



(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 107614467 A

(43)申请公布日 2018.01.19

(21)申请号 201680028629.4

(22)申请日 2016.05.19

(30)优先权数据

62/163,652 2015.05.19 US

(85)PCT国际申请进入国家阶段日

2017.11.17

(86)PCT国际申请的申请数据

PCT/US2016/033185 2016.05.19

(87)PCT国际申请的公布数据

W02016/187377 EN 2016.11.24

(71)申请人 东北大学

地址 美国马萨诸塞州

(72)发明人 R·G·布斯

(74)专利代理机构 深圳市百瑞专利商标事务所
(普通合伙) 44240

代理人 金辉

(51)Int.Cl.

G07C 13/48(2006.01)

G07C 23/36(2006.01)

权利要求书3页 说明书24页

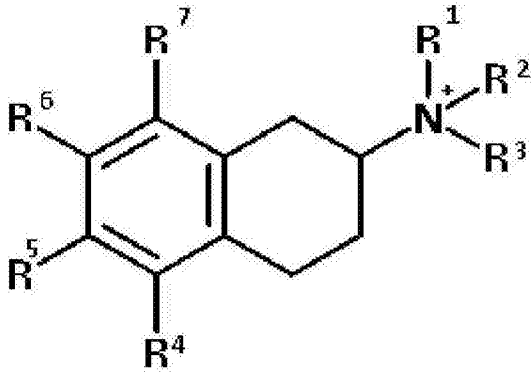
(54)发明名称

用于调节外周组织中血清素受体的化合物
和方法

(57)摘要

本发明部分涉及用于(尤其是)治疗各种疾病的组合物和方法,所述疾病包括与在胃肠道中结合血清素受体有关的那些疾病。

1. 一种化合物,其为具有式(I)结构的5-HT受体调节剂:



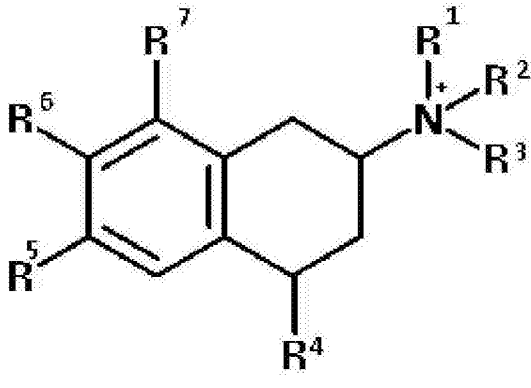
或其药学上可接受的盐、水合物或溶剂化物,其中:

R^1 、 R^2 和 R^3 中每个独立地为取代基,

R^5 、 R^6 和 R^7 中每个独立地为氢或取代基,以及

R^4 为任选取代的碳环或杂环体系。

2. 一种化合物,其为具有式(II)结构的5-HT受体调节剂:



或其药学上可接受的盐、水合物或溶剂化物,其中:

R^1 、 R^2 和 R^3 中每个独立地为取代基,

R^5 、 R^6 和 R^7 中每个独立地为氢或取代基,以及

R^4 为任选取代的碳环或杂环体系。

3. 根据权利要求1或2所述的化合物,其中所述化合物基本上不会在人脑中积累。

4. 根据权利要求3所述的化合物,其中所述带有 R^1 、 R^2 和 R^3 的氮带正电荷。

5. 根据权利要求1-4中任一项所述的化合物,其中所述化合物为调节剂,其为5-HT₁受体(例如,5-HT_{1A}、5-HT_{1B}、5-HT_{1C}、5-HT_{1D}、5-HT_{1E}、5-HT_{1F}中的一种或多种);5-HT₂受体(例如,5-HT_{2A}、5-HT_{2B}、5-HT_{2C}中的一种或多种);5-HT₃受体;5-HT₄受体;5-HT₅受体(例如,5-HT_{5A});5-HT₆受体;和HT₇受体中的一种或多种。

6. 根据权利要求1-5中任一项所述的化合物,其中所述调节选自完全激动作用、部分激动作用、拮抗作用、反向激动作用和抑制作用。

7. 根据权利要求1-6中任一项所述的化合物,其中所述化合物为血清素5-HT₇和5-HT_{1A}受体的双重部分激动剂。

8. 根据权利要求1-6中任一项所述的化合物,其中所述化合物为血清素5-HT_{2A}、5-HT_{2B}和5-HT_{2C}受体中的一种或多种的调节剂。

9. 根据权利要求8所述的化合物,其中所述化合物抑制血清素5-HT_{2c}受体。
10. 根据权利要求9所述的化合物,其中所述化合物选择性抑制与5-HT_{2a}或5-HT_{2b}有关的血清素5-HT_{2c}受体。
11. 根据权利要求1-10中任一项所述的化合物,其中所述化合物结合5-HT₁受体(例如,5-HT_{1A}、5-HT_{1B}、5-HT_{1C}、5-HT_{1D}、5-HT_{1E}、5-HT_{1F}中的一种或多种);5-HT₂受体(例如,5-HT_{2A}、5-HT_{2B}、5-HT_{2C}中的一种或多种);5-HT₃受体;5-HT₄受体;5-HT₅受体(例如,5-HT_{5A});5-HT₆受体;和5-HT₇受体中的一种或多种,结合亲和力(K_i)小于约100nM,或小于约50nM,或小于约25nM,或小于约20nM,或小于约10nM,或小于约5nM,或小于约2nM,或小于约1nM。
12. 根据权利要求1-11中任一项所述的化合物,其中所述化合物选择性结合血清素受体中的一种或多种,其受体亲和力比对另一种血清素受体的亲和力高至少约10倍,或至少约20倍,或至少约30倍,或至少约40倍,或至少约50倍,或至少约75倍,或至少约100倍。
13. 根据权利要求1-12中任一项所述的化合物,其中所述化合物是对映异构体纯的。
14. 根据前述权利要求任一项所述的化合物,其中R¹、R²和R³中每个为甲基。
15. 根据前述权利要求任一项所述的化合物,其中R⁵、R⁶和R⁷中每个独立地为氢、烷基、芳基、卤素、硝基、氨基、杂芳基、环烷基、杂环或烷氧基。
16. 根据前述权利要求任一项所述的化合物,其中R₄为任选取代的苯基、萘基或咪喃环。
17. 根据权利要求16所述的化合物,其中R₄被烷基、烷氧基或卤素取代基中的一个或多个取代。
18. 根据权利要求17所述的化合物,其中R₄被一个卤素取代基取代。
19. 根据权利要求18所述的化合物,其中R₄为被氟或氯取代的苯基。
20. 根据权利要求19所述的化合物,其中R₄为o-F或o-Cl取代的苯基。
21. 根据权利要求16所述的化合物,其中R₄具有甲基或甲氧基取代基。
22. 根据权利要求21所述的化合物,其中R₄为间甲基或间甲氧基取代的苯基。
23. 根据权利要求16所述的化合物,其中R₄为未被取代的萘基。
24. 根据权利要求1-23中任一项所述的化合物,其中所述化合物不是用于P450的一种或多种形式的生理相关的底物,所述P450的一种或多种形式选自CYP1A2、CYP2C19、CYP2C9、CYP2D6、CYP2E1和CYP3A4。
25. 一种药物组合物,包含治疗有效量的权利要求1-24中任一项所述的化合物,以及药学上可接受的赋形剂或载体。
26. 根据权利要求25所述的药物组合物,其中所述化合物基本上是对映异构体纯的。
27. 根据权利要求26所述的药物组合物,其中所述组合物包含至少约70%,或至少约80%,或至少约85%,或至少约90%,或至少约95%,或至少约97%,或至少约99%的单一对映异构体。
28. 根据权利要求25-27中任一项所述的药物组合物,其中所述药物组合物被配制用于长效或持续释放。
29. 根据权利要求25-28中任一项所述的药物组合物,其中所述制剂适于口服递送。
30. 根据权利要求25-29中任一项所述的药物组合物,其中所述制剂适于经粘膜递送。
31. 根据权利要求25-30中任一项所述的药物组合物,其中所述制剂为胶囊、片剂、贴剂或锭剂形式。

32. 用于治疗或预防胃肠失调或病症的方法,包括将前述权利要求中任一项所述的化合物或组合物施用给有需要的患者。

33. 根据权利要求32所述的方法,其中所述胃肠失调或病症选自炎症性肠病、肠易激综合征、乳糜泻病和肠道感染。

34. 根据权利要求32或33所述的方法,其中所述患者患有克罗恩氏病或溃疡性结肠炎。

35. 用于治疗或预防功能性胃肠失调的方法,包括将前述权利要求中任一项所述的化合物或组合物施用给有需要的患者。

36. 用于治疗或预防心肺失调的方法,包括将前述权利要求中任一项所述的组合物或组合物施用给有需要的患者。

37. 根据权利要求36所述的方法,其中所述心肺失调是心脏瓣膜病和肺动脉高压中的一种或多种。

用于调节外周组织中血清素受体的化合物和方法

技术领域

[0001] 本发明一部分涉及用于治疗各种疾病的组合物和方法,包括那些与血清素受体结合有关的疾病,例如胃肠道和心肺失调或病症。

背景技术

[0002] 胃肠(GI)道是体内血清素(5-羟色胺(5-HT))的最大生产者,因此它与胃肠功能和生理学密切相关。肠嗜铬(EC)细胞产生的血清素是一种重要的肠粘膜信号分子,并且已经发现与许多胃肠道失调或病症有关,包括炎症性肠病和肠易激综合征。

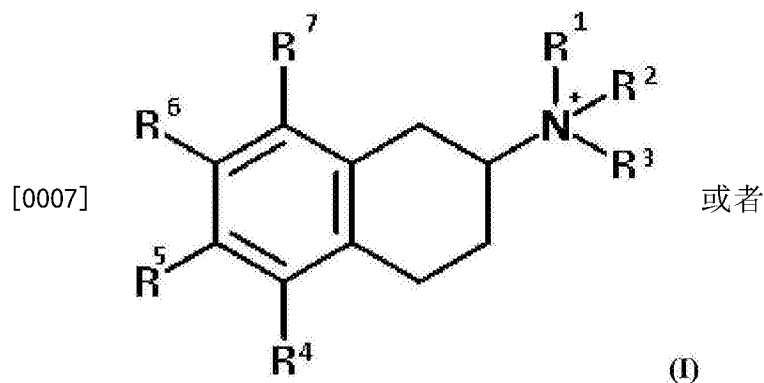
[0003] 阿洛司琼(LOTRONEX)是一种5-HT₃受体拮抗剂,于2000年被美国食品和药物管理局批准为用于治疗以腹泻为主的IBS的第一种药物。但是,这种药物已经表现出难以接受的批后副作用谱,由此导致该药暂时退出市场。同时,血清素5-HT_{2B}受体的激活与心脏瓣膜病和肺动脉高压有关(Fitzgerald等,Mol Pharmacol,2000;57:75-81;Setola等,Mol Pharmacol,2005 68:20-33;Launay J等,Nat Med,2002 8:1129-1135),并且5-HT_{2B}受体信号的减弱可以预防和/或逆转心肺失调(Janssen等,Biomed Res Int,2015;2015:438403;Rothman等,Expert Opin Drug Saf.,2009,5月;8(3):317-29)。

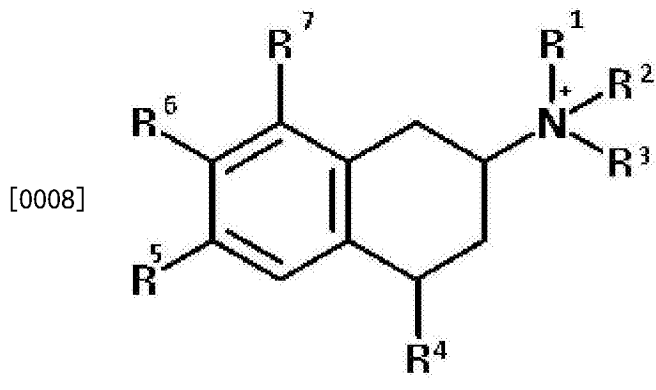
[0004] 仍然需要能安全地调节血清素受体(5-羟色胺受体或5-HT受体)的药剂,以用于治疗胃肠和心肺失调或病症。

发明内容

[0005] 因此,本发明提供激动或拮抗一种或多种血清素受体的组合物和方法,其可用于例如治疗各种胃肠或心肺失调或病症。

[0006] 在一个方面,本发明提供一种化合物或包含一种化合物的组合物,该化合物具有式I或式II的结构:





