图 8b

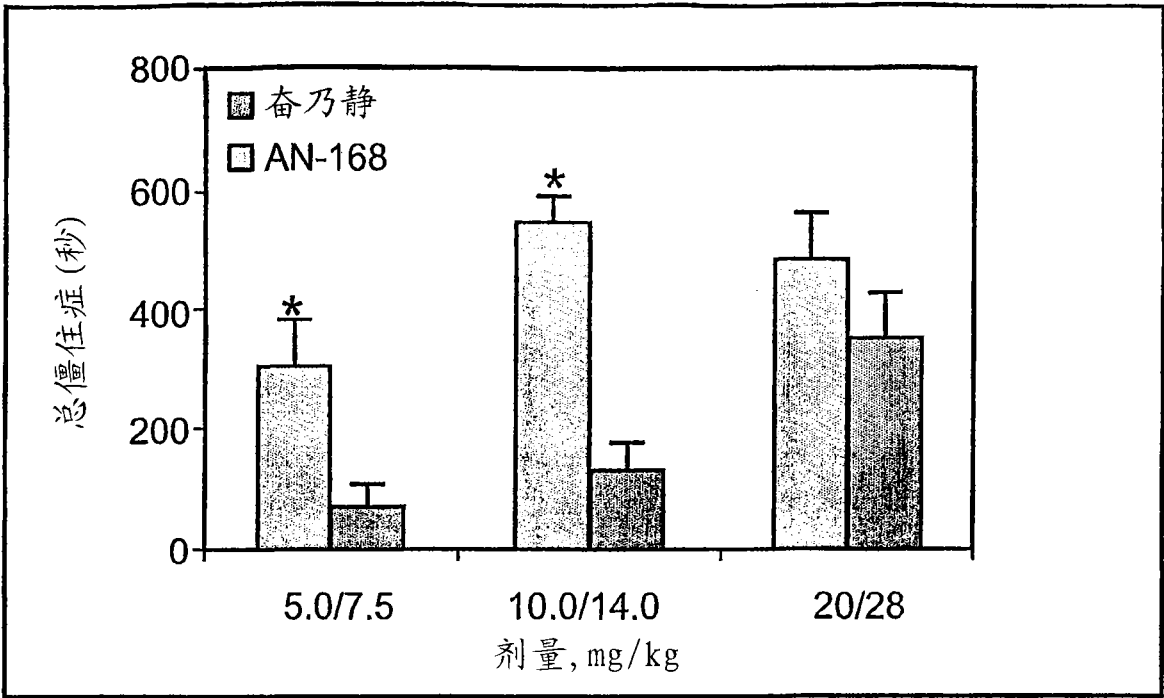


图 9a

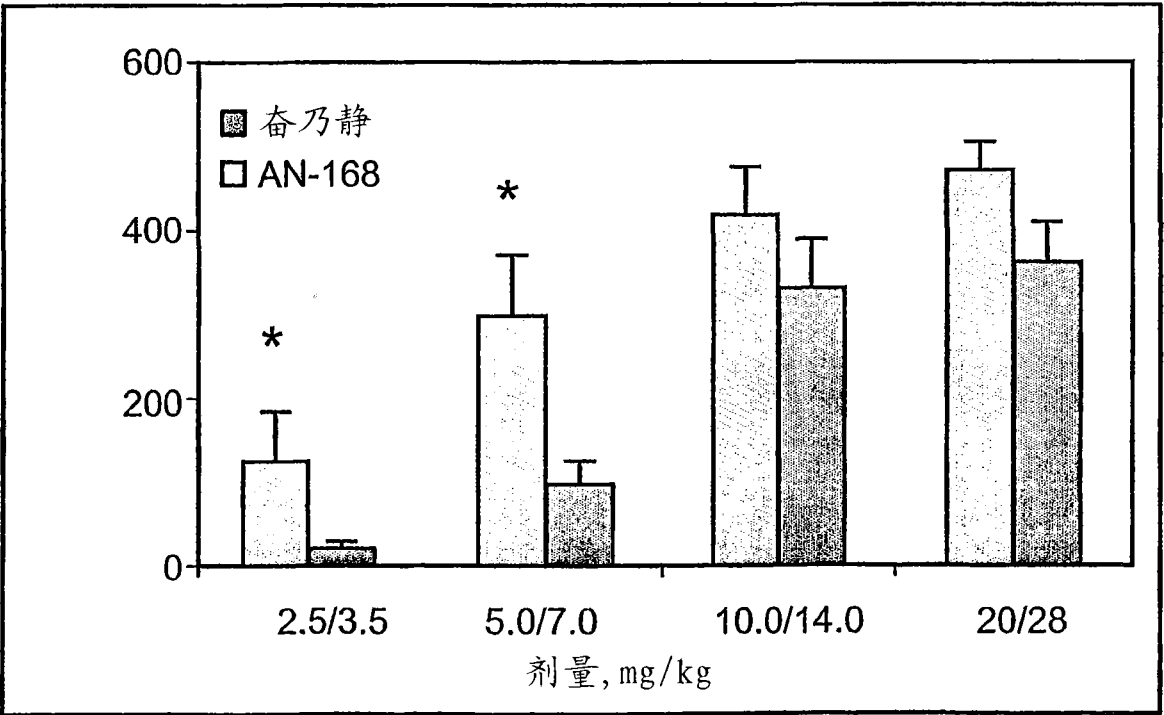


图 9b

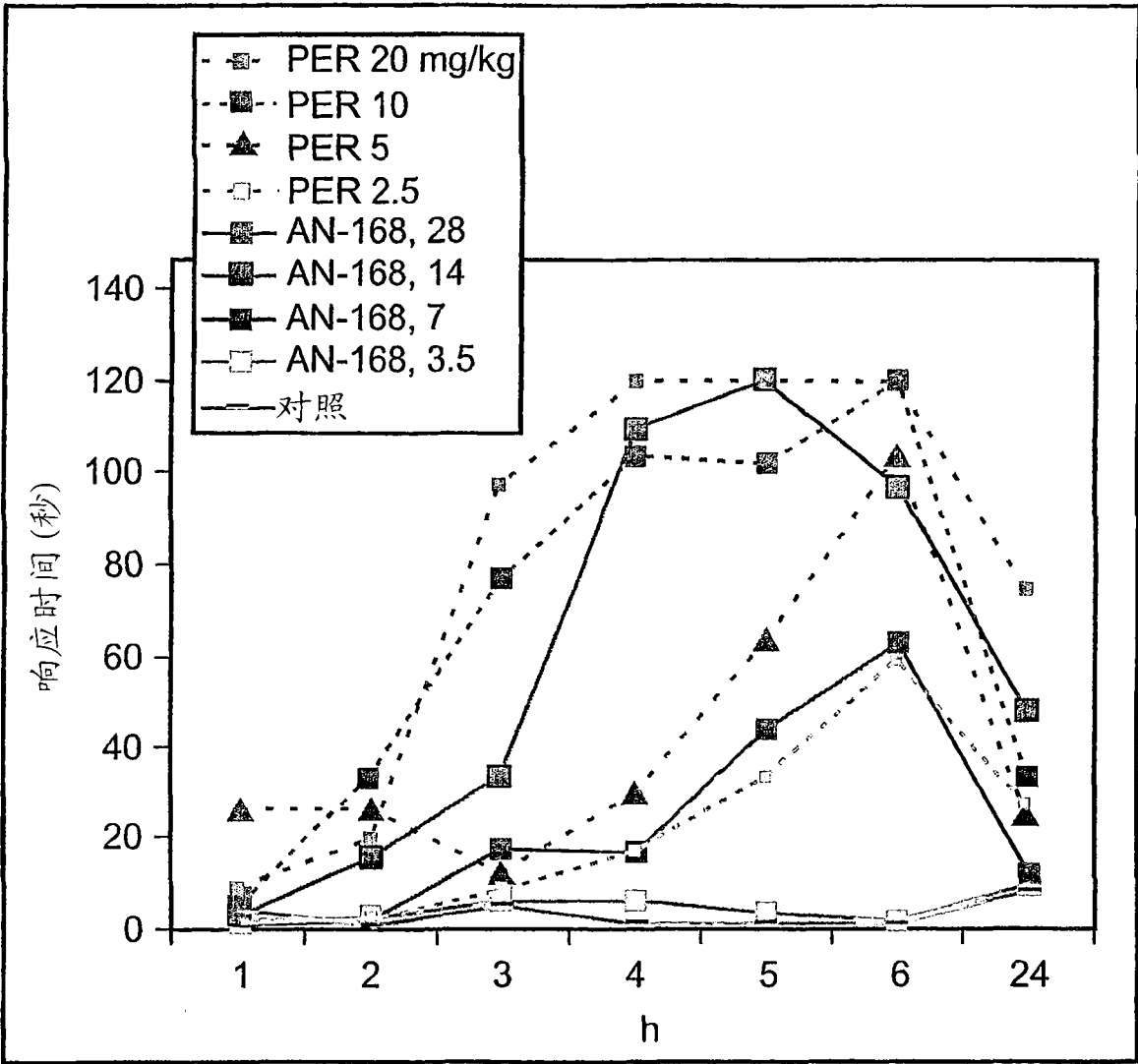


图 10a

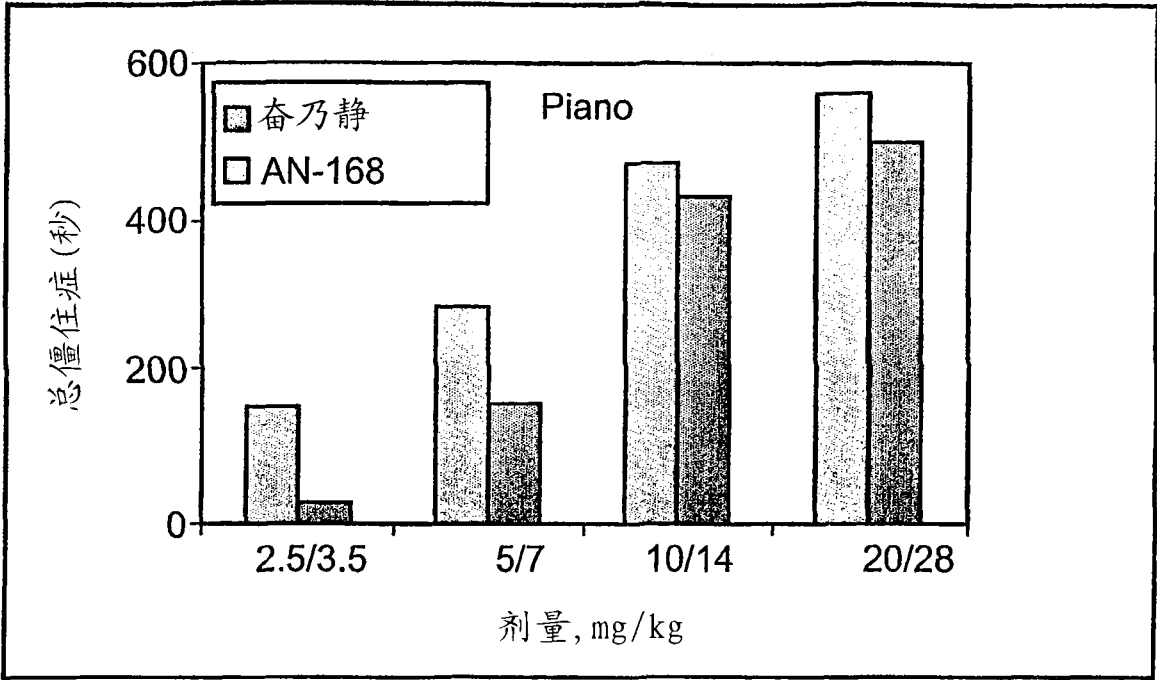