[0009] 其中 R^1 至 R^7 为氢或独立选择的取代基。本文公开了合适的取代基。在各种实施例中， R^1 、 R^2 和 R^3 都不是氢。例如，在一些实施例中， R^1 、 R^2 和 R^3 为烷基（例如，甲基），或者可以一起形成杂环， R^4 、 R^5 、 R^6 和 R^7 中的每个独立地为氢、羟基、亚硫酰基（sulfoxy）、卤素、酰基、酰氧基、烷基、杂烷基、烯基、杂烯基、炔基、杂炔基、烷氧基、环烷基、杂环基、芳基、芳基烷基、芳基卤素、芳基羟基、芳基氰基、芳基三氟甲基、芳基三氟甲氧基、芳基硝基、芳基三氟甲氧基、芳基硝基和芳基醚基、芳基酯基、芳基磺酰基、芳基亚磺酰基、芳基氨磺酰基、芳基磺酸酯基、芳基亚硫酰基（arylsulfoxy）、芳基磷酸酯基、芳基羰基、芳基羧酸酯基、芳基氨基甲酸酯基、芳基胺基、芳基酰亚胺基、杂芳基、杂芳基烷基、杂芳基卤素、杂芳基羟基、杂芳基氰基、杂芳基三氟甲基、芳基三氟甲氧基、芳基硝基、杂芳基三氟甲氧基、杂芳基硝基和杂芳基醚基、杂芳基酯基、杂芳基磺酰基、杂芳基亚磺酰基、杂芳基磺酰胺基、杂芳基磺酸酯基、杂芳基亚硫酰基、杂芳基磷酸酯基、杂芳基羰基、杂芳基羧酸酯基、杂芳基氨基甲酸酯、杂芳基胺基、杂芳基酰亚胺基、奎尼丁、吗啉，并且任意环结构任选被本文所述的任意取代基取代，条件是任意两个相邻的取代基可以一起形成碳环或杂环体系。

[0010] 在各种实施例中， R^4 、 R^5 、 R^6 和 R^7 中的任一个是烃或杂环体系。在一些实施例中，所述烃或杂环体系独立地选自苯基、噻吩基、呋喃基、嘧啶基、噁唑基、噻唑基、吡啶基、萘基、喹啉基、吲哚基、苯并噻吩基、苯并呋喃基、吡咯基、咪唑基、吡唑基、三唑基、异噁唑基、哒嗪基、吡嗪基、嘧啶基、噁二唑基、苯并咪唑基和三嗪基，其中每一个可以含有取代基（即任选地被取代）。在一些实施例中，所述杂环体系可以含有一个或多个选自由氧、硫、氮及其组合组成的组中的杂原子。

[0011] 在具体的实施例中，仅 R^4 为任选被取代的烃或杂环体系。在具体的实施例中，仅 R^4 为任选被取代的烃或杂环体系， R^1 、 R^2 和 R^3 均为烷基，且 R^5 、 R^6 和 R^7 中的每个独立地为氢、羟基、亚硫酰基、卤素、酰氧基、烷基、杂烷基、烯基、杂烯基、炔基、杂炔基、酰基和烷氧基。

[0012] 在各种实施例中，所述化合物或组合物基本上不会在人脑中积累。在各种实施例中，所述化合物或组合物在外周组织中不能迅速被代谢掉。在各种实施例中，上述式中的带有 R^1 、 R^2 和 R^3 的氮带正电荷。例如，在各种实施例中，本发明的化合物或组合物具有式I或式II的结构，并且 R^1 、 R^2 和 R^3 均为烷基基团，包括甲基、乙基、丙基、异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基、戊基、异戊基、新戊基和己基，它们可以任选地被取代。在各种实施例中， R^1 、 R^2 和 R^3 均为相同的烷基基团。在各种实施例中， R^1 、 R^2 和 R^3 中的两个或三个为不同的烷基基团。在一些实施例中， R^1 、 R^2 和 R^3 每个为甲基。

[0013] 在各种实施例中，所述化合物或组合物为调节剂，其为5-HT₁受体（例如，5-HT_{1A}、5-HT_{1B}、5-HT_{1C}、5-HT_{1D}、5-HT_{1E}、5-HT_{1F}中的一种或多种）；5-HT₂受体（例如，5-HT_{2A}、5-HT_{2B}、5-HT_{2C}

中的一种或多种);5-HT₃受体;5-HT₄受体;5-HT₅受体(例如,5-HT_{5A});5-HT₆受体;和HT₇受体中的一种或多种。在一些实施例中,经调节的5-HT受体存在于胃肠道中(例如,胃、小肠、大肠和直肠中的一个或多个),并且包括其所有子段(例如,十二指肠、空肠和回肠、横结肠、降结肠、升结肠、乙状结肠和盲肠)。

[0014] 在各种实施例中,所述化合物或组合物基本上是对映异构体纯的。在一些实施例中,所述组合物包含至少约70%,或至少约80%,或至少约85%,或至少约90%,或至少约95%,或至少约97%,或至少约99%的单一对映异构体。在各种实施例中,有至少约85%,或至少约90%,或至少约95%,或至少约97%,或至少约99%的单一对映异构体。在一些实施例中,所述单一对映异构体具有尚未在相应的对映异构体中发现的功能性特性(例如,血清素受体选择性和/或受体亲和力)。

[0015] 在各种实施例中,本发明的药物组合物被配制用于长效或持续释放。在一些实施例中,所述制剂适于口服递送和/或经粘膜递送(例如,胶囊、片剂、贴剂或锭剂)。

[0016] 在一些方面,本发明涉及用于治疗或预防胃肠道失调或病症的方法,所述胃肠道失调或病症任选地选自炎症性肠病、肠易激综合征、乳糜泻病和肠道感染,该方法包括将本文所述的化合物或组合物施用给有需要的患者。

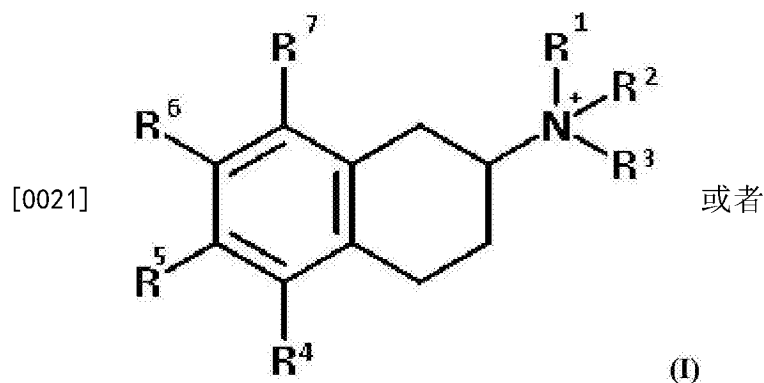
[0017] 在一些方面,本发明涉及用于治疗或预防功能性胃肠失调的方法,包括将本文所述的组合物施用给有需要的患者。

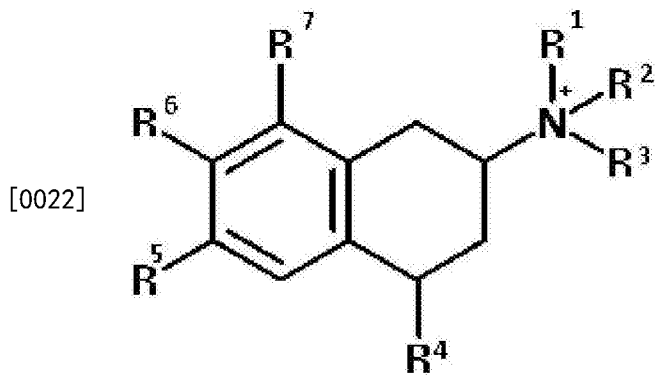
[0018] 在一些方面,本发明涉及用于治疗或预防心肺失调的方法,包括将本文所述的组合物施用给有需要的患者。

具体实施方式

[0019] 本发明部分基于发现新的血清素受体调节化合物,其基本上不会在脑中积累,因此可用于治疗外周组织疾病或失调,包括胃肠或心肺失调或病症。

[0020] 在一些方面,本发明提供一种化合物或药物组合物,其包含具有式I或式II结构的化合物:





[0023] 其中, R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 和 R^7 中的每个为氢或取代基,例如,如上所定义的。

[0024] 在各种实施例中, R^4 、 R^5 、 R^6 和 R^7 中的任一个为烃或杂环体系。在一些实施例中,所述烃或杂环体系独立地选自苯基、噻吩基、呋喃基、嘧啶基、噁唑基、噻唑基、吡啶基、萘基、喹啉基、吲哚基、苯并噻吩基、苯并呋喃基、吡咯基、咪唑基、吡唑基、三唑基、异噁唑基、哒嗪基、吡嗪基、嘧啶基、噁二唑基、苯并咪唑基和三嗪基,其每一个可以含有取代基(即任选地被取代)。在一些实施例中,所述杂环体系可以含有一个或多个选自由氧、硫、氮及其组合组成的组中的杂原子。

[0025] 在具体的实施例中,仅 R^4 为任选被取代的烃或杂环体系。在具体的实施例中,仅 R^4 为任选被取代的烃或杂环体系, R^1 、 R^2 和 R^3 中的每个为烷基,且 R^5 、 R^6 和 R^7 中的每个独立地为氢、羟基、亚硫酰基、卤素、酰氧基、烷基、杂烷基、烯基、杂烯基、炔基、杂炔基、酰基和烷氧基。在这些实施例中,包含 R^4 的原子总数可以是至少约5个,且不超过约20个原子,不包括氢原子(例如,约5至约10个之间的非氢原子,或约5至约15个之间的非氢原子,或约10至约15个之间的非氢原子)。

[0026] 在各种实施例中,上述式中带有 R^1 、 R^2 和 R^3 的氮带正电荷(例如,季铵)。例如,在各种实施例中,本发明的化合物或组合物具有式I或式II的结构,并且 R^1 、 R^2 和 R^3 均为烷基基团,包括甲基、乙基、丙基、异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基、异丁基、叔丁基、戊基、异戊基、新戊基和己基,它们可以任选地被取代。在各种实施例中, R^1 、 R^2 和 R^3 均为相同的烷基基团(例如,甲基)。在各种实施例中, R^1 、 R^2 和 R^3 中的两个或三个为不同的烷基基团。

[0027] 式I的化合物在本文中可以被称为“5-PAT”或“5-APT”化合物。式II的化合物在本文中可以被称为“4-PAT”或“4-APT”化合物。“PAT”是1-苯基-3-二甲基氨基四氢萘。这样的命名来源于将 R^4 连接到式I或式II的双环核心的位置,即带有取代基 R^1 - R^3 和 R^5 - R^7 的四氢萘基(四氢萘)部分。

[0028] 在一些实施例中, R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 和 R^7 中的每个独立地为氢、烷基、芳基、卤素、硝基、氨基、杂芳基、环烷基、杂环或烷氧基。在各种实施例中, R^1 、 R^2 和 R^3 都不是氢。在一些实施例中, R^1 、 R^2 和 R^3 均为烷基,比如甲基。

[0029] 在一些实施例中, R^4 、 R^5 、 R^6 和 R^7 中的至少一个不是氢。在一些实施例中, R^4 、 R^5 、 R^6 和 R^7 中的至少一个为卤素。在一些实施例中, R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 和 R^7 中的两个为卤素。在一些实施例中, R^4 、 R^5 、 R^6 和 R^7 中的一个为卤素。在一些实施例中, R^4 、 R^5 、 R^6 和 R^7 中的至少一个为氟。在一些实施例中,仅 R^4 是取代基,而不是H,并且其为被卤素(包括例如氟或氯)取代的烃环。

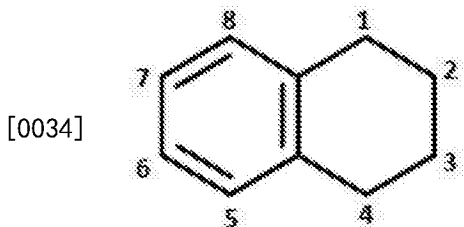
[0030] 在一些实施例中, R^6 和 R^7 或 R^5 和 R^6 中的任意一个形成苯环,其为被取代的或未被取代的。在各种实施例中,所述苯环被卤素取代,所述卤素任选地选自氟和氯,并且任选地在

邻位、间位和对位中的一个或多个位置上。在各种实施例中,所述苯环是未被取代的。

[0031] 在各种实施例中,具有任选取代的烃或杂环体系,例如,连接至式I的双环核心(该核心为所述结构的顶部,即带有 R^5 - R^7 的四氢萘基部分和带有 R^1 、 R^2 和 R^3 的氨基基团)的5位上的苯环或萘环。在一些实施例中,这些苯环或萘环被卤素取代,所述卤素任选地选自氟和氯。在一些实施例中,所述卤素取代基位于所述苯基的邻位、间位或对位,或者位于所述萘环的2、3、4、5、6或7位(其中所述化合物核心的连接位置在所述萘环的1或8位)。在一些实施例中,所述卤素取代基位于所述苯基的邻位或所述萘环的2或7位(其中所述化合物核心的连接位置在所述萘环的1或8位)。

[0032] 在各种实施例中,包含取代基 R^4 的原子的总数为至少约5个,且不超过约20个原子,不包括氢原子(例如,约5至约10个之间的非氢原子,或约5至约15个之间的非氢原子,或约10至约15个之间的非氢原子)。在一些实施例中,所述组合物在给药水平上对P450的一种或多种形式来说不是一种良好底物。例如,不希望受理论束缚,包含取代基 R^4 的大量非氢原子可以抑制与P450有关的代谢(不希望受理论束缚,这种代谢可以是氧化介导的)。例如,在一些实施例中,所述组合物不是用于P450的一个或多个家族(例如,CYP1、CYP2、CYP3、CYP4、CYP5、CYP7、CYP8、CYP11、CYP17、CYP19、CYP20、CYP21、CYP24、CYP26、CYP27、CYP39、CYP46和CYP51)的底物。在一些实施例中,所述组合物不是用于CYP1A2、CYP2C19、CYP2C9、CYP2D6、CYP2E1和CYP3A4中的一种或多种的底物。在这些实施例中,所述化合物适合用于避免P450-介导的药理学作用的降低。

[0033] 在各种实施例中,所述化合物或组合物是在国际专利公开号WO 2008/156707、WO 2008/154044、WO 2009/061436和WO 2010/129048以及国际专利申请号PCT/US2015/031523中发现的4-PAT或5-PAT属或种的任意一种的衍生物,所有专利内容在此通过引用整体并入本文。在各种实施例中,衍生化发生在连接到所述化合物或组合物的四氢萘基(四氢萘)核心的2位上的氮上。为了清楚起见,所述四氢萘基核心如下所示,并且2位带有氨基基团:



[0035] 在本文的式I或式II中,在2位的该氨基基团被表示为带有 R^1 、 R^2 和 R^3 。因此,在各种实施例中,所述引入的文献的任意化合物在2位带有氨基基团,并且所述氨基基团带有3个本文所述的任意取代基,以提供净正电荷,例如,季铵。例如,以上引入的文献中的4-PAT或5-PAT化合物中的任一种被衍生化为在2位包含带有三个烷基取代基(例如,三个甲基取代基)的氨基基团。

[0036] 为了清楚起见,参考WO 2008/156707,本发明化合物和组合物包括在式(I)的 R_1 位的衍生物,其为4-PAT化合物的一个属。例如,在本发明中,WO 2008/156707的式(I)的 R_1 以及化合物PAT#1-31(例如,WO 2008/156707的第21页,其内容在此通过引用整体并入本文)为带有本文所述的三个取代基(例如,三个氨基基团)的氨基基团,因此其带正电荷。在一些实施例中,该类化合物可以激动5-HT_{2c}。在一些实施例中,该类化合物可以拮抗5-HT_{2a}和/或

5-HT_{2b}。

[0037] 此外,参考WO 2008/154044,本发明化合物和组合物包括在式(I)的2位的氨基基团上的衍生物,其为5-PAT化合物的一个属(参见WO 2008/154044的第3-5页和图1,其内容在此通过引用整体并入本文)。例如,在本发明中,WO 2008/154044的式(I)的2位的氨基基团以及化合物PAT#32-40(例如,2008/154044的第16页,其内容在此通过引用整体并入本文)为带有三个本文所述的取代基(例如,三个甲基基团)的氨基基团,因此其带正电荷。在一些实施例中,该类化合物可以激动5-HT_{2c}。在一些实施例中,该类化合物可以拮抗5-HT_{2a}和/或5-HT_{2b}。

[0038] 此外,参考WO 2009/061436,本发明化合物和组合物包括在4-PAT化合物的2位(R₁)的氨基基团上的衍生物(参见表1-3,第15-16页,化合物PAT#1-40和41(a)-(p),其内容在此通过引用整体并入本文)。例如,在本发明中,表1-3(或R₁)的化合物的氨基基团为带有三个本文所述的取代基(例如,三个甲基基团)的氨基基团,因此带正电荷。

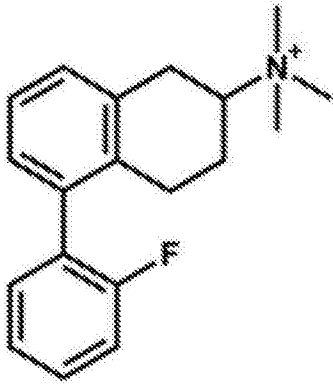
[0039] 此外,参考WO 2010/129048,本发明化合物和组合物包括在式(I)-(VI)中的任一种的R₁位处的衍生物,其为4-PAT化合物的属。例如,在本发明中,WO 2010/129048的式(I)-(VI)中的任一种的R₁、表1-3中的化合物(例如,WO 2010/129048的第31-35页,其内容在此通过引用整体并入本文)和通过例如在四氢萘基核心的4-或5-位添加表7的基团形成的化合物(WO 2010/129048的表7、第70-89页在此通过引用整体并入本文)为带有三个本文所述取代基的氨基基团(例如,三个甲基基团),因此其带正电荷。在一些实施例中,该类化合物可以激动5-HT_{2c}。在一些实施例中,该类化合物可以拮抗5-HT_{2a}和/或5-HT_{2b}。

[0040] 此外,参考WO 2010/129048,本发明化合物和组合物包括在式(V)的R₁位上的衍生物,其为5-PAT化合物的一个属。例如,在本发明中,WO 2010/129048的式(V)中的R₁、表3的5-PAT化合物(例如,WO 2010/129048的第35页,其内容在此通过引用整体并入本文)和通过例如在四氢萘基核心的4-或5-位添加表7的基团形成的化合物(WO 2010/129048的表7、第70-89页在此通过引用整体并入本文)为带有三个本文所述取代基的氨基基团(例如,三个甲基基团),因此其带正电荷。在一些实施例中,该类化合物可以激动5-HT_{2c}。在一些实施例中,该类化合物可以拮抗5-HT_{2a}和/或5-HT_{2b}。

[0041] 此外,参考国际专利申请号PCT/US2015/031523,本发明化合物和组合物包括,参考其中的式(I'),其中R₁至R₃全部是相同的例如带有本文所述的取代基(例如,三个甲基基团)并因此带有正电荷的情况;或者参考其中的式(I),在2位的氨基基团还带有除R¹和R²以外的其他取代基,所述其他取代基和R¹和R²为本文所述的取代基(例如,三个甲基基团)并因此带有正电荷。

[0042] 在一些实施例中,所述化合物或组合物是:

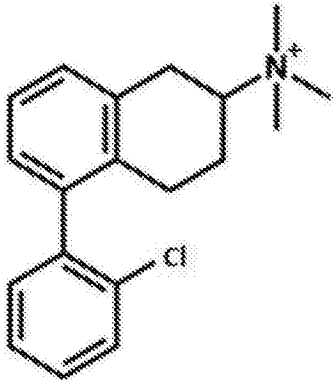
[0043]



[0044] 在一些实施例中,所述化合物或组合物是上述化合物的 (+) 对映异构体。

[0045] 在一些实施例中,所述化合物或组合物是:

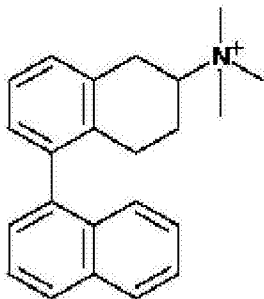
[0046]



[0047] 在一些实施例中,所述化合物或组合物是上述化合物的 (+) 对映异构体。

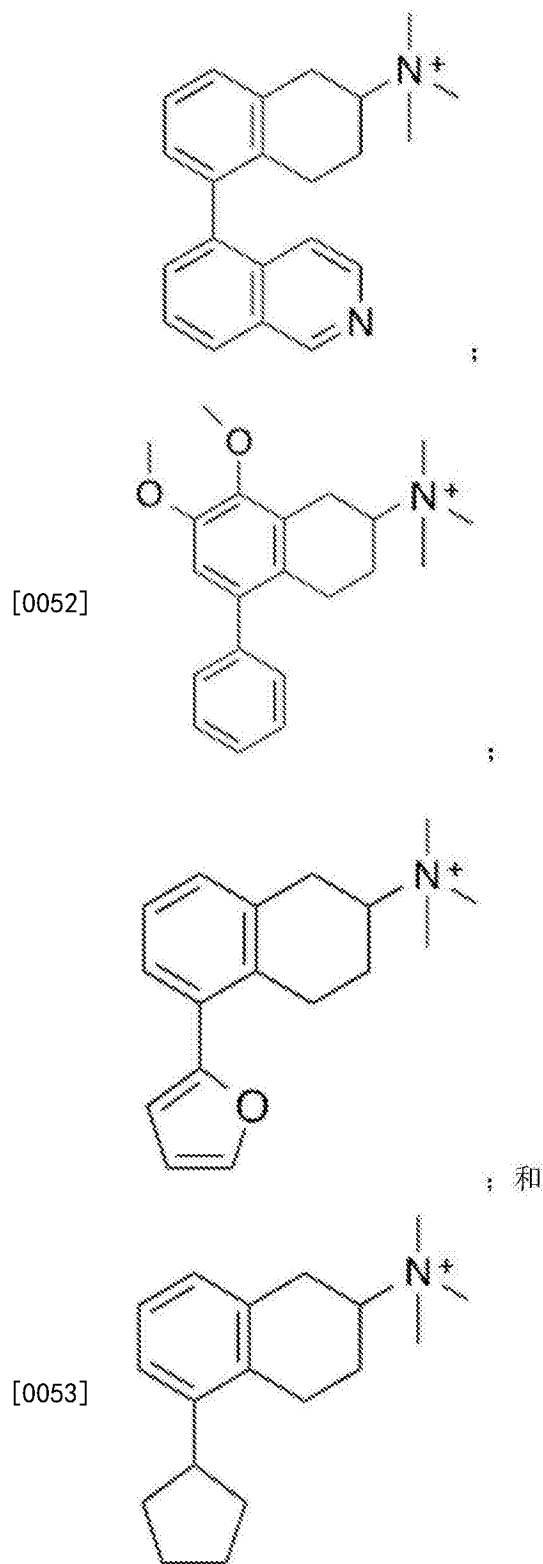
[0048] 在一些实施例中,所述化合物或组合物是

[0049]



[0050] 在一些实施例中,所述化合物或组合物是上述化合物的 (-) 对映异构体。

[0051] 在各种实施例中,所述化合物或组合物可以是以下任何一种:



[0054] 在一些实施例中,所述化合物或组合物是上述化合物中任一种的(-)或(+)对映异构体。

[0055] 在各种实施例中,本发明的所述组合物包含至少约70%,或至少约80%,或至少约85%,或至少约90%,或至少约95%,或至少约97%,或至少约99%的单一对映异构体。在各种实施例中,有至少约85%,或至少约90%,或至少约95%,或至少约97%,或至少约99%的单一对映异构体。

[0056] 在一些实施例中,本发明的所述组合物包含少于约30%,或少于约20%,或少于约15%,或少于约10%,或少于约5%,或少于约3%,或少于约1%的单一对映异构体。

[0057] 在一些实施例中,本发明化合物和组合物基本上为单一对映异构体形式并且基本上不含相应的对映异构体。

[0058] 在一些实施例中,单一对映异构体具有在相应的对映异构体中未发现的功能性特性(例如,血清素受体选择性)。例如,在一些实施例中,(+)对映异构体具有未在相应的(-)对映异构体中发现的血清素受体调节特性(例如,(-)对映异构体不能在生理水平上结合或调节一种或多种血清素受体)。进一步举例来说,(-)对映异构体具有未在相应的(+)对映异构体中发现的血清素受体调节特性(例如,(+)对映异构体不能在生理水平上结合或调节一种或多种血清素受体)。在一些实施例中,这种立体选择性也适用于(R)-和(S)-以及d-和l-。因此,在一些实施例中,本发明不提供外消旋体或外消旋混合物。在一些实施例中,本发明化合物和组合物被发现可用作对映异构体纯的药物。