图 10b

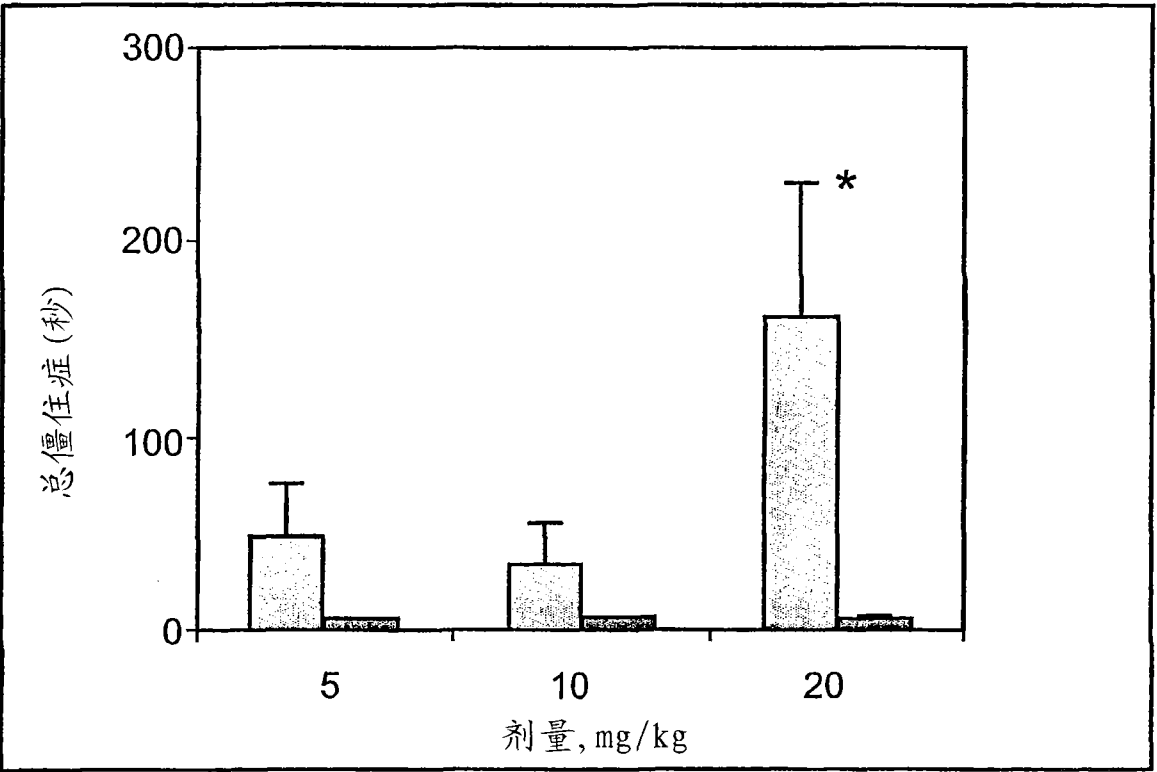


图 11

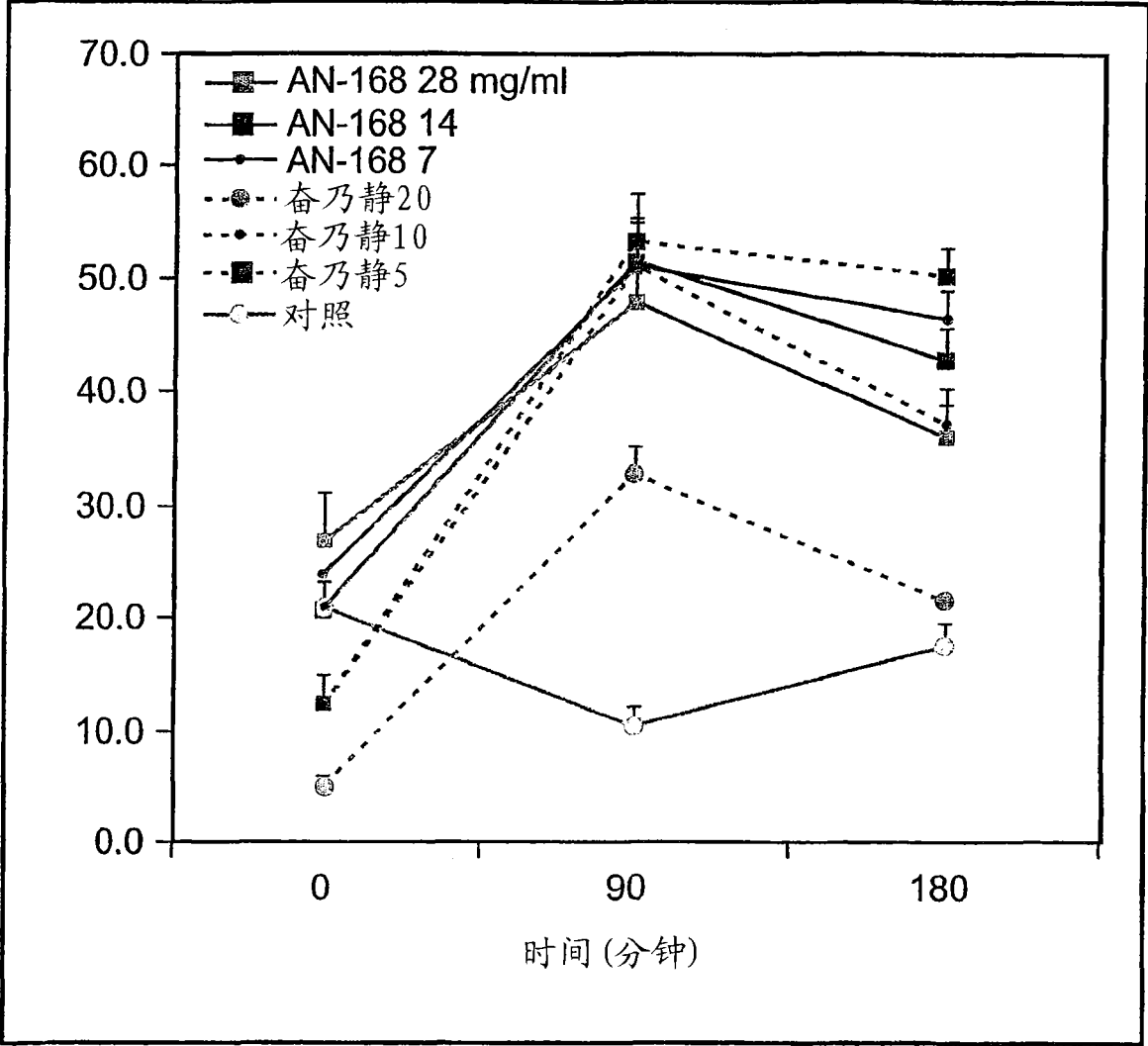


图 12

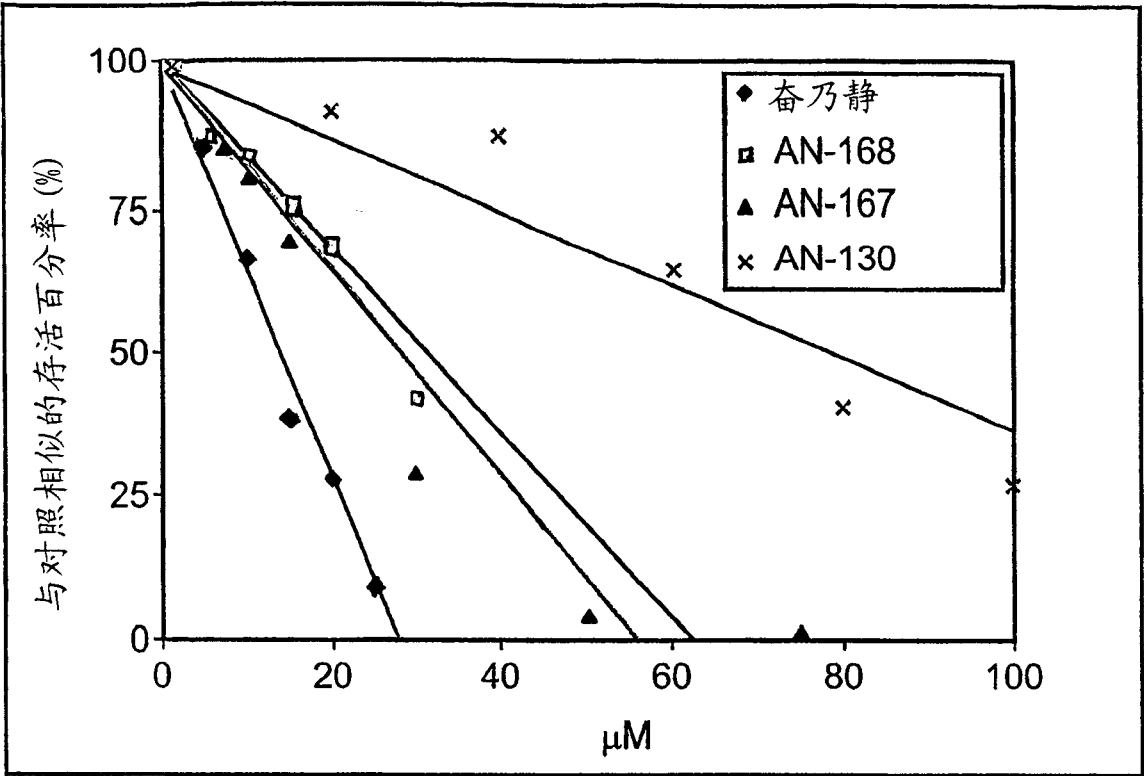


图 13

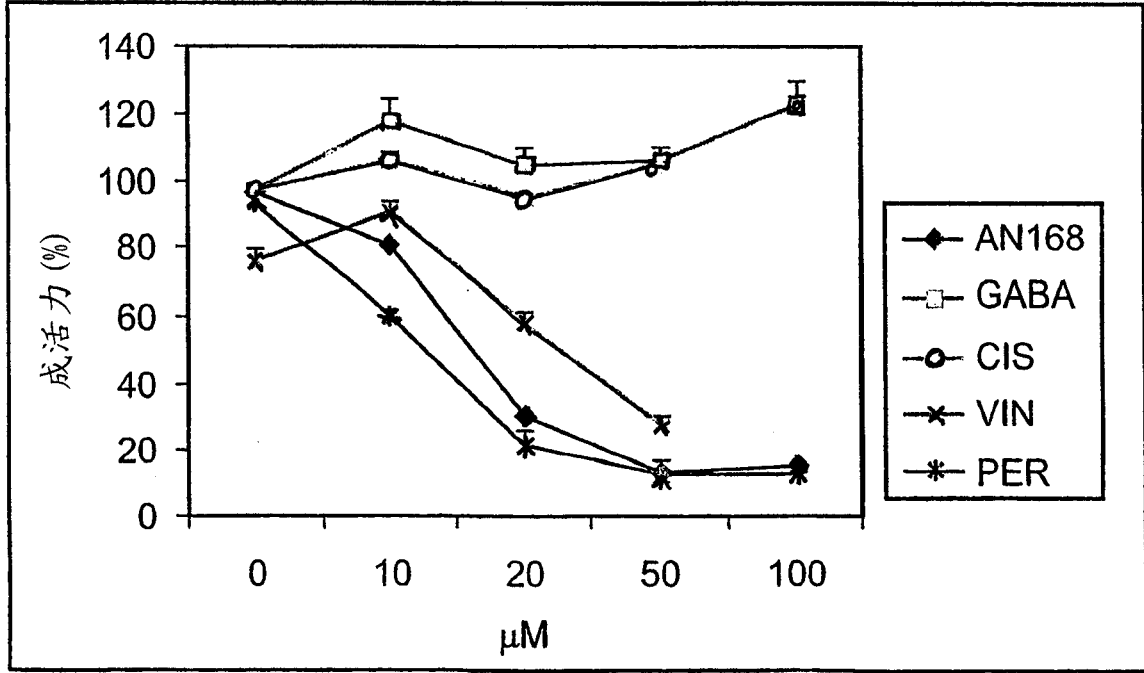