[0059] 在各种实施例中,本发明需要将外消旋体分离成其组分,纯的对映体,即手性拆分。获得基本上对映异构体纯的化合物的技术是已知的,并且以非限制性实例来说,包含结晶、色谱(例如,HPLC)和酶促拆分。可以在Proter Pure Appl.Chem.63(8):1119-1122中找到各种手性拆分技术,其内容在此通过引用整体并入。在各种实施例中,测量对映异构体活性比(Eudysmic ratio)可有助于确定组合物的最终特性。例如,一个对映异构体是优对映体,而另一个对映异构体是劣对映体,两者的对比可以涉及活性或结合测量的商(例如,EC₅₀或IC₅₀)。

[0060] 在进一步的实施例中,本发明化合物和组合物是对映异构体纯的药物。然而,在相应的对映异构体提供不同但需要的特性(例如,对不同的血清素受体的生理相关调节)的情况下,该种对映异构体可以组合成已知量的复合组合物。

[0061] 在各种实施例中,本发明化合物或组合物调节一种或多种血清素受体。例如,可以调节5-HT₁受体(例如,5-HT_{1A}、5-HT_{1B}、5-HT_{1C}、5-HT_{1D}、5-HT_{1E}、5-HT_{1F}中的一种或多种);5-HT₂受体(例如,5-HT_{2A}、5-HT_{2B}、5-HT_{2C}中的一种或多种);5-HT₃受体;5-HT₄受体;5-HT₅受体(例如,5-HT_{5A});5-HT₆受体;和5-HT₇受体中的一种或多种。在各种实施例中,本发明化合物或组合物结合一种或多种血清素受体,结合亲和力(K_i)小于约100nM,或小于约50nM,或小于约25nM,或小于约20nM,或小于约10nM,或小于约5nM,或小于约2nM,或小于约1nM。在各种实施例中,本发明化合物或组合物结合一种或多种血清素受体,结合亲和力(K_i)为约100nM,或约90nM,或约80nM,或约75nM,或约70nM,或约60nM,或约50nM,或约40nM,或约30nM,或约25nM,或约20nM,或约10nM,或约5nM,或约4nM,或约3nM,或约2nM,或约1nM。

[0062] 在各种实施例中,本发明化合物或组合物可以是本文所述的一种或多种受体(例如,一种或多种血清素受体)的完全激动剂、部分激动剂、拮抗剂、反向激动剂等。在一些实施例中,本发明尤其提供了用于本文所述的一种或多种受体(例如,一种或多种血清素受体)的部分激动剂。在一些实施例中,本发明化合物或组合物不是本文所述的一种或多种受体(例如,一种或多种血清素受体)的完全激动剂。在一些实施例中,与完全激动剂相比,该种部分激动剂可以对上述受体提供恒定、弱水平的活性。此外,不希望受理论的限制,该种部分激动作用可以防止在重复暴露于有效的完全激动剂或拮抗剂之后可能发生的适应性调节机制。此外,在与血清素受体调节有关的实施例中,本发明化合物或组合物的部分激动

作用可降低或消除血清素综合征(例如,发烧、心律失常、癫痫发作、意识丧失)的风险。例如,一些5-HT₁激动剂(例如,曲坦类)已知会引起血清素综合征。部分激动作用被认为可以避免这种有害的副作用。

[0063] 在各种实施例中,本发明化合物或组合物在生理学相关水平上与血清素5-HT₇和5-HT_{1A}受体中的一种或多种结合。在不同的实施例中,本发明的化合物或组合物是血清素5-HT₇和5-HT_{1A}受体的双重激动剂。在各种实施例中,本发明化合物或组合物结合血清素5-HT₇受体,结合亲和力(K_i)小于约100nM,或小于约50nM,或小于约25nM,或小于约20nM,或小于约10nM,或小于约5nM,或小于约2nM,或小于约1nM。在各种实施例中,本发明化合物或组合物结合血清素5-HT₇受体,结合亲和力(K_i)为约100nM,或约90nM,或约80nM,或约75nM,或约70nM,或约60nM,或约50nM,或约40nM,或约30nM,或约25nM,或约20nM,或约10nM,或约5nM,或约4nM,或约3nM,或约2nM,或约1nM。在各种实施例中,本发明化合物或组合物结合血清素5-HT_{1A}受体,结合亲和力(K_i)小于约100nM,或小于约50nM,或小于约25nM,或小于约20nM,或小于约10nM,或小于约5nM,或小于约2nM,或小于约1nM。在各种实施例中,本发明化合物或组合物结合血清素5-HT_{1A}受体,结合亲和力(K_i)为约100nM,或约90nM,或约80nM,或约75nM,或约70nM,或约60nM,或约50nM,或约40nM,或约30nM,或约25nM,或约20nM,或约10nM,或约5nM,或约4nM,或约3nM,或约2nM,或约1nM。

[0064] 在各种实施例中,本发明化合物或组合物在生理学相关水平上不会结合或调节血清素5-HT_{2A}和5-HT_{2C}受体中的一种或多种。在各种实施例中,本发明化合物或组合物结合血清素5-HT_{2A}和5-HT_{2C}受体中的一种或多种,其亲和力大于约300nM,或大于约400nM,或大于约500nM,或大于约750nM,或大于约1 μ M。在一些实施例中,本发明化合物或组合物结合血清素5-HT_{2A}和5-HT_{2C}受体中的一种或多种,其亲和力为约10 μ M,或约5 μ M,或约1 μ M,或约900nM,或约800nM,或约750nM,或约700nM,或约600nM,或约500nM,或约400nM,或约250nM。

[0065] 因此,在一些实施例中,本发明的化合物或组合物选择性地结合血清素5-HT₇和5-HT_{1A}受体,优先于其他血清素受体。在各种实施例中,本发明的化合物或组合物结合血清素5-HT₇和5-HT_{1A}受体中的一种或多种,其受体亲和力比对血清素5-HT_{2A}和5-HT_{2C}受体中的一种或多种的受体亲和力高至少约10倍,或至少约20倍,或至少约30倍,或至少约40倍,或至少约50倍,或至少约75倍,或至少约100倍。在各种实施例中,本发明的化合物或组合物结合血清素5-HT₇和5-HT_{1A}受体中的一种或多种,其受体亲和力比对血清素5-HT_{2A}和5-HT_{2C}受体中的一种或多种的受体亲和力高约10倍,或约20倍,或约25倍,或约30倍,或约40倍,或约50倍,或约60倍,或约70倍,或约75倍,或约80倍,或约90倍,或约100倍。

[0066] 在各种实施例中,本发明化合物或组合物在生理学相关水平上与5-HT_{2a}、5-HT_{2b}和5-HT_{2c}受体中的一种或多种结合。在各种实施例中,本发明化合物或组合物结合5-HT_{2a}、5-HT_{2b}和5-HT_{2c}受体中的一种或多种,结合亲和力(K_i)小于约100nM,或小于约50nM,或小于约25nM,或小于约20nM,或小于约10nM,或小于约5nM,或小于约2nM,或小于约1nM。在各种实施例中,本发明化合物或组合物结合5-HT_{2a}、5-HT_{2b}和5-HT_{2c}受体中的一种或多种,结合亲和力(K_i)为约100nM,或约90nM,或约80nM,或约75nM,或约70nM,或约60nM,或约50nM,或约40nM,或约30nM,或约25nM,或约20nM,或约10nM,或约5nM,或约4nM,或约3nM,或约2nM,或约1nM。在各种实施例中,本发明化合物或组合物选择性结合与5-HT_{2a}或5-HT_{2b}有关的血清素5-HT_{2c}受体5-HT_{2A}。

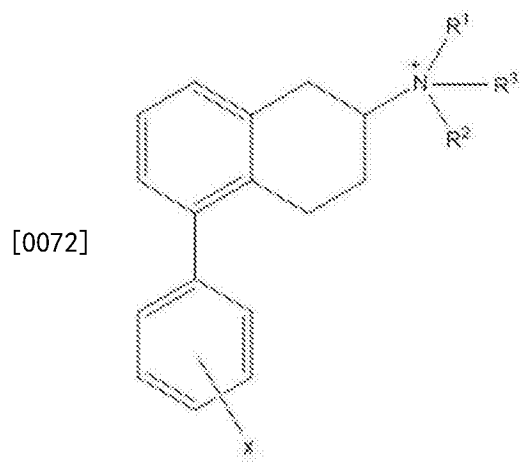
[0067] 在一些实施例中,所述优先于其他血清素受体选择性结合某些血清素受体(例如,优先结合5-HT₇和5-HT_{1A}受体)是对映异构体介导的。也就是说,在一些实施例中,化合物的一种对映异构体表现出选择性结合,而另一种不会。例如,在一些实施例中,本发明的化合物或组合物结合血清素5-HT₇和5-HT_{1A}受体中的一种或多种,其受体亲和力比对相应的对映异构体的受体亲和力高至少约10倍,或至少约20倍,或至少约30倍,或至少约40倍,或至少约50倍,或至少约75倍,或至少约100倍。在一些实施例中,本发明的化合物或组合物结合血清素5-HT₇和5-HT_{1A}受体中的一种或多种,其受体亲和力比对相应的对映异构体的受体亲和力高约10倍,或约20倍,或约30倍,或约40倍,或约50倍,或约75倍,或约100倍。

[0068] 在各种实施例中,本发明化合物或组合物在生理学相关水平上不会结合或调节组胺H1受体、多巴胺D2和肾上腺素能 α_{1A} 和 α_{1B} 受体中的一种或多种。

[0069] 在各种实施例中,本发明化合物或组合物结合组胺H1受体、多巴胺D2和肾上腺素能 α_{1A} 和 α_{1B} 受体中的一种或多种,其亲和力大于约500nM,或大于约750nM,或大于约1 μ M。在各种实施例中,本发明化合物或组合物结合组胺H1受体、多巴胺D2和肾上腺素能 α_{1A} 和 α_{1B} 受体中的一种或多种,其亲和力为约10 μ M,或约5 μ M,或约1 μ M,或约900nM,或约800nM,或约750nM,或约700nM,或约600nM,或约500nM,或约400nM,或约250nM。

[0070] 因此,在一些实施例中,本发明化合物或组合物优先于组胺H1受体、多巴胺D2和肾上腺素能 α_{1A} 和 α_{1B} 受体中的一种或多种选择性结合一种或多种血清素受体。在各种实施例中,本发明的化合物或组合物结合一种或多种血清素受体,其受体亲和力比对组胺H1受体、多巴胺D2和肾上腺素能 α_{1A} 和 α_{1B} 受体中的一种或多种的受体亲和力高至少约10倍,或至少约20倍,或至少约30倍,或至少约40倍,或至少约50倍,或至少约75倍,或至少约100倍。在各种实施例中,本发明的化合物或组合物结合一种或多种血清素受体,其受体亲和力比对组胺H1受体、多巴胺D2和肾上腺素能 α_{1A} 和 α_{1B} 受体中的一种或多种的受体亲和力高约10倍,或20倍,或25倍,或30倍,或40倍,或50倍,或60倍,或70倍,或75倍,或80倍,或90倍,或100倍。

[0071] 在各个方面,本发明涉及由式(Ia)表示的结构的化合物或药物组合物:



[0073] 或其药学上可接受的盐,其中R¹、R²和R³如上述式I定义,X独立地为氢、烷基、芳基、卤素、硝基、氨基、杂芳基、环烷基、杂环或环氧基。

[0074] 在一些实施例中,所述化合物为(+)对映异构体。在一些实施例中,所述化合物为(-)对映异构体。

[0075] 在一些实施例中,R¹、R²和R³中的每个独立地为氢、烷基、芳基、卤素、硝基、氨基、杂

芳基、环烷基、杂环或烷氧基。在一些实施例中， R^1 、 R^2 和 R^3 是相同的。在一些实施例中， R^1 、 R^2 和 R^3 为甲基。

[0076] 在一些实施例中，X为卤素。在一些实施例中，X为氟。在一些实施例中，X为氯。在一些实施例中，X为溴。在一些实施例中，X为碘。在一些实施例中，X在邻位。在一些实施例中，X在间位。在一些实施例中，X在对位。

[0077] 在一些实施例中，所述式Ia的化合物是对映异构体纯的。在一些实施例中，所述式Ia的化合物基本上是(+)对映异构体。在一些实施例中，所述式Ia的化合物基本上不含(+)对映异构体。在一些实施例中，所述式Ia的化合物基本上是(-)对映异构体。在一些实施例中，所述式Ia的化合物基本上不含(-)对映异构体。

[0078] 在一些实施例中，本发明的化合物和组合物可以采取药学上可接受的盐的形式。如本领域所熟知的，药学上可接受的酸加成盐由药学上可接受的酸形成。该种盐包括例如在Journal of Pharmaceutical Science, 66, 2-19 (1977) 和The Handbook of Pharmaceutical Salts; Properties, Selection, and Use, P.H. Stahl和C.G. Wermuth (编辑), Verlag, 苏黎世(瑞士) 2002中所列举的药学上可接受的盐，其在此通过引用整体并入本文。

[0079] 在一些实施例中，本发明的化合物和组合物可以作为包含药学上可接受的载体或媒介物的组合物的组分施用给受试者。该种组合物可以任选地包含合适量的药学上可接受的赋形剂，以提供适当的给药形式。

[0080] 药物赋形剂可以是液体，如水和油，包括石油、动物、植物或合成来源的那些，如花生油、大豆油、矿物油、芝麻油等。药物赋形剂可以是例如盐水、阿拉伯树胶、明胶、淀粉糊、滑石、角蛋白、胶态二氧化硅、尿素等。此外，可以使用助剂、稳定剂、增稠剂、润滑剂和着色剂。在一个实施例中，所述药学上可接受的赋形剂在施用给受试者时是无菌的。也可以使用水、盐溶液、葡萄糖水溶液和甘油溶液作为液体赋形剂。合适的药物赋形剂还包括淀粉、葡萄糖、乳糖、蔗糖、明胶、麦芽、大米、面粉、白垩、硅胶、硬脂酸钠、单硬脂酸甘油酯、滑石、氯化钠、脱脂奶粉、甘油、丙烯、乙二醇、水、乙醇等等。如果需要，本文所述的任何试剂还可以包含少量的润湿剂或乳化剂或pH缓冲剂。

[0081] 本发明的化合物和组合物可以以各种制剂形式存在。本文所述的任何化合物和组合物(和/或其他药剂)可以采取溶液、混悬剂、乳剂、滴剂、片剂、丸剂、丹剂、胶囊，含液体的胶囊、粉剂、缓释制剂或任何其他适于使用的形式。在一个实施例中，所述组合物是胶囊形式(参见，例如，美国专利号5,698,155)。在Remington's Pharmaceutical Sciences 1447-1676 (Alfonso R. Gennaro eds., 19th ed. 1995) 中描述了合适的药物赋形剂的其它示例，其通过引用并入本文。

[0082] 必要时，所述化合物和组合物还可以包含增溶剂。而且，所述化合物和组合物可以用本领域已知的合适的载体或递送装置递送。本文概述的组合疗法可以在单个递送载体或递送装置中共同递送。

[0083] 包含本发明化合物和组合物的制剂可以方便地以单位剂量形式存在，并且可以通过制药领域中公知的任何方法制备。该类方法通常包括使治疗剂与构成一种或多种辅助成分的载体结合的步骤。通常，通过使治疗剂与液体载体、精细粉碎的固体载体或两者均匀且紧密地结合，然后如果需要，将产品成型为所需制剂的剂型(例如，湿法造粒或干法造粒、粉

末混合等,然后使用本领域已知的常规方法压片)。

[0084] 给药途径包括例如:皮内、肌内、腹膜内、静脉内、皮下、鼻内、硬膜外、口服、舌下、鼻内、脑内、阴道内、透皮、直肠、通过吸入,或者局部给药,尤其是施用给耳、鼻、眼或皮肤。

[0085] 在一些实施例中,所述给药通过口服进行。在一些实施例中,所述给药通过上皮或皮肤粘膜内层(例如,口腔粘膜)吸收。各种递送系统是已知的,例如封装在脂质体、微粒、微胶囊、胶囊等中,并且可以用于给药。在各种实施例中,本发明的化合物和组合物被配制为适于口服递送。在各种实施例中,本发明的化合物和组合物被配制为适合经粘膜递送(参见,例如,Msatheesh等,Expert Opin Drug Deliv.2012Jun;9(6):629-47,其全部内容在此通过引用并入本文)。

[0086] 用于口服递送的组合物或化合物可以是例如片剂、锭剂、水性或油性混悬剂、颗粒剂、粉剂、乳剂、胶囊剂、糖浆剂或酞剂的形式。在一些实施例中,本发明的化合物和组合物为胶囊、片剂、贴剂或锭剂的形式。口服给药的组合物可以包含一种或多种试剂,例如甜味剂(比如果糖、阿斯巴甜或糖精);调味剂(比如薄荷、冬青油或樱桃);着色剂;以及防腐剂,以提供药学上可口的制剂。另外,当用片剂或丸剂形式时,所述组合物可以进行包衣以延迟在胃肠道中的崩解和吸收,从而在延长的时间段内提供持续的作用。包裹含有能够主动驱动本文所述的任意化合物或组合物的驱动化合物的渗透膜的选择性渗透膜也适合用于口服给药的组合物。在这些后面描述的平台中,所述驱动化合物吸收来自胶囊周围环境的流体,其膨胀以通过孔置换药剂或药剂组合物。与即时释放制剂的锥形曲线不同,这些递送平台可以提供基本上零级的递送曲线。延时材料(比如单硬脂酸甘油酯或硬脂酸甘油酯)也是有用的。口服组合物可以包括标准赋形剂,比如甘露醇、乳糖、淀粉、硬脂酸镁、糖精钠、纤维素和碳酸镁。在一个实施例中,所述赋形剂是药用级的。除活性化合物外,混悬剂可以含有悬浮剂,例如乙氧基化异硬脂醇、聚氧乙烯山梨醇和脱水山梨糖醇酯、微晶纤维素、偏氢氧化铝、膨润土、琼脂、黄蓍胶等,及其混合物。

[0087] 在各种实施例中,本发明的化合物和组合物或其制剂基本上不会在脑中积累。在各种实施例中,所述化合物和组合物或其制剂将生理量的本发明化合物或组合物递送至外周组织至少约6小时,或至少约9小时,或至少约12小时,或至少约15小时,或至少约18小时,或至少约21小时,或至少约24小时。在各种实施例中,所述化合物和组合物或其制剂将生理量的本发明化合物或组合物递送至外周组织约6小时,或约9小时,或约12小时,或约15小时,或约18小时,或约21小时,或约24小时。

[0088] 此外,发现本发明化合物或组合物可以与一种或多种其他治疗剂一起作为组合法或共同制剂使用。例如,该类其他治疗剂可以包括抗菌剂,其包括但不限于头孢菌素类抗生素(例如,头孢氨苄、头孢呋辛、头孢羟氨苄、头孢唑啉、头孢噻吩、头孢克洛、头孢孟多、头孢西丁、头孢罗齐和头孢比普);氟喹诺酮类抗生素(例如,Cipro、Levaquin、Flouxin、Tequin、Avelox和Norflox);四环素类抗生素(例如,四环素、米诺环素、氧四环素和多西环素);青霉素类抗生素(例如,阿莫西林、氨苄青霉素、青霉素V、双氯青霉素、羧苄青霉素、万古霉素和甲氧西林);单环内酰胺类抗生素(例如,氨基糖苷);和碳青霉烯类抗生素(例如,厄他培南、多利培南、亚胺培南/西司他丁和美罗培南)。在一些实施例中,所述其他治疗剂为甲硝唑(例如,FLAGYL)、非达霉素(例如,DIFICID)或万古霉素(例如,VANCOCIN)、利福昔明、炭基粘合剂/吸附剂(例如,DAV132)、粪菌治疗、益生菌治疗(参见,例如,Intnat'l J Inf

Dis,16(11):e786,其内容在此通过引用并入本文)。在一些实施例中,所述其他治疗剂是止泻剂,其包括但不限于DPP-IV抑制剂、天然阿片类药物(比如鸦片酊、复方樟脑酊和可待因的酊剂)、合成的阿片类药物(比如苯乙哌啶、地芬诺辛和洛哌丁胺、碱式水杨酸铋、兰瑞肽、伐普肽和奥曲肽)、胃动素拮抗剂、COX2抑制剂(如塞来考昔、谷氨酰胺、沙利度胺)以及常规的止泻药物(比如高岭土、果胶、小檗碱和藜芦碱剂)。在一些实施例中,所述其他治疗剂是抗炎剂,比如甾体抗炎剂或非甾体抗炎剂(NSAIDs)。类固醇,特别是肾上腺皮质类固醇及其合成类似物是本领域公知的。

[0089] 本文所述的任意化合物或组合物(和/或其他治疗剂)可以通过控释或缓释方式或通过本领域普通技术人员公知的递送装置给药。实例包括但不限于在美国专利号3,845,770;3,916,899;3,536,809;3,598,123;4,008,719;5,674,533;5,059,595;5,591,767;5,120,548;5,073,543;5,639,476;5,354,556和5,733,556中描述的那些,其中每篇通过引用整体并入本文。利用例如羟丙基甲基纤维素、其他聚合物基质、凝胶、可渗透膜、渗透系统、多层包衣、微粒、脂质体、微球体或其组合物,该类剂型可用于提供一种或多种活性成分的控释或缓释,以不同的比例提供所需的释放曲线。可以容易地选择本领域技术人员已知的合适的控释或缓释制剂(包括本文所述的那些)与本文所述的试剂的活性成分一起使用。因此,本发明提供适合用于口服给药的单一单位剂型,比如,但不限于适于控释或缓释的片剂、胶囊、明胶胶囊和囊片。

[0090] 可以通过各种条件刺激活性成分的控释或缓释,所述条件包括但不限于改变pH,改变温度,用适当波长的光刺激,酶的浓度或可用性,水的浓度或可用性,或其他生理条件或化合物。

[0091] 在另一个实施例中,可以使用聚合物材料(参见,Medical Applications of Controlled Release,Langer和Wise(编辑),CRC出版社,伯克莱屯,佛罗里达(1974);Controlled Drug Bioavailability,Drug Product Design and Performance,Smolen和Ball(编辑),Wiley,纽约(1984);Ranger和Peppas,1983,J.Macromol.Sci.Rev.Macromol.Chem.23:61;还参见Levy等,1985,Science 228:190;During等,1989,Ann.Neurol.25:351;Howard等,1989,J.Neurosurg.71:105)。

[0092] 本文所述的任意化合物或组合物(和/或另外的药剂)的给药可以独立地每天一至四次。给药的持续时间可以是一天或一个月、两个月、三个月、六个月、一年、两年、三年,甚至可以是受试者终身。在很多案例中,证实了可以持续、长期的给药。剂量可以以单剂量给药或分成多个剂量给药。一般来说,所需的剂量应该以设定的时间给药较长时间,通常至少有数周或数月,虽然可能需要更长的数月或数年或更多的给药时间。

[0093] 还发现本发明化合物和组合物可用于各种治疗方法中。

[0094] 在一些方面,本发明涉及用于治疗或预防胃肠道失调或病症的方法,所述胃肠道失调或病症任选地选自炎症性肠病、肠易激综合征、乳糜泻病和肠道感染,该方法包括将本文所述的化合物或组合物施用给有需要的患者。

[0095] 在一些方面,本发明涉及用于治疗或预防功能性胃肠失调的方法,包括将本文所述的组合物施用给有需要的患者。

[0096] 示例性的胃肠失调或病症包括但不限于过度增殖性疾病、例如癌症(例如,结肠直肠癌);自身免疫性和炎症性肠病(IBD),例如乳糜泻病、克罗恩氏病和结肠炎(例如,溃疡性

结肠炎) ; 过敏性肠综合征 ; 感染性肠病, 例如艰难梭菌感染 (CDI) 和/或艰难梭菌相关疾病、假膜性结肠炎、阿米巴病或肠结核 ; 寄生虫病 ; 结肠息肉 ; 囊肿 ; 憩室病 (例如, 肠憩室病、憩室炎和憩室出血) ; 便秘 ; 肠梗阻 ; 吸收不良综合征 ; 直肠疾病 ; 粘膜溃疡 ; 肠道生态失调 (例如, 肠道细菌过度生长) ; 消化不良 ; 胃食管反流病 ; 胃轻瘫 ; 恶心 ; 呕吐 ; 和腹泻。适合用本发明的组合物和方法治疗的其他疾病、失调和病症包括在 WO 2014/121298 的表 3 中列出的那些, 其全部内容通过引用并入本文。

[0097] 在一些实施例中, 本发明提供了用于治疗或预防自身免疫性和炎症性肠病 (IBD) (例如乳糜泻病、克罗恩氏病和结肠炎 (例如, 溃疡性结肠炎)) 的方法, 包括将有效量的本文所述的药物组合物和/或制剂 (和/或其他治疗剂) 施用给有需要的受试者或患者。