图 14

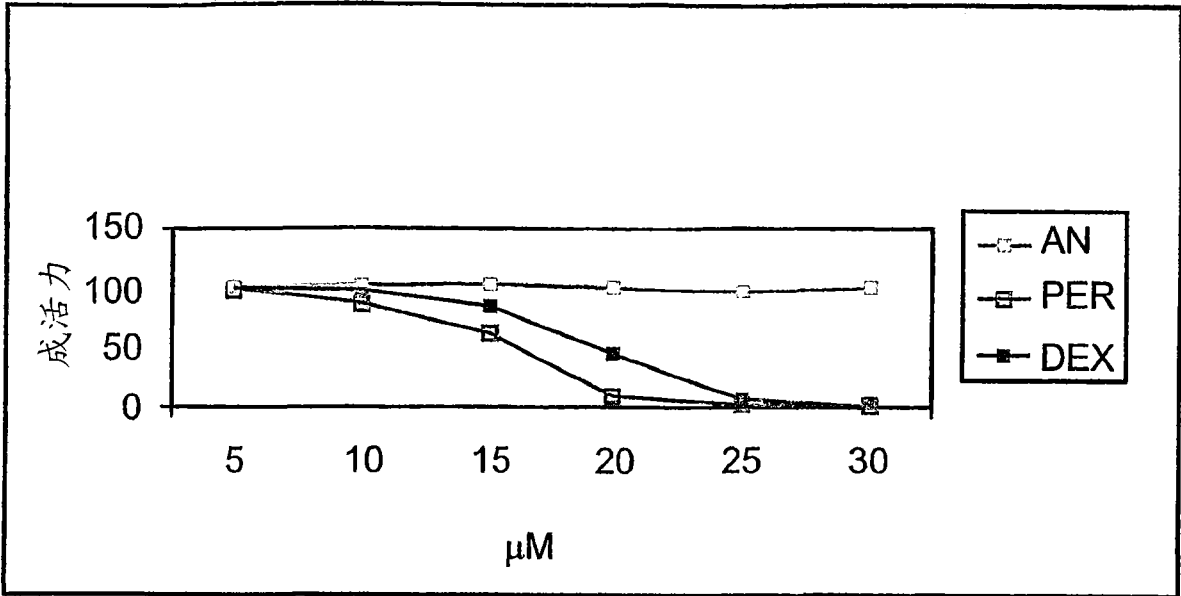


图 15

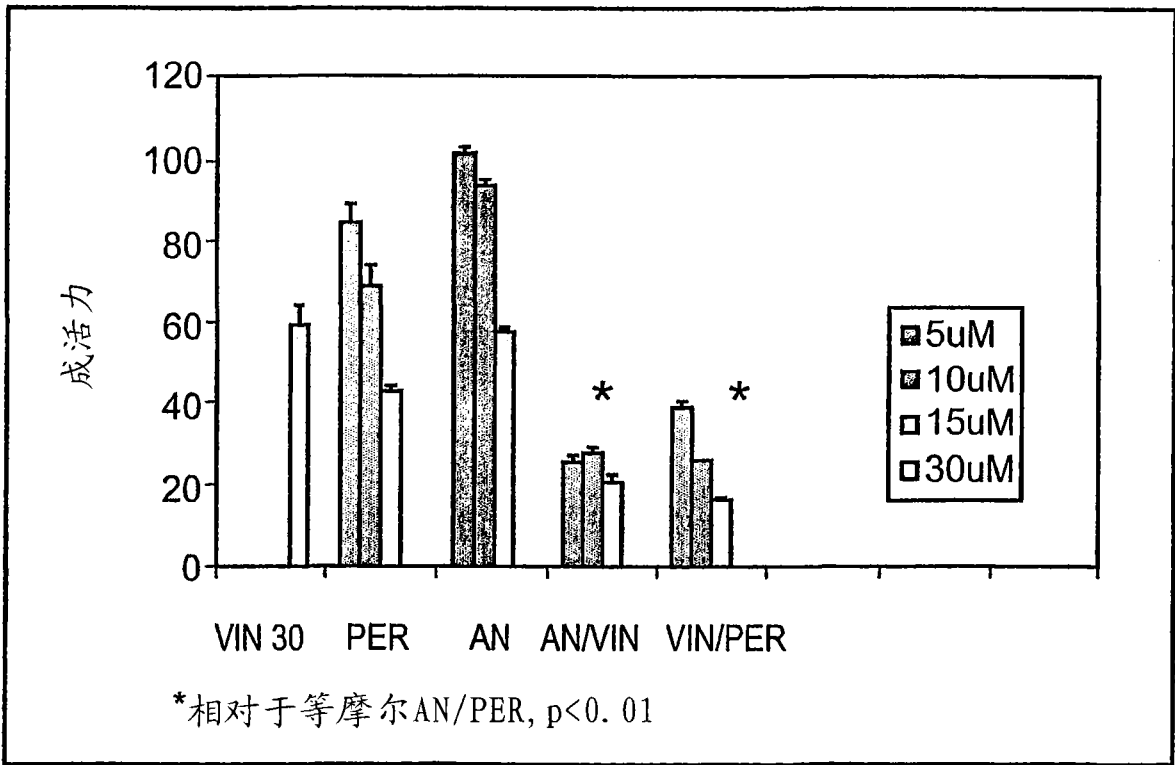


图 16

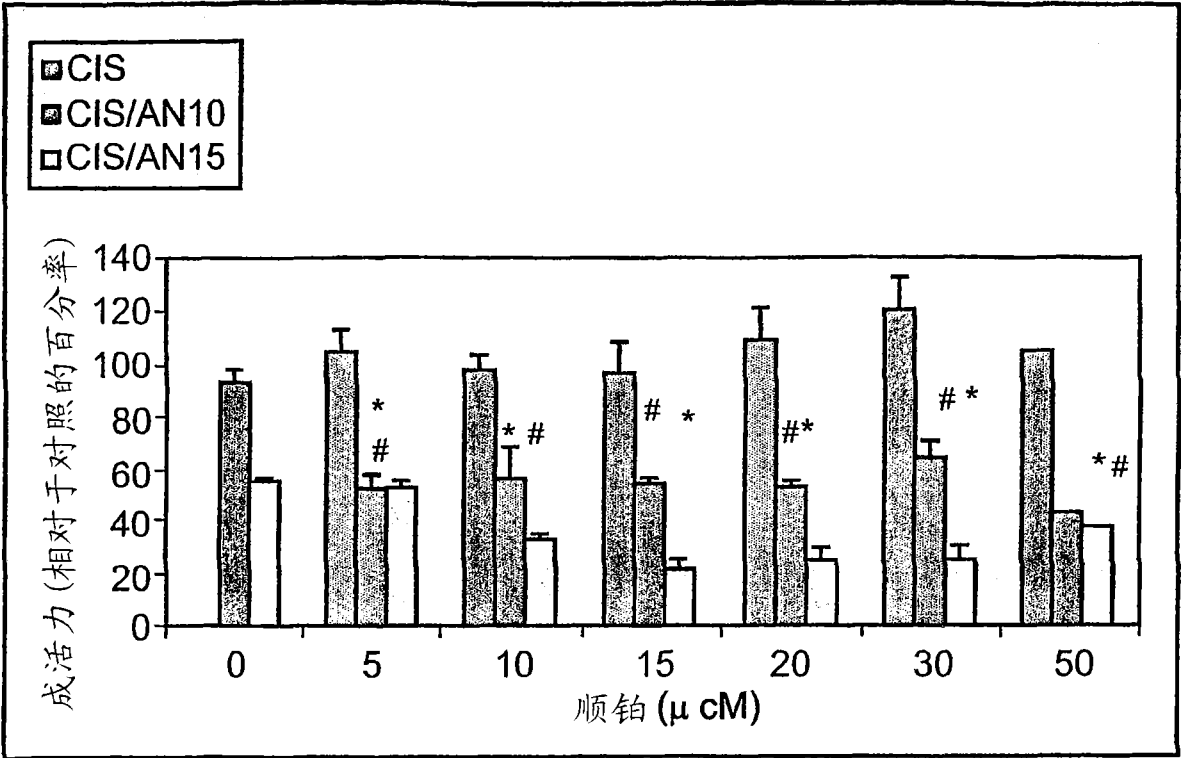


图 17

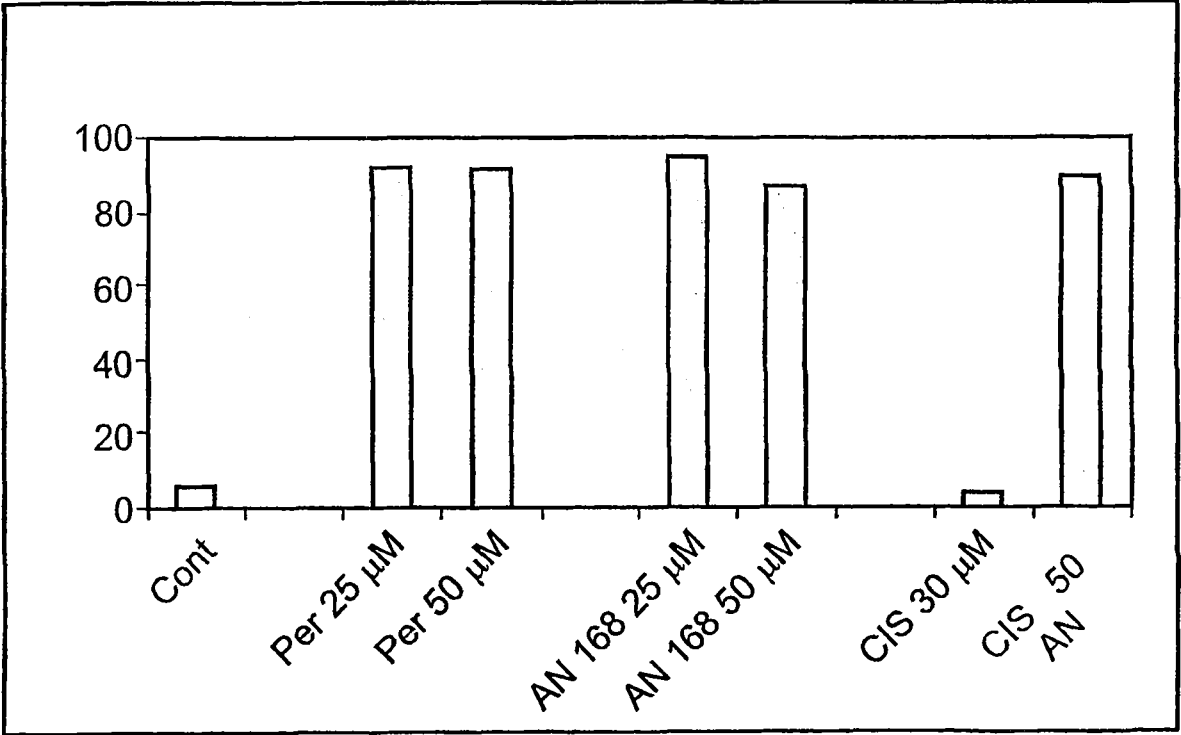


图 18

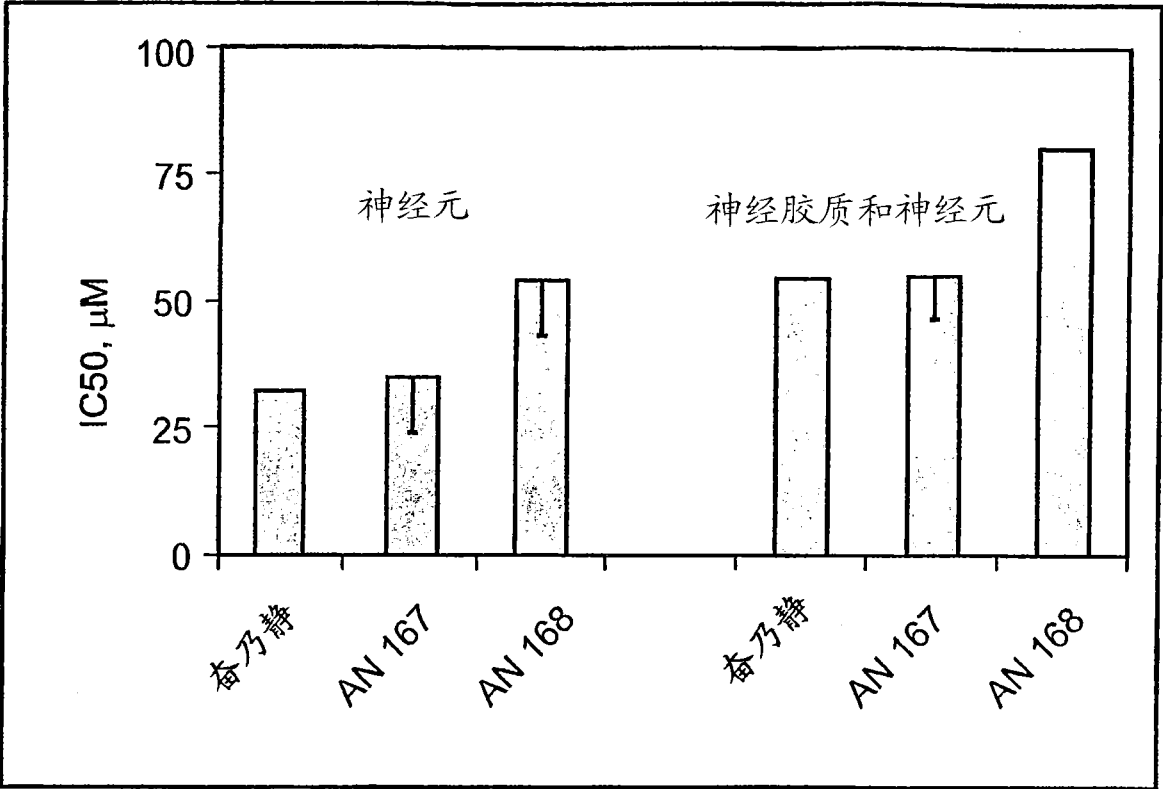


图 19

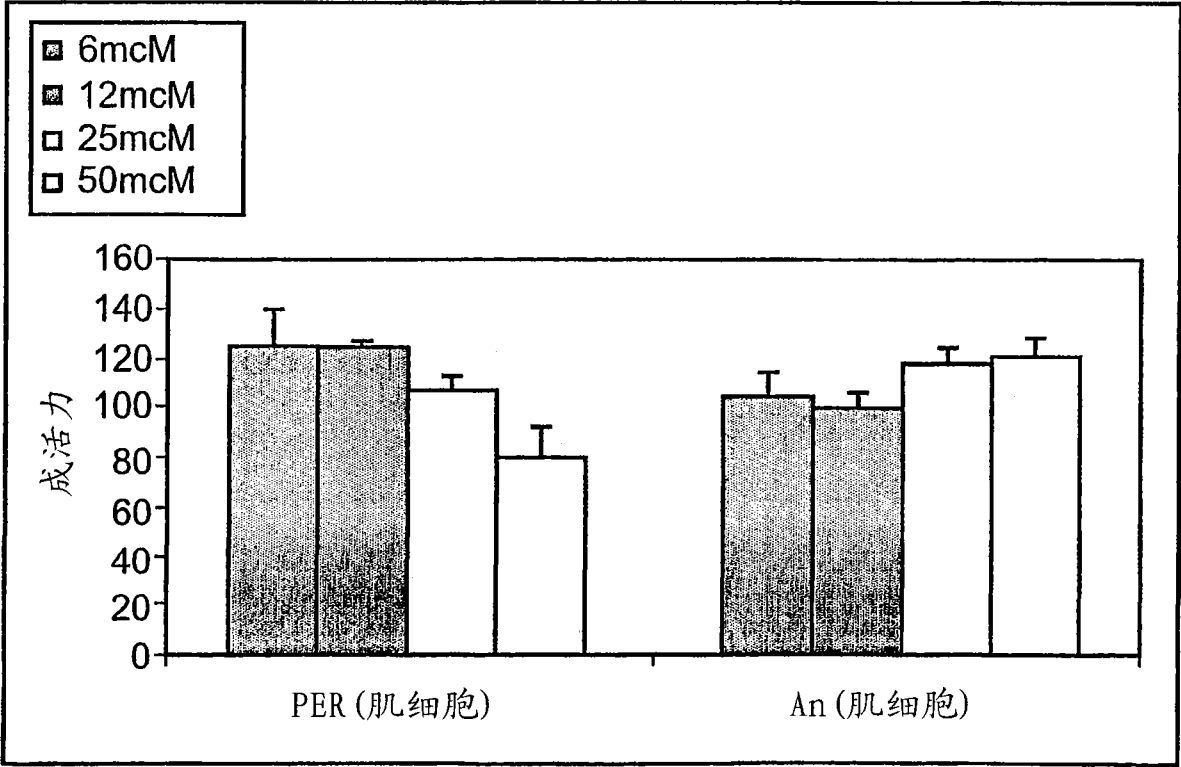


图 20

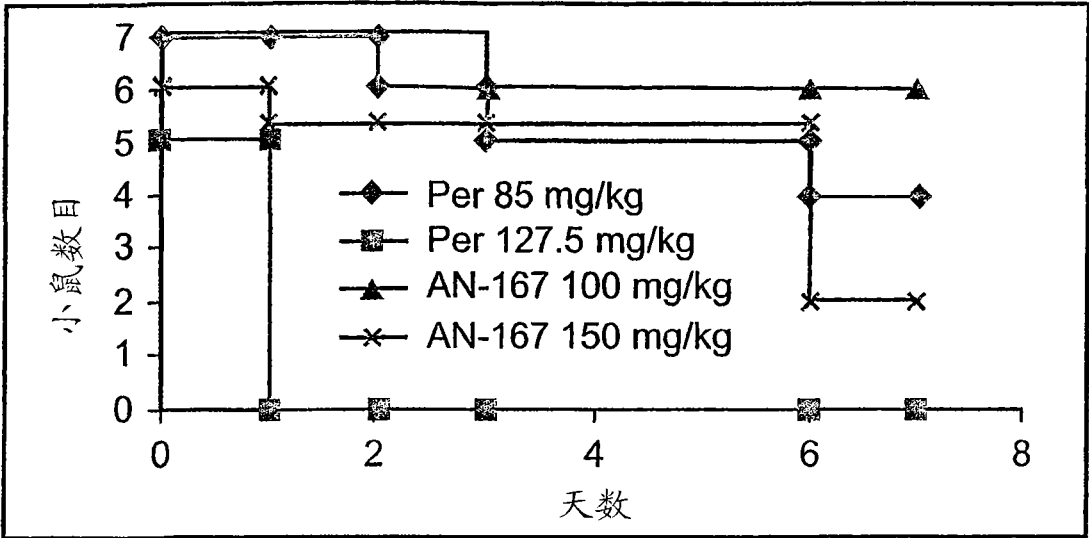


图 21