[0098] 在一些实施例中, 本发明提供了用于治疗或预防肠易激综合征 (IBS) 的方法, 包括将有效量的本文所述的药物组合物和/或制剂 (和/或其他治疗剂) 施用给有需要的受试者或患者。在一个实施例中, 所述 IBS 是伴随便秘的 IBS (IBS-C)。在一个实施例中, 所述 IBS 是伴随腹泻的 IBS (IBS-D)。在一个实施例中, 所述 IBS 是混合 IBS (IBS-M)。

[0099] 在一些实施例中, 本发明方法可用于治疗便秘、消化不良、胃食管返流疾病、胃轻瘫、恶心、呕吐、腹泻和憩室病 (例如, 肠憩室病、憩室炎和憩室出血)。

[0100] 在一些方面, 本发明涉及用于调节胃肠道中的血清素受体的方法, 包括将本文所述的化合物或组合物施用给有需要的患者。

[0101] 在一些方面, 本发明涉及用于治疗或预防心肺失调的方法, 包括将本文所述的组合物施用给有需要的患者。

[0102] 示例性的心肺失调包括心脏瓣膜病和肺动脉高压。心肺失调包括右侧和/或左侧心肌纤维化, 包括心肌病和充血性心力衰竭。还包括室性过速心律失常、左心室 (LV) 功能障碍、心力衰竭, 以及右心室衰竭 (RVF) 和左心室衰竭 (LVF)。另一种心肺失调是心脏瓣膜疾病, 包括左心疾病 (例如, 主动脉瓣疾病 (例如, 主动脉瓣狭窄、主动脉瓣关闭不全、主动脉瓣功能不全、主动脉瓣返流) 和/或二尖瓣 (例如, 二尖瓣狭窄、二尖瓣关闭不全、二尖瓣功能不全、二尖瓣返流) 和/或右心疾病 (例如, 三尖瓣疾病 (例如, 三尖瓣狭窄、三尖瓣关闭不全、三尖瓣功能不全、三尖瓣返流) 和/或肺动脉瓣 (例如, 肺动脉瓣狭窄、肺动脉瓣关闭不全、肺动脉瓣功能不全、肺动脉瓣返流)。此外, 心肺失调是指心脏瓣膜发育不良、法洛四联症、埃布斯坦氏异常、心肌病 (包括例如扩张型心肌病、限制型心肌病和肥厚型心肌病)、心率升高、血管收缩和心力衰竭。

[0103] 在各种实施例中, 例如, 涉及治疗或预防心肺失调的那些, 可以提供与其他治疗剂一起使用的组合疗法或共同制剂。示例性的其他治疗剂包括: 抗凝血剂 (例如, 达肝素 (FRAGMIN)、达那肝素 (ORGARAN)、依诺肝素 (LOVENOX)、肝素、亭扎肝素 (INNOHEP) 和华法林 (COUMADIN)); 抗血小板剂 (例如, 阿司匹林、噻氯匹定、氯吡格雷和双嘧达莫); ACE 抑制剂 (例如, 贝那普利 (LOTENSIN)、卡托普利 (CAPOTEN)、依那普利 (VASOTEC)、福辛普利 (MONOPRIL)、赖诺普利 (PRINIVIL、ZESTRIL)、莫昔普利 (UNIVASC)、培哚普利 (ACEON)、喹那普利 (ACCUPRIL)、雷米普利 (ALTACE) 和群多普利 (MAVIK)); 血管紧张素 II 受体阻断剂 (或抑制剂) (例如, 坎地沙坦 (ATACAND)、依普沙坦 (TEVETEN)、厄贝沙坦 (AVAPRO)、氯沙坦 (COZAAR)、替米沙坦 (MICARDIS) 和缬沙坦 (DIOVAN)); β -阻断剂 (例如, 醋丁洛尔 (SECTRAL)、阿替洛尔 (TENORMIN)、倍他洛尔 (KERLONE)、比索洛尔/双氢氯噻嗪 (ZIAC)、比索洛尔

(ZEBETA)、卡替洛尔 (CARTROL)、美托洛尔 (LOPRESSOR、TOPROLXL)、纳多洛尔 (CORCARD)、普萘洛尔 (INDERAL)、索他洛尔 (BETAPACE)、噻吗洛尔 (BLOCADREN)；钙通道阻滞剂 (例如, 氨氯地平 (NORVASC、LOTREL)、苜普地尔 (VASCOR)、地尔硫卓 (CARDIZEM、TIAZAC)、非洛地平 (PLENDIL)、硝苯地平 (ADALAT、PROCADIA)、尼莫地平 (NIMOTOP)、尼索地平 (SULAR) 和维拉帕米 (CALAN、ISOPTIN、VERELAN)；利尿剂 (例如, 阿米洛利 (MIDAMOR)、布美他尼 (BUMEX)、氯噻嗪 (DIURIL)、氯噻酮 (HYGROTON)、呋塞米 (LASIX)、氢氯噻嗪 (ESIDRIX、HYDRODIURIL)、吡达帕胺 (LOZOL) 和螺内酯 (ALDACTONE)；血管扩张剂 (例如, 硝酸异山梨酯 (ISORDIL)、奈西立肽 (NATRECOR)、胍苯哒嗪 (APRESOLINE)、硝酸盐和米诺地尔)；洋地黄制剂 (例如, 拉诺辛)；和他汀类 (例如, 阿托伐他汀、普伐他汀、氟伐他汀)。

[0104] 定义

[0105] 术语“酰基”是指式 $R_x-C(O)-$ 的两个取代基, 其中 R_x 是烷基、杂烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环烷基、芳基、芳基烷基、杂芳基和杂芳基烷基。

[0106] 术语“烷基”是指“未取代的烷基”和“取代的烷基”两者, 后者是指具有取代了烃主链的一个或多个碳上的氢的取代基的烷基部分。该类取代基可以包括例如卤素、羟基、烷基羰氧基、芳基羰氧基、烷氧基羰氧基、芳氧基羰氧基、羧酸酯基、烷基羰基、烷氧基羰基、氨基羰基、烷基硫代羰基、烷氧基、磷酸酯基、膦酰基、亚膦基 (phosphinato)、氰基、氨基 (包括烷基氨基、二烷基氨基、芳氨基、二芳氨基和烷基芳基氨基)、酰氨基 (包括烷基羰基氨基、芳基羰基氨基、氨基甲酰基和脲基)、脒基、亚氨基、巯基、烷硫基、芳硫基、硫代羧酸酯基、硫酸酯基、磺酸基、氨磺酰基、亚磺酰氨基、硝基、三氟甲基、氰基、叠氮基、杂环基、烷基芳基, 或芳族或杂芳族部分。本领域技术人员将会理解, 如果合适的话, 在烃链上取代的部分本身可以被取代。环烷基可以进一步被例如上述取代基取代。“烷基芳基”部分是被芳基 (例如, 苯甲基 (苄基)) 取代的烷基。术语“烷基”还包括长度类似且可能取代上述烷基的不饱和脂族基团, 但其分别含有至少一个双键或三键。在一些实施例中, 所述烷基基团可具有1-12个碳原子, 例如, 约1个碳原子, 或约2个碳原子, 或约3个碳原子, 或约4个碳原子, 或约5个碳原子, 或约6个碳原子, 或约7个碳原子, 或约8个碳原子, 或约9个碳原子, 或约10个碳原子, 或约11个碳原子, 或约12个碳原子。示例性烷基基团包括甲基、乙基、丙基、异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基、戊基、异戊基、新戊基、己基、庚基、辛基、壬基和癸基。

[0107] 术语“烷氧基烷基”、“聚氨基烷基”和“硫代烷氧基烷基”是指如上所述的烷基基团, 其进一步包括取代烃骨架上的一个或多个碳的氧、氮或硫原子, 例如氧、氮或硫原子。示例性的烷氧基取代基包括但不限于甲氧基、乙氧基、丙氧基、异丙氧基、环丙氧基和环己氧基。在一些实施例中, 所述烷氧基是低级烷氧基 (含有1至6个碳原子)。所述烷氧基取代基是任选被取代的。

[0108] 术语“烯基”和“炔基”是指与上述烷基长度类似且可能取代上述烷基的不饱和脂族基团, 但其分别含有至少一个双键或三键。在一些实施例中, “烯基”或“炔基”基团可具有2至12个碳原子, 例如, 约2个碳原子, 或约3个碳原子, 或约4个碳原子, 或约5个碳原子, 或约6个碳原子, 或约7个碳原子, 或约8个碳原子, 或约9个碳原子, 或约10个碳原子, 或约11个碳原子, 或约12个碳原子。

[0109] “氨基”或“胺”取代基包括式 $-N(R_b)_2$ 的那些, 其中 R_b 为氢、烷基、(卤代) 烷基、烯基、炔基、碳环基、碳环基烷基、芳基、芳烷基、杂环烷基、杂环烷基烷基、杂芳基、杂芳基烷

基,或本文所述的其它取代基。当 $-N(R_b)_2$ 具有除氢以外的两个 R_b 取代基时,它们可以与氮原子结合形成4-、5-、6-或7-元环。例如, $-N(R_b)_2$ 旨在包括例如吡咯烷基和吗啉基。

[0110] “酰胺”或“酰氨基”取代基包括式 $-C(O)N(R_y)_2$ 或 $-NHC(O)R_y$ 的那些,其中 R_y 选自氢、烷基、烯基、炔基、碳环基、碳环基烷基、环烷基、芳基、杂芳基,或本文所述的其它取代基。酰胺的 $-N(R_y)_2$ 的 R_y 可任选地与氮连接在一起形成4-、5-、6-或7-元环。

[0111] 本文使用的术语“芳基”是指芳基基团,包括可包含0-4个杂原子的5-和6-元单环芳族基团,例如苯、吡咯、呋喃、噻吩、咪唑、苯并噁唑、苯并噻唑、三唑、四唑、吡唑、吡啶、吡嗪、哒嗪和嘧啶等。芳基基团还包括多环稠合芳族基团,例如萘基、喹啉基、吲哚基等。那些在环结构中具有杂原子的芳基基团也可以称为“芳基杂环”、“杂芳基”或“杂芳族”。所述芳族环可在一个或多个环位置被上述取代基取代,例如卤素、羟基、烷氧基、烷基羰氧基、芳基羰氧基、烷氧基羰氧基、芳氧基羰氧基、羧酸酯基、烷基羰基、烷氧基羰基、氨基羰基、烷基硫代羰基、磷酸酯基、膦酰基、亚膦基(phosphinato)、氰基、氨基(包括烷基氨基、二烷基氨基、芳氨基、二芳氨基和烷基芳基氨基)、酰氨基(包括烷基羰基氨基、芳基羰基氨基、氨基甲酰基和脲基)、脒基、亚氨基、巯基、烷硫基、芳硫基、硫代羧酸酯基、硫酸酯基、磺酸基、氨磺酰基、亚磺酰氨基、硝基、三氟甲基、氰基、叠氮基、杂环基、烷基芳基,或芳族或杂芳族部分。芳基也可以与非芳族的脂环或杂环稠合或桥接,以形成多环(例如,四氢萘)。

[0112] 术语“卤素”和“卤代”表示氟、氯、溴或碘。因此,取代基包括但不限于卤代烷基、卤代烯基、卤代炔基和卤代烷氧基。

[0113] 术语“杂芳基”是指通常含有5-18个环原子的芳族杂环基。杂芳基可以是单环,或者两个或多个稠环。五元杂芳基的非限制性实例包括咪唑基;呋喃基;苯硫基(或噻吩基或噻吩基);吡唑基;噁唑基;异噁唑基;噻唑基;1,2,3-、1,2,4-、1,2,5-和1,3,4-噁二唑基;和异噻唑基。六元杂芳基的非限制性实例包括吡啶基;吡嗪基;嘧啶基;哒嗪基;和1,3,5-、1,2,4-和1,2,3-三嗪基。6/5元稠环杂芳基的非限制性实例包括苯并硫代呋喃基、异苯并硫代呋喃基、苯并异唑基、苯并噁唑基、嘌呤基和邻氨基苯甲酰基。6/6元稠环杂芳基的非限制性实例包括喹啉基;异喹啉基;和苯并噁唑基(包括噌啉基和喹唑啉基)。