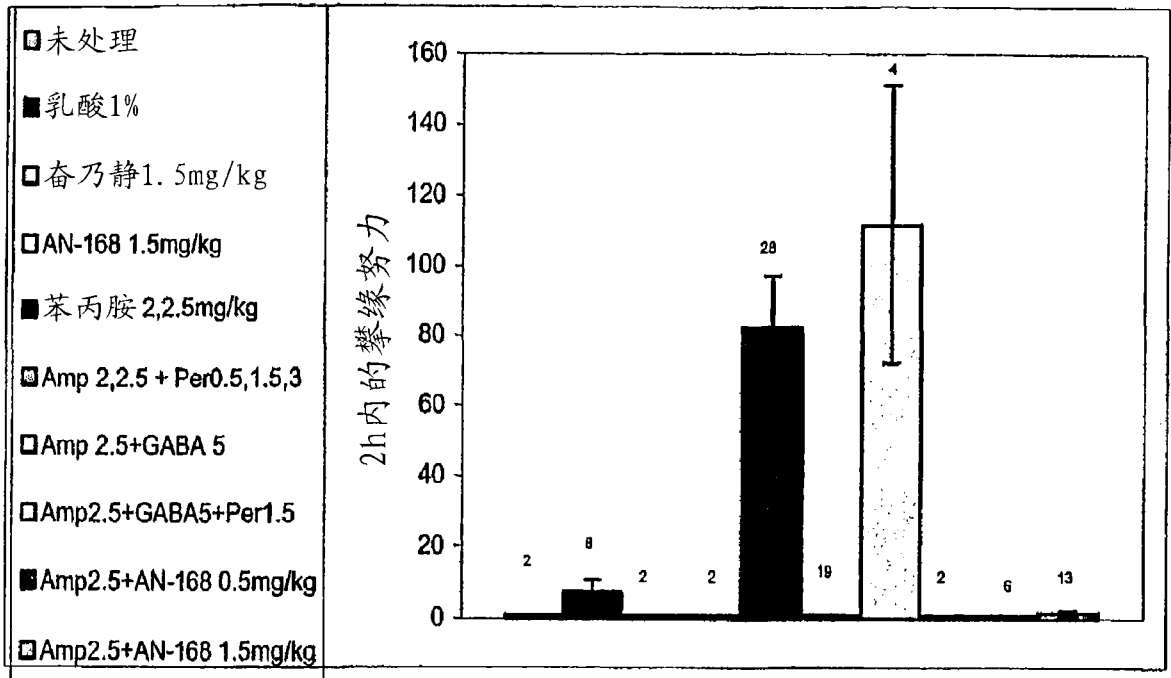


图 22

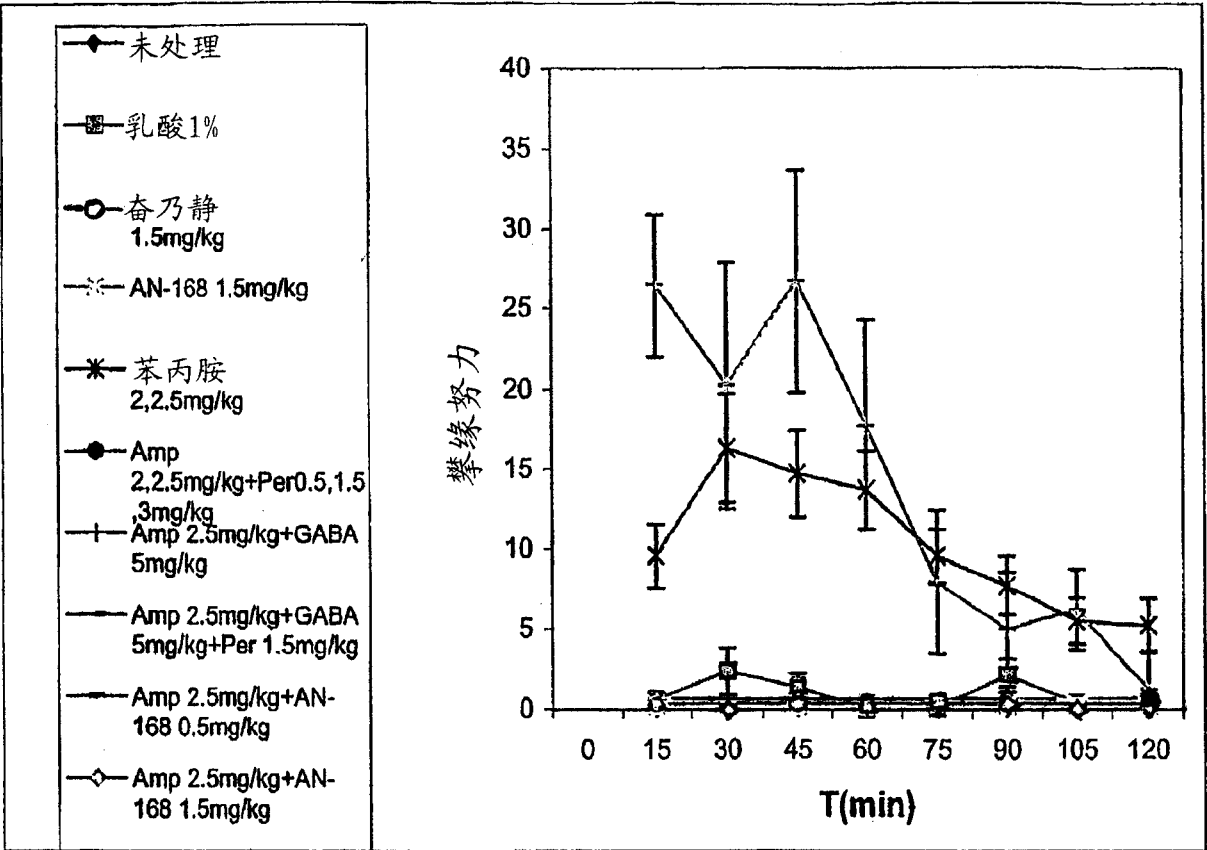


图 23

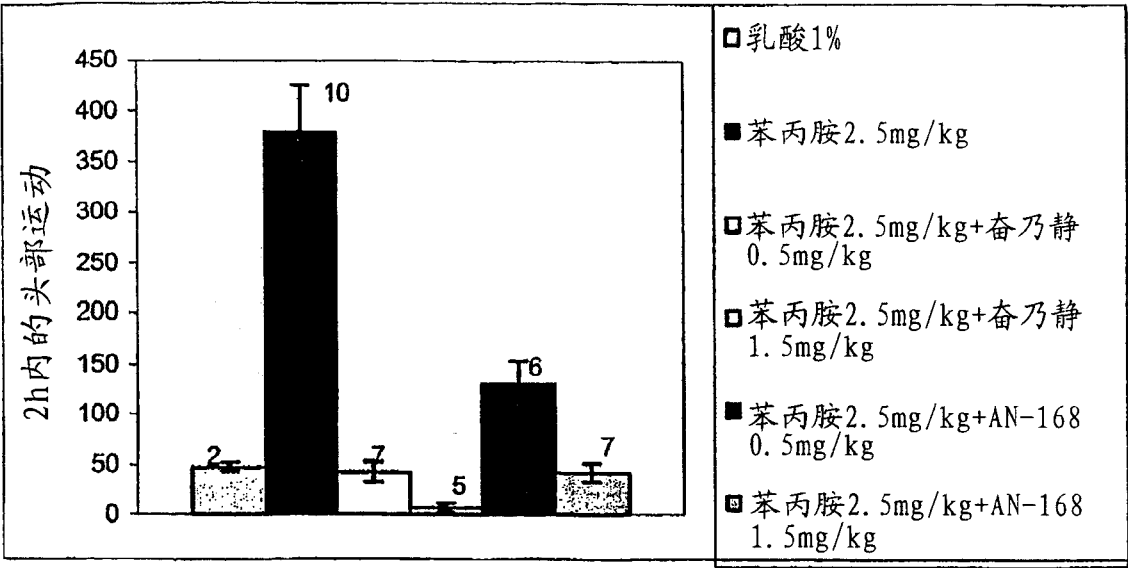


图 24

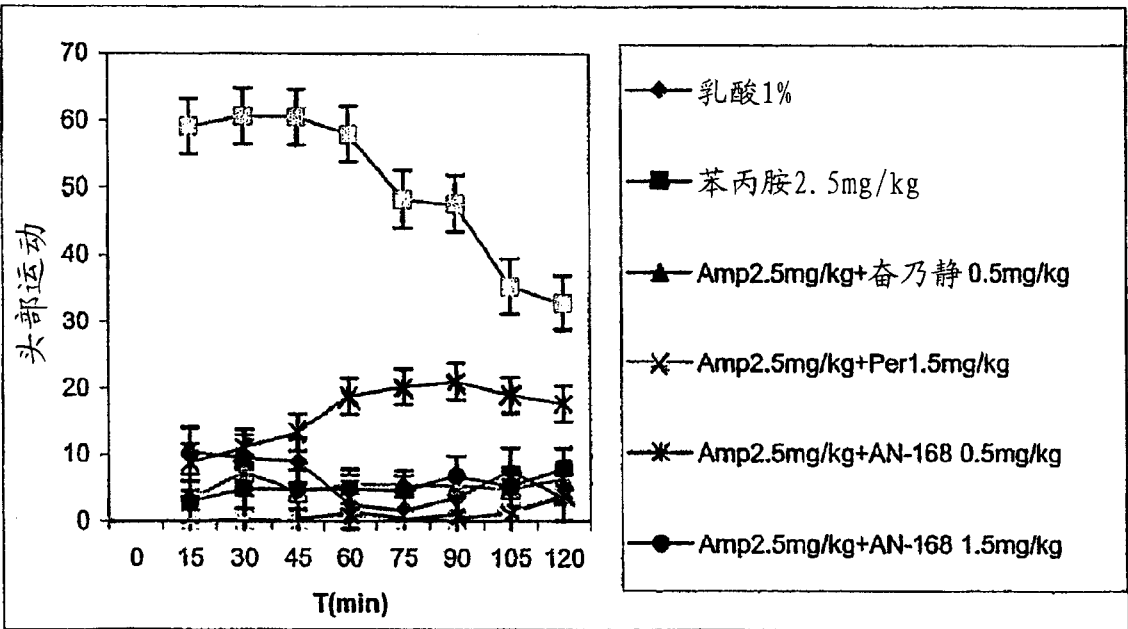


图 25

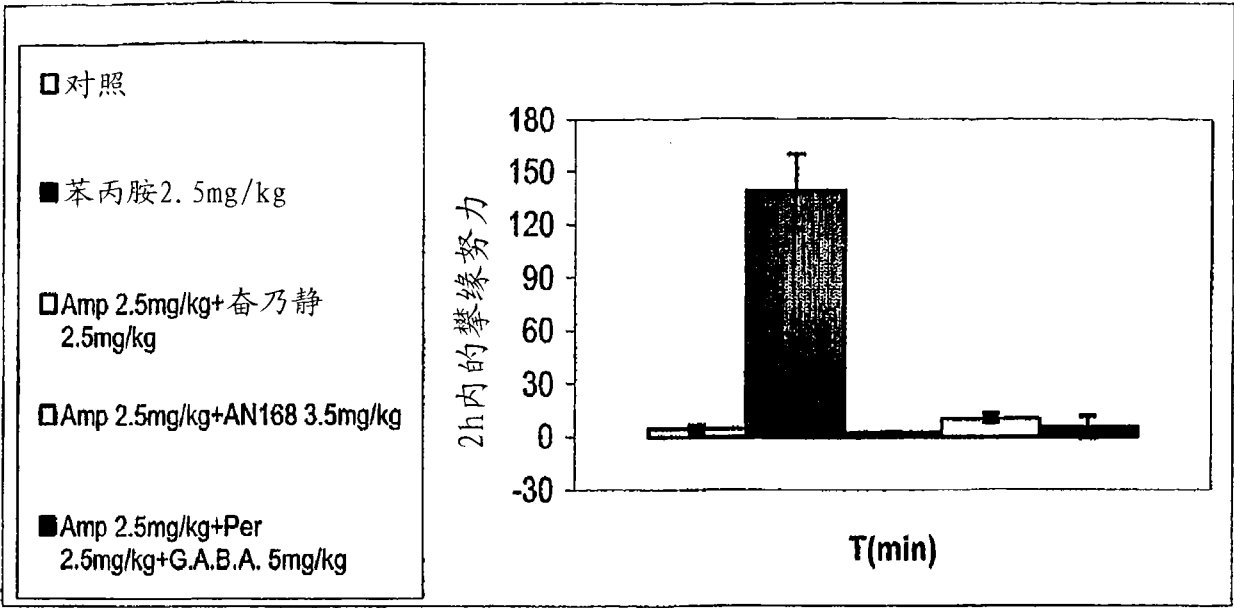


图 26

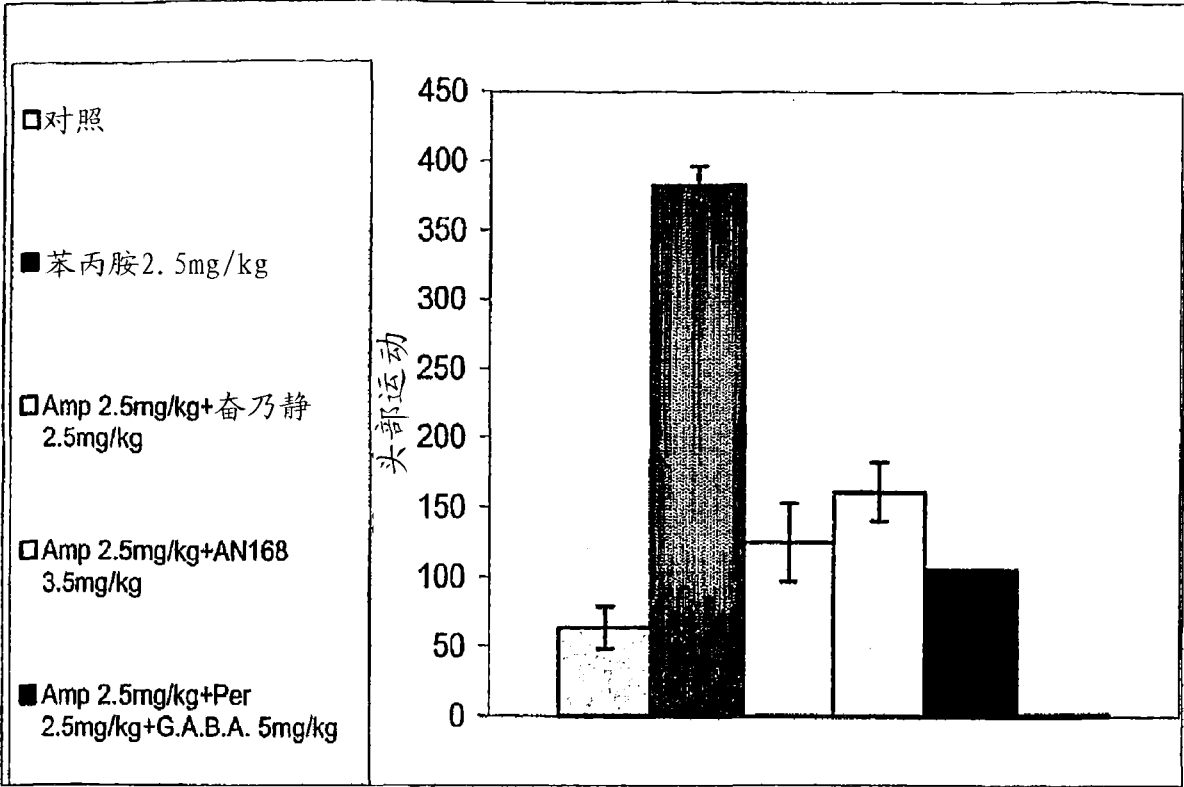


图 27

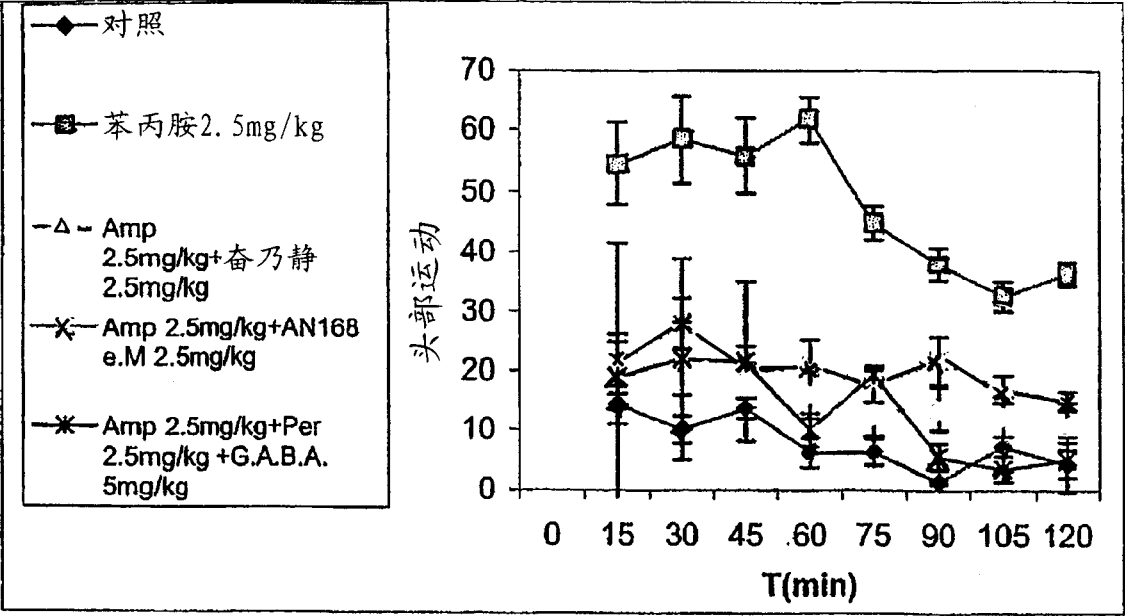


图 28

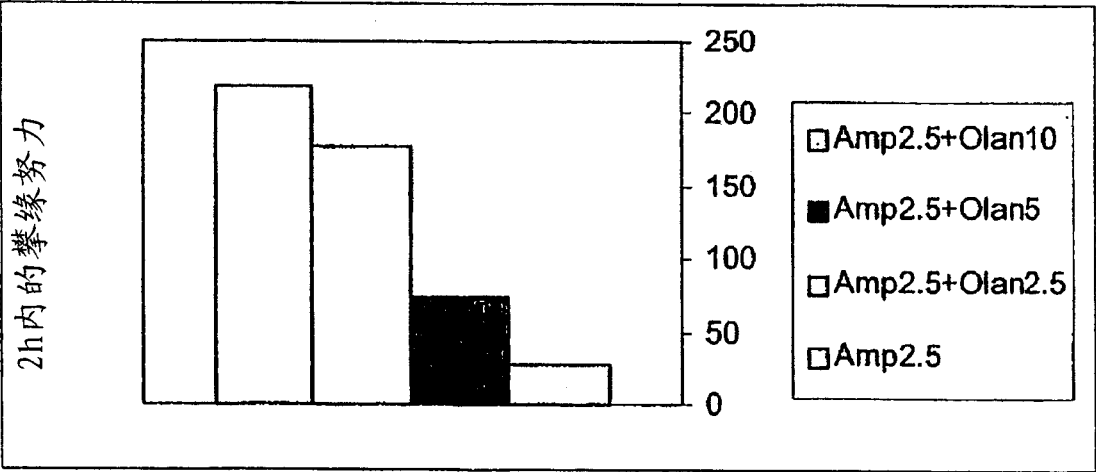


图 29