[0114] 术语“杂环的”或“杂环”或“杂环基”是指通常含有3至18个环原子的饱和的(例如,“杂环烷基”)、部分不饱和的(例如,“杂环烯基”或“杂环炔基”)或完全不饱和的(例如,“杂芳基”)环体系,其中至少一个环原子是杂原子(即氮、氧或硫),其余环原子独立地选自碳、氮、氧和硫。杂环基基团可以通过基团中任意可取代的碳或氮原子与母体分子部分连接起来,前提条件是得到稳定的分子。杂环基可以是但不限于单环,其通常含有3至14个环原子,3至8个环原子,3至6个环原子或5至6个环原子。单环杂环基的非限制性实例包括呋喃基、二氢呋喃基、吡咯基、异吡咯基、吡咯啉基、吡咯烷基、咪唑基、异咪唑基、咪唑啉基、咪唑烷基、吡唑基、吡唑啉基、吡唑烷基、三唑基、四唑基、二硫杂环戊二烯基、氧硫杂环戊烯基、噁唑基、异噁唑基、噻唑基、异噻唑基、噻唑啉基、异噻唑啉基、噻唑烷基、异噻唑烷基、噻二唑基、噁噻唑基、噁二唑基、吡喃基、二氢吡喃基、吡啶基、哌啶基、哒嗪基、嘧啶基、吡嗪基、哌嗪基、三嗪基、异嗪基、噁唑烷基、异噁唑烷基、噁噻唑基、噁二嗪基、吗啉基、吡庚因基、庚因基、噻庚英基或二吡庚因基。杂环基还可以包括但不限于稠合在一起的两个或多个环,例如蒽、萘啶基、噻唑并嘧啶基、噻吩并嘧啶基、嘧啶并嘧啶基或吡啶并嘧啶基。杂环基可以包含一个或多个硫原子作为环成员,并且在一些情况下,所述硫原子被氧化成 SO 或 SO_2 。杂环基

中的氮杂原子可以或不可以被季铵化,并且可以被氧化或不被氧化成N-氧化物。此外,所述氮杂原子可以是或不是N-保护的。

[0115] 本文使用的术语“杂原子”是指除碳或氢之外的任何元素的原子。优选的杂原子是氮、氧、硫和磷。

[0116] 术语“羟基”是指-OH。

[0117] 术语“任选取代的”旨在涵盖未被取代的基团或在一个或多个可用位置(通常为1、2、3、4或5位处)被除氢以外的一个或多个合适的基团(其可以是相同或不同的)取代的基团。该类任选的取代基包括上述的基团取代基,例如羟基、卤素、氰基、硝基、C₁-C₈烷基、C₂-C₈烯基、C₂-C₈炔基、C₁-C₈烷氧基、C₂-C₈烷基醚、C₁-C₈烷酮、C₁-C₈烷硫基、氨基、单-或二-(C₁-C₈烷基)氨基、卤代C₁-C₈烷基、卤代C₁-C₈烷氧基、C₁-C₈烷酰基、C₂-C₈烷酰氧基、C₁-C₈烷氧基羰基、-COOH、-CONH₂、单-或二-(C₁-C₈烷基)氨基羰基、-SO₂NH₂,和/或单或二(C₁-C₈烷基)亚磺酰氨基,以及碳环和杂环基团。任选的取代还可由短语“被0至X取代基取代”表示,其中X是可能的取代基的最大数目。某些任选被取代的基团被0至2、3或4个独立选择的取代基取代(即,是未被取代的或被至多所述最大数目的取代基取代)。

[0118] “取代的”是指具有取代原子的取代基并包括卤素、酰基、酰氧基、烷基、杂烷基、烯基、杂烯基、炔基、杂炔基、烷氧基、烷氧基羰基、环烷基、杂环烷基、芳基、芳基烷基、杂芳基、杂芳基烷基、羟基、氰基、三氟甲基、三氟甲氧基、硝基和三甲基硅烷基、醚、酯、硫化物、二硫化物、磺酰基、亚磺酰基、磺酰胺基、磺酸酯基、亚磺酰基、磷酸酯基、膦、硼酸酯基、羰基、羧酸酯基、氨基甲酸酯基、胺、酰亚胺和奎尼丁中的一种或多种。该类取代基还可以包括例如卤素、羟基、烷基羰氧基、芳基羰氧基、烷氧基羰氧基、芳氧基羰氧基、羧酸酯基、烷基羰基、烷氧基羰基、氨基羰基、烷基硫代羰基、烷氧基、磷酸酯基、膦酰基、亚膦基、氰基、氨基(包括烷基氨基、二烷基氨基、芳氨基、二芳氨基和烷基芳基氨基)、酰氨基(包括烷基羰基氨基、芳基羰基氨基、氨基甲酰基和脲基)、脘基、亚氨基、巯基、烷硫基、芳硫基、硫代羧酸酯基、硫酸酯基、磺酸基、氨基磺酰基、亚磺酰氨基、硝基、三氟甲基、氰基、叠氮基、杂环基、烷基芳基,或芳族或杂芳族部分。

[0119] 术语“巯基”或“硫醇”是指-SH。

[0120] 术语“治疗(treat)”或“治疗(treatment)”是指任何程度的减轻疾病或医学病症的症状或病因。术语“防止(prevent)”或“预防(prevention)”是指任何程度的避免疾病或医学病症的发作或获得。

[0121] 如本文所使用的,“基本上由.....组成”允许包含实质上不影响权利要求的基本和新颖特征的材料或步骤。本文中对术语“包含(comprising)”的任何表述都可以用“基本上由...组成”或“由.....组成”替换。

[0122] 通过以下非限制性实施例进一步说明本发明。

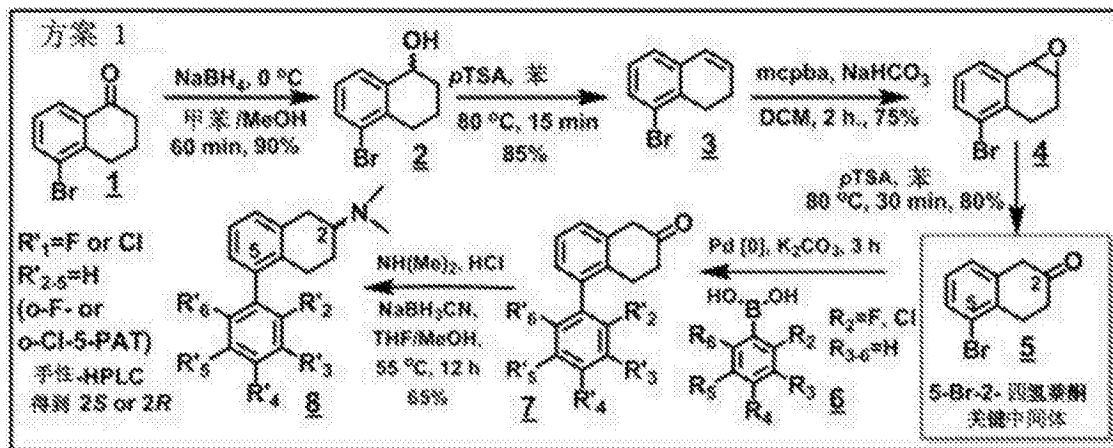
[0123] 实施例

[0124] 例1:5-PAT合成

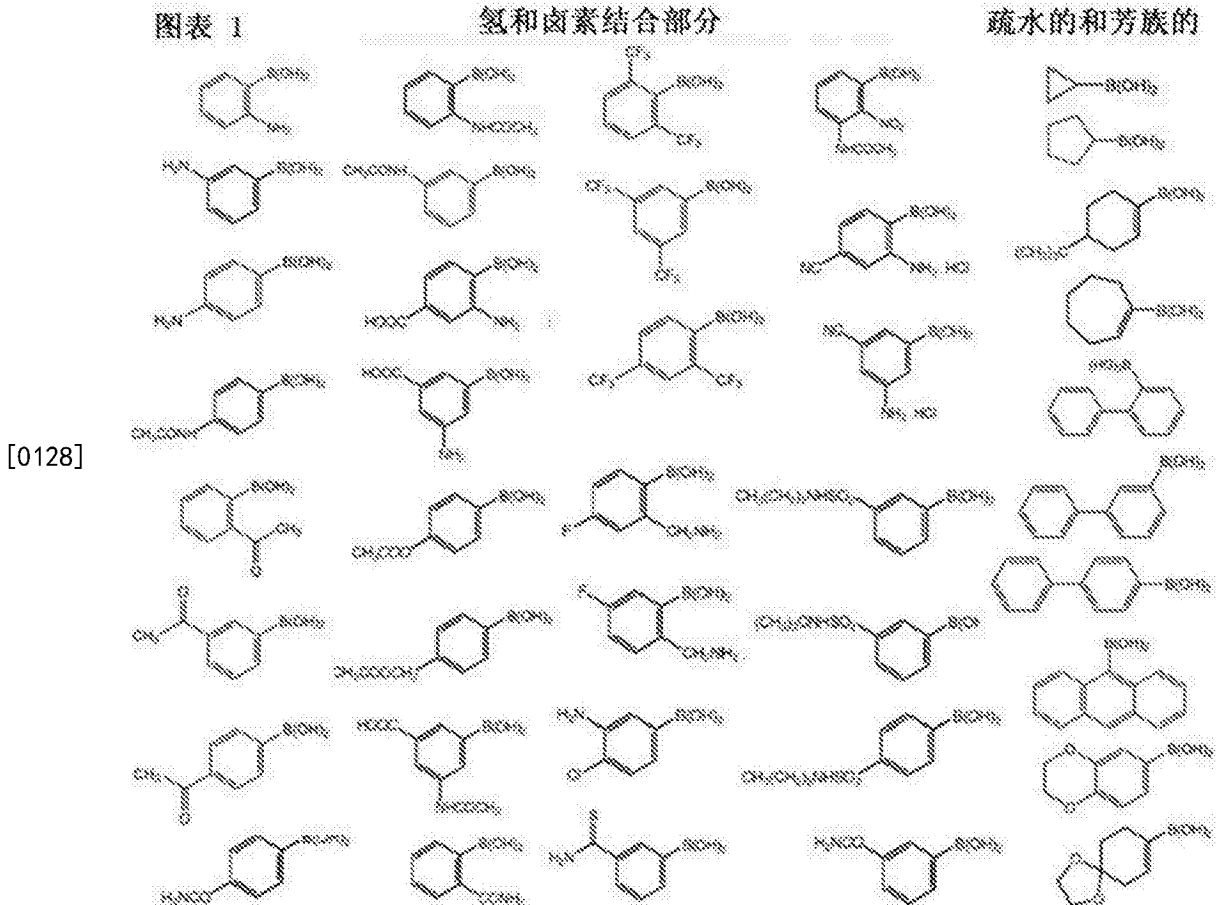
[0125] 本文所述化合物的合成显示在方案1中,其涉及6个步骤。简而言之,通过使1-四氢萘酮与溴/AlCl₃反应得到的5-Br-四氢萘酮(1),还原5-Br-四氢萘酮得到相应的醇(2),该醇经过pTSA处理得到烯烃(3),再得到环氧化物(4),其经过pTSA处理得到关键中间体5-Br-2-四氢萘酮(5)。5-Br-2-四氢萘酮可以与各种市售的硼酸衍生物(6)反应,当用于Suzuki-

Miyaura交叉偶联反应时,这些有机硼使得能合成本文所述的化合物。因此,在方案1中,使5-溴-2-四氢萘酮(5)与四(三苯基膦)Pd[0]反应,将混合物脱气,再加入2'-F-或2'-Cl-苯基硼酸。将反应混合物在80℃下搅拌3小时,然后冷却至室温,之后再加入H₂O₂以猝灭过量的硼酸,得到5-(2'-F-或2'-Cl)-苯基-2-四氢萘酮(7)。用二甲胺进行还原胺化反应,得到5-(2' [o]-F或Cl)-苯基-2-二甲基氨基四氢萘外消旋体(8),利用多糖基手性固定相(CSP)-HPLC进行拆分,得到(2R)、(2S)-o-F-PAT和-o-Cl-5-PAT,每种25mg。本文中合成的其它化合物采用该种通用方法。

[0126]



[0127] 另外,根据方案1,图表1中的硼酸衍生物可用于合成相应的5-取代-PAT类似物。因此,如图表1中在氢和卤素结合部分下面所列出的,提出了具有取代5-苯基部分的多种取代的类似物。因此,合成并分离外消旋类似物将能生成(+)-和(-)-5(2R)-5-PAT类似物和/或(2R)和(2S)-5-PAT类似物。