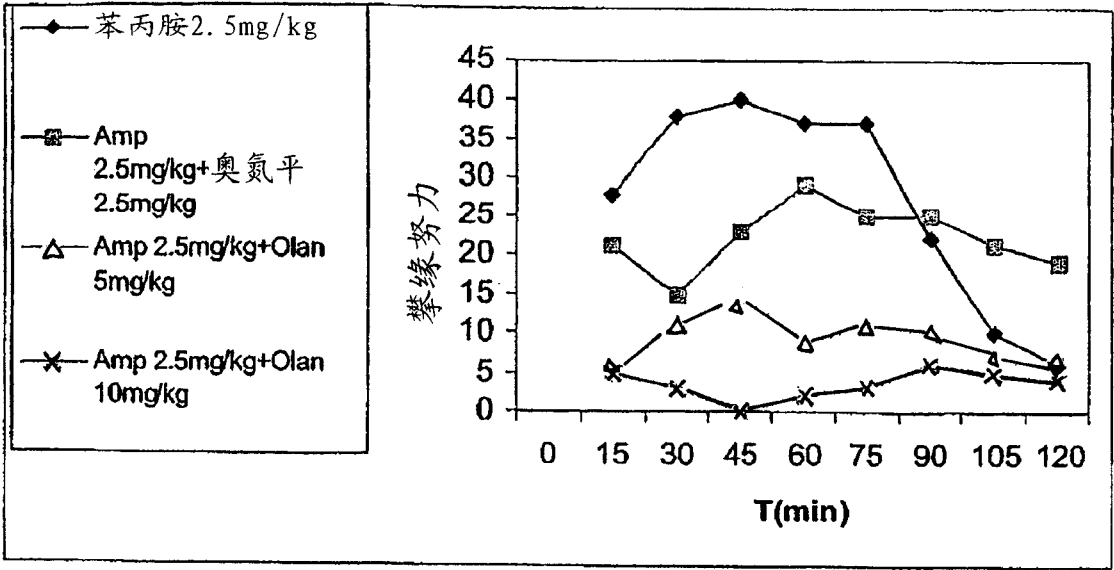


图 30

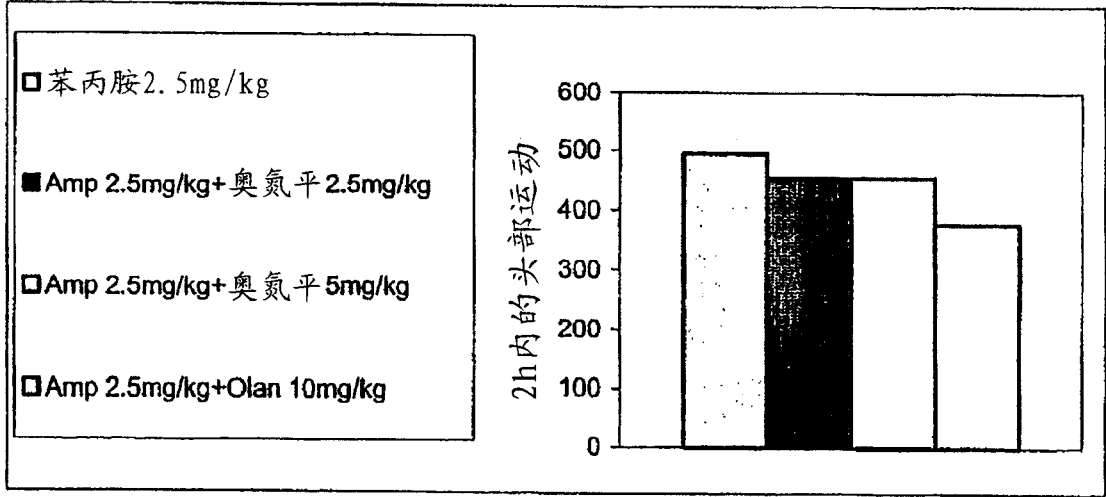


图 31

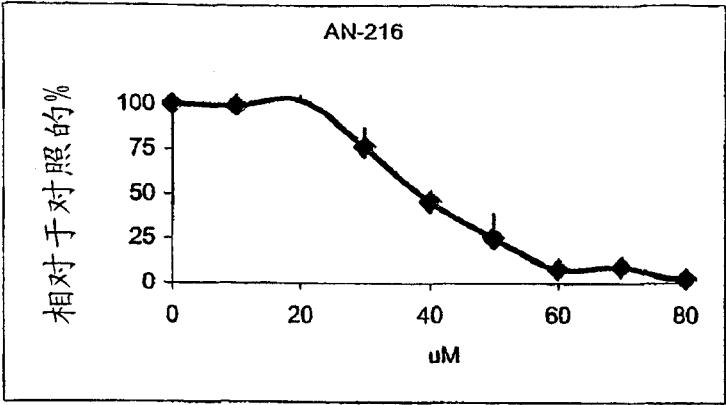


图 32a

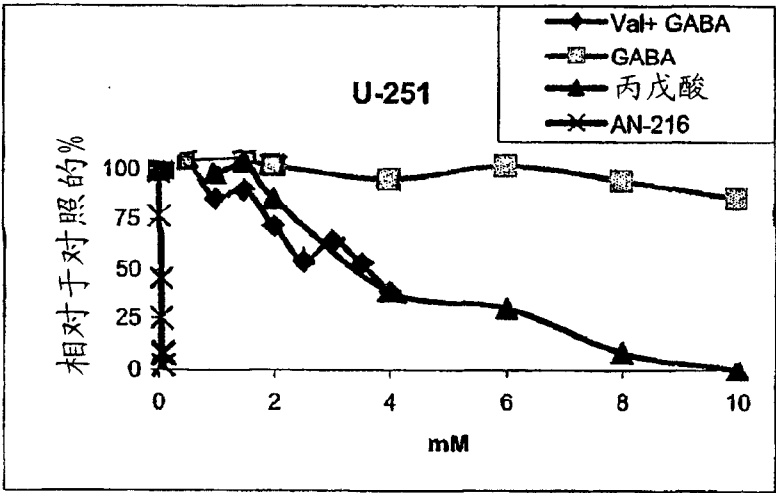


图 32b