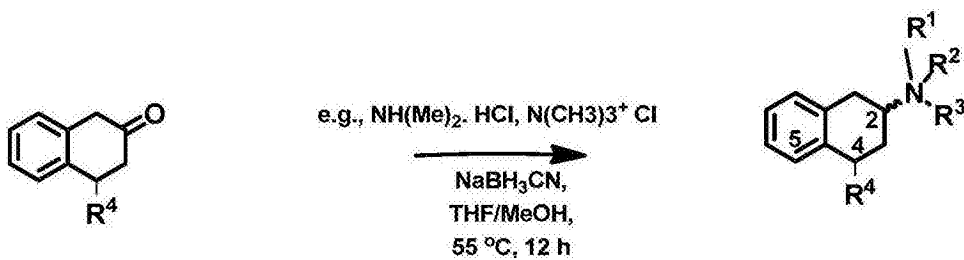


[0129] 例2:4-PAT合成

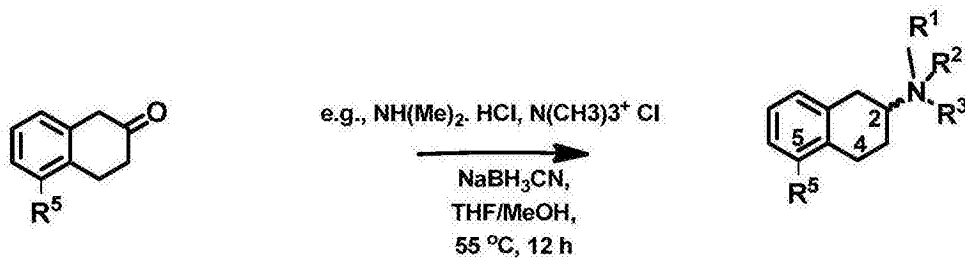
[0130] 在W0 2010/1290048中(例如第53-55页的“Synthetic Schemes”(“合成方案”))以及W0 2008/156707(例如第53-57页的例11)描述了式II的化合物的合成,其全部内容在此通过引用并入本文。

[0131] 例3:在四氢萘核心的2位上的氨基基团的衍生化

[0132] 通过下文示出的反应,本文所述的任意化合物可以在四氢萘核心的2位的氨基基团上衍生化:



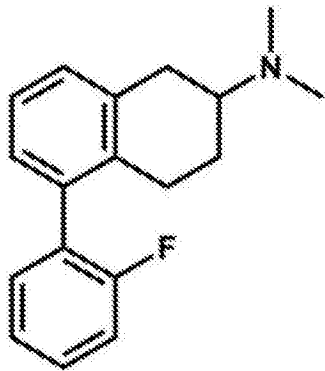
[0133]



[0134] 例4: (+)-5-FPT具有口服活性并能够容易地穿过血脑屏障

[0135] 由于带有R¹、R²和R³的氮上没有正电荷,化合物(+)-5-FPT(5-(2'-氟苯基)-N,N-二甲基-1,2,3,4-四氢萘-2-胺)未落在式I内:

[0136]



[0137] 成年雄性C57Bl/6J小鼠,约6个月大,在实验前接受初始治疗至少6周,对其皮下注射(+)-5-FPT(3.0mg/kg),然后将小鼠放回到它们的家笼中。30、60或90分钟后,通过快速颈椎脱臼法和断头术对小鼠实施安乐死。将躯干血收集在预先冷冻、肝素涂层的管中。迅速切除脑并在液氮中冷冻。在13,000g离心5分钟后,从血液中收集血浆。将脑样品包裹在铝箔中,将脑和血浆样品进行标记并在-80℃储存,直至进行液相色谱-质谱/质谱(LC-MS/MS)分析。称量冷冻的脑样品并在磷酸盐缓冲盐水(PBS)(pH 7.4)中匀浆。第一次分析后,将剩余的脑匀浆在-80℃储存直至第二次解冻,再次稀释并分析。血浆样品在送达后直接使用。立即用1:1甲醇:乙腈(4×起始体积)和内标((-)-MBP⁶⁸)沉淀来自每个血浆样品和一部分脑匀浆的蛋白质,随后在4℃以14,000g离心5分钟。将每种样品的所得上清液在氮气中干燥。每个样品在甲醇中重建,涡旋振荡,短暂超声处理,离心分离,然后进行LC-MS/MS分析。从小鼠血浆或匀浆的小鼠脑提取的标准品的5-FPT与(-)-MBP的峰面积的比构建校准曲线。

[0138] 使用Agilent 1100系列HPLC和Thermo Finnigan Quantum Ultra三重四极质谱仪进行LC-MS/MS分析。使用的流动相为5分钟梯度的在水(A)中的0.1%甲酸和在甲醇(B)中的0.1%甲酸。将每种样品10μL注入到带有C18保护柱的Phenomenex Gemini C18柱(2×50mm, 5μ)中。将5-FPT及其内标((-)-MBP)在ESI+中电离,并以SRM模式检测。内标用于对每g组织或每μL血浆的化合物水平进行定量。每组包括四只小鼠,但是由于收集的血液体积较小,所以未检测到一只小鼠的血浆水平。

[0139] 与本发明的化合物不同,经全身给药后30、60和90分钟后检测到的μg水平证明,(+)-5-FPT容易地穿过了血脑屏障(表4)。值得注意的是,在给药后30分钟,与脑组织相比,血浆中(+)-5-FPT的水平明显更低,表明(+)-5-FPT在外周组织中被迅速清除了。同时,(+)-5-FPT(5.6mg/kg)对DOI HTR的减毒作用在给药后的长达2小时内仍然显著;在给药后3小时,(+)-5-FPT不再能阻断DOI HTR。

	注射后时间		
	30 min	60 min	90 min
[0140] 血浆 ($\mu\text{g/mL}$)	0.114(0.03)	0.118(0.01)	0.070(0.01)
脑 ($\mu\text{g/g}$)	1.78(0.24)	2.16(0.17)	1.46(0.09)

表4. 皮下给药3.0 mg/kg后(+)-5-FPT的血浆和脑浓度。
数据用平均值表示 (SEM)。

[0141] 例5: 在四氢萘核心的2位带有带正电荷的氨基基团的化合物不易通过血脑屏障

[0142] 成年雄性C57Bl/6J小鼠, 约6个月大, 在实验前接受初始治疗至少6周, 对其皮下注射上文所述的在四氢萘核心的2位带有带正电荷的氨基基团的任意化合物 (“测试化合物”), 剂量约3.0mg/kg, 然后将小鼠放回到它们的家笼中。30、60或90分钟后, 通过快速颈椎脱臼法和断头术对小鼠实施安乐死。将躯干血收集在预先冷冻、肝素涂层的管中。迅速切除脑并在液氮中冷冻。在13,000g离心5分钟后, 从血液中收集血浆。将脑样品包裹在铝箔中, 将脑和血浆样品进行标记并储存在 -80°C , 直至进行液相色谱-质谱/质谱 (LC-MS/MS) 分析。

[0143] 称量冷冻的脑样品并在磷酸盐缓冲盐水 (PBS) (pH 7.4) 中匀浆。第一次分析后, 将剩余的脑匀浆储存在 -80°C 直至第二次解冻, 再次稀释并分析。血浆样品在抵达后直接使用。立即用1:1甲醇:乙腈 (4 \times 起始体积) 和内标 (例如, (-)-MBP⁶⁸) 沉淀来自每个血浆样品和一部分脑匀浆的蛋白质, 随后在 4°C 以14,000g离心5分钟。将每种样品的所得上清液在氮气中干燥。每个样品在甲醇中重建, 涡旋振荡, 短暂超声处理, 离心分离, 然后进行LC-MS/MS分析。从小鼠血浆或匀浆的小鼠脑提取的标准品中的测试化合物与内标的峰面积的比构建校准曲线。

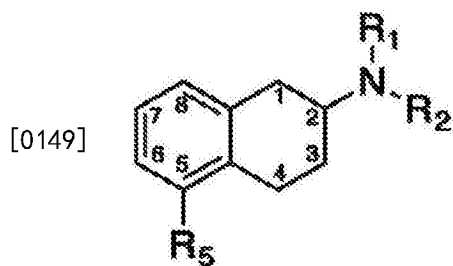
[0144] 使用Agilent 1100系列HPLC和Thermo Finnigan Quantum Ultra三重四极质谱仪进行LC-MS/MS分析。使用的流动相为5%梯度的在水 (A) 中的0.1%甲酸和在甲醇 (B) 中的0.1%甲酸。将每种样品10 μL 注入到带有C18保护柱的Phenomenex Gemini C18柱 (2 \times 50mm, 5 μ) 中。将测试化合物及其内标 ((-)-MBP) 在ESI+中电离, 并以SRM模式检测。内标用于对每组织或每 μL 血浆的化合物水平进行定量。

[0145] 预计所述测试化合物不会在脑中积累, 相反, 预计其在血浆中更多。

[0146] 例6: 5-PAT化合物的5-HT₇受体结合亲和力

[0147] 表5示出了一组5-PAT化合物, 其为合成的并如在Canal等, ACS Chem. Neurosci. 2015, 6, 1259-1270中所述的利用人胚胎肾293 (HEK293) 细胞测试它们对血清素5-HT₇受体的体外结合亲和力。所述化合物是叔胺并可用于在脑和外周组织两者中结合5-HT₇受体。每种化合物可以衍生化成相应的带正电荷的季铵 (例如, 通过添加第三个烷基基团, R₃), 以使其不能透过血脑屏障并对外周5-HT₇受体具有特异性。

[0148] 表5. 5-取代-2-氨基四氢萘



[0150]

R ₁ /R ₂ 取代基	R ₅ 取代基	人类 5-HT ₇ K _i (nM)
(S)-甲基	苯基	9±0.4
(R)-甲基	苯基	4400±930
(S)-甲基	苯基-2'-F	6±0.7
(R)-甲基	苯基-2'-F	260±53
(S)-甲基	苯基-2'-Cl	6±0.6
(R)-甲基	苯基-2'-Cl	58±12
(R/S)-甲基	苯基-2'-NH ₂	91±6.8
(R/S)-甲基	苯基-3'-F	34±6.2
(R/S)-甲基	苯基-3'-Cl	18±2.4
(R/S)-甲基	苯基-3'-CH ₃	63±6.6
(R/S)-甲基	苯基-3'-甲氧基	37±9.0
(R/S)-甲基	苯基-3', 5'-F	180±32
(R/S)-甲基	苯基-3', 5'-Cl	40±60
(S)-甲基	苯基-3', 5'-CF ₃	910±260
(R)-甲基	苯基-3', 5'-CF ₃	>10,000
(R/S)-甲基	苯基-4'-F	120±17
(S)-甲基	苯基-4'-Cl	72±5.8
(R/S)-甲基	苯基-2'-Cl-4'-F	30±10
(S)-甲基	萘	17±2.4
(R)-甲基	萘	28±5.1
(S)-甲基	呋喃基	33±2.5
(R)-甲基	呋喃基	>10,000
(R/S)-甲基	环戊基	240±35
(R/S)-甲基	萸	440±110
(R/S)-甲基	异喹啉	93±10
(R/S)-甲基	O-苄基	>10,000
[0151] (S)-丙基	2'-F-苯基	35±5.2
(R)-丙基	2'-F-苯基	63±2.7
(R)-丙基	苯基	180±31
(S)-丙基	苯基	83±5.8
(R/S)-甲基	7,8-二甲氧基-5-苯基	>10,000

[0152] 等效形式

[0153] 虽然已经结合具体实施例对本发明进行了描述,但是将会理解的是,能够进行进一步修改,并且本申请旨在涵盖任意变型、使用或变通,这些变型、使用或变通大体上遵循

本发明的原理并且包括背离本公开内容但在本发明所属领域中是已知的或惯常的做法且可以应用于上文所述的基本特征中,并且落在所附的权利要书的范围内。

[0154] 本领域技术人员仅通过常规试验即可认识到(或能够确定)本文所描述的具体实施方案的大量等效形式。这些等效形式旨在包括于下述权利要求的范围之中。

[0155] 引用并入

[0156] 本文引用的所有专利和出版物均通过引用整体并入本文。

[0157] 本文所讨论的出版物仅提供在本申请的申请日之前的公开内容。本文中的任何内容都不应被解释为承认本发明由于在先发明而无权优先于该出版物。

[0158] 如本文所使用的,所有标题仅用于组织行文,并不意图以任何方式限制本公开。任何单独部分的内容可以同样适用于所有部分。

[0159] 本申请要求于2015年5月19日提交的标题为“Compounds and Methods for Modulating Serotonin Receptors in the Periphery”的美国临时申请号62/163,652的权益,其全部内容通过引用并入本文。