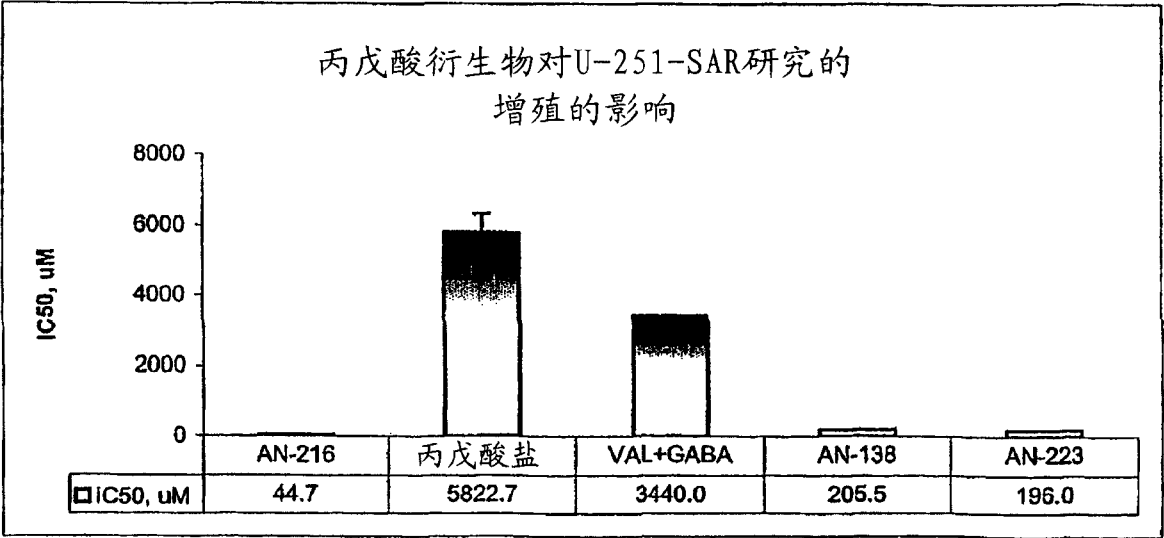


图 33

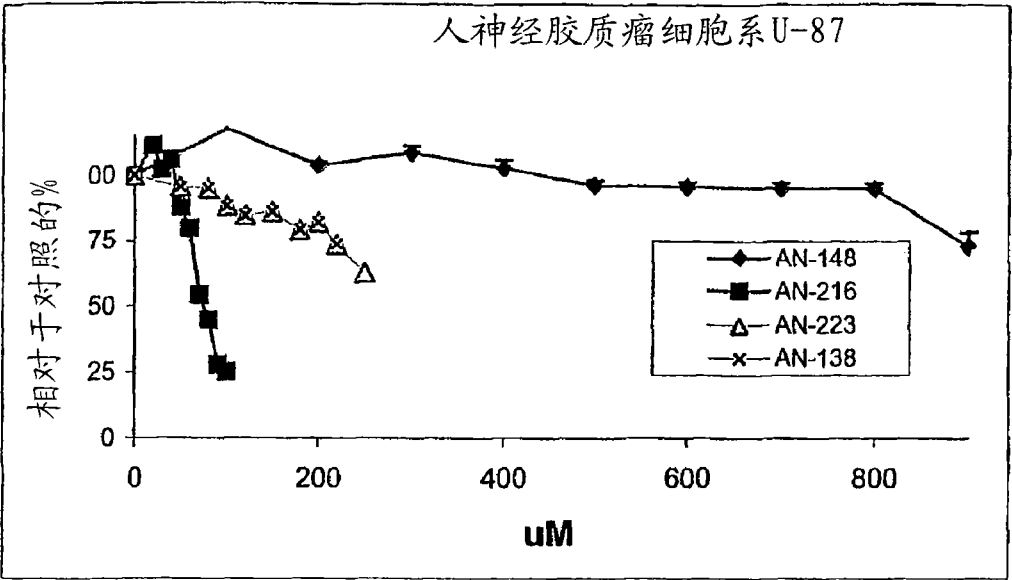


图 34

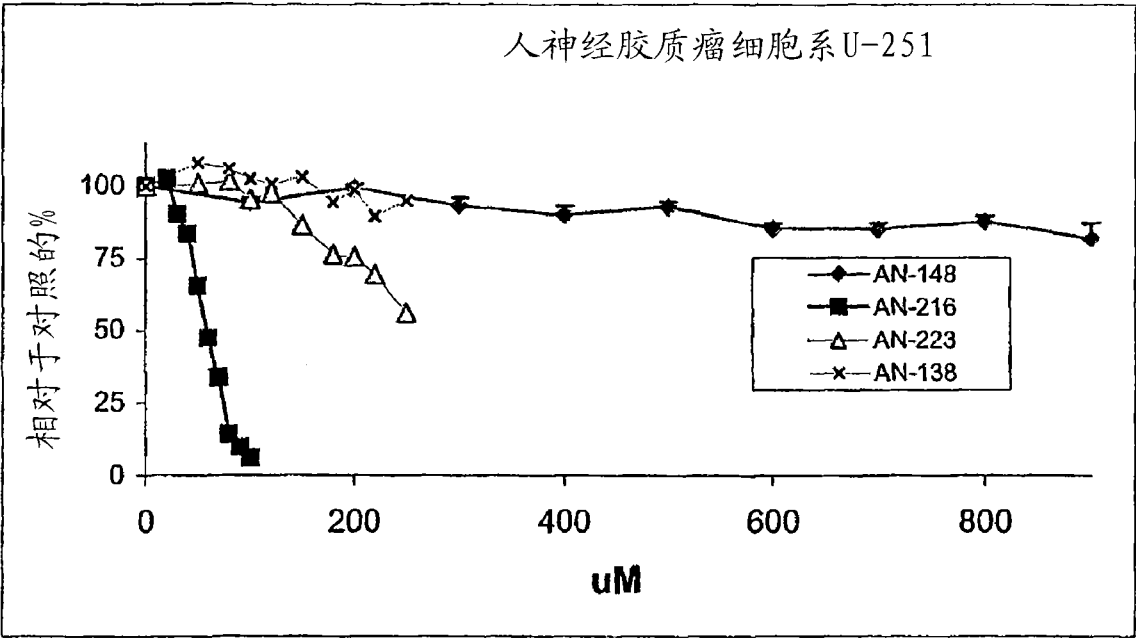


图 35

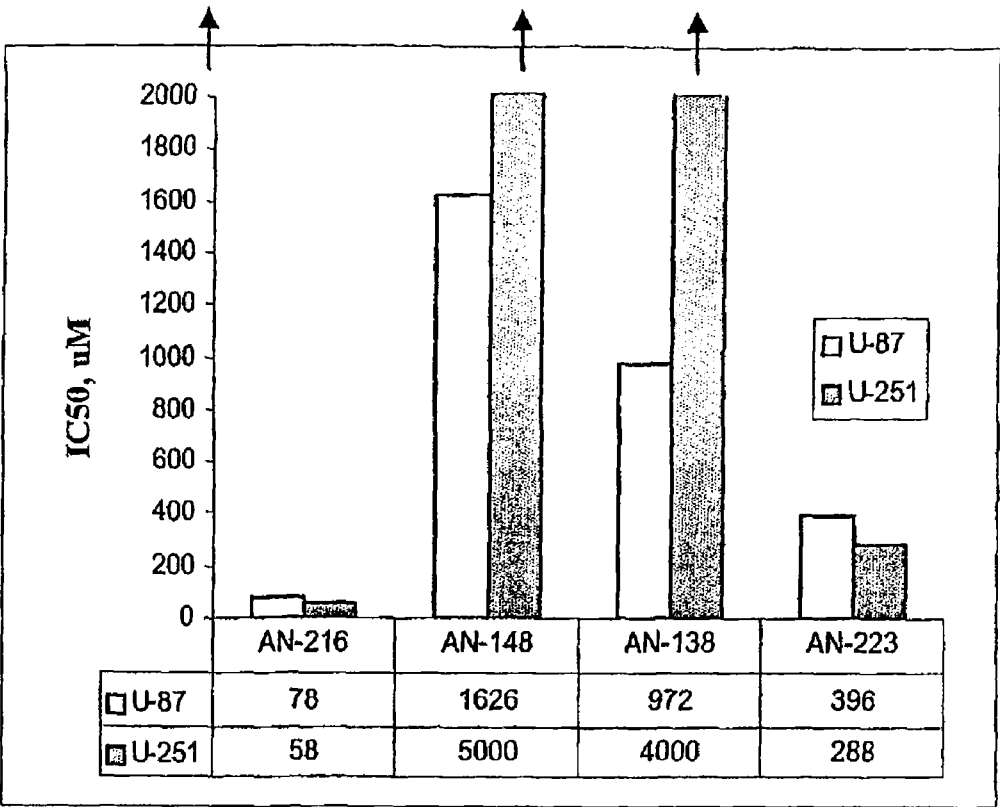


图 36