



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 102741245 B

(45) 授权公告日 2014. 11. 05

(21) 申请号 201080061596. 6

A61K 31/5377(2006. 01)

(22) 申请日 2010. 11. 17

A61P 13/00(2006. 01)

A61P 25/04(2006. 01)

(30) 优先权数据

61/262, 263 2009. 11. 18 US

(56) 对比文件

US 20060264490 A1, 2006. 11. 23,

W0 2008108958 A2, 2008. 12. 09,

W0 2009058298 A1, 2009. 05. 07,

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2012. 07. 16

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/SE2010/051269 2010. 11. 17

审查员 温国永

(87) PCT国际申请的公布数据

W02011/062550 EN 2011. 05. 26

(73) 专利权人 尼奥梅德研究院

地址 加拿大魁北克

(72) 发明人 L-D. 坎丁 罗雪红

M. J. 托马斯泽夫斯基

(74) 专利代理机构 北京市嘉元知识产权代理事

务所(特殊普通合伙) 11484

代理人 张永新

(51) Int. Cl.

C07D 413/06(2006. 01)

权利要求书2页 说明书26页

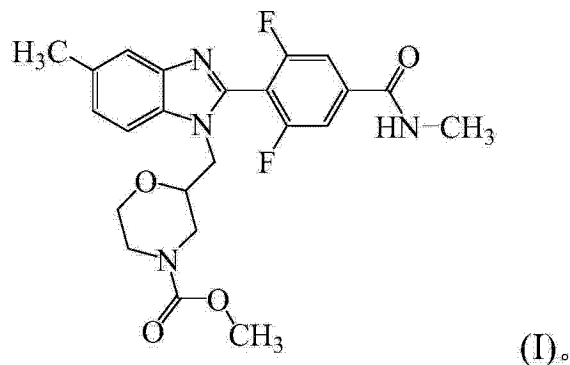
(54) 发明名称

苯并咪唑化合物及其用途

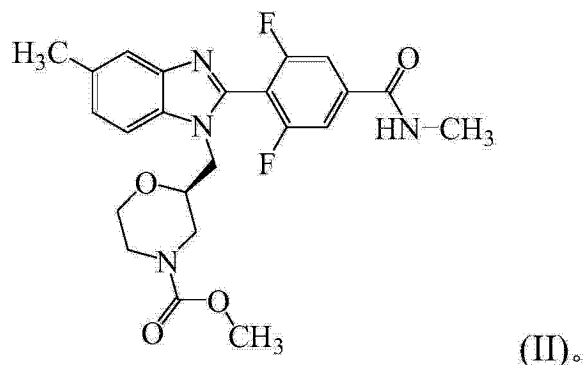
(57) 摘要

本发明一般性地涉及取代的苯并咪唑化合物,具体地涉及 2-((2-(2,6-二氟-4-(甲基氨基)-5-甲基-1H-苯并[d]咪唑-1-基)-甲基)吗啉-4-羧酸甲酯及其盐。本发还涉及包括所述化合物的药物组合物和试剂盒,以及所述化合物的用途(包括,例如治疗方法和药物制剂),制备所述化合物的方法和在所述方法中所使用的中间体。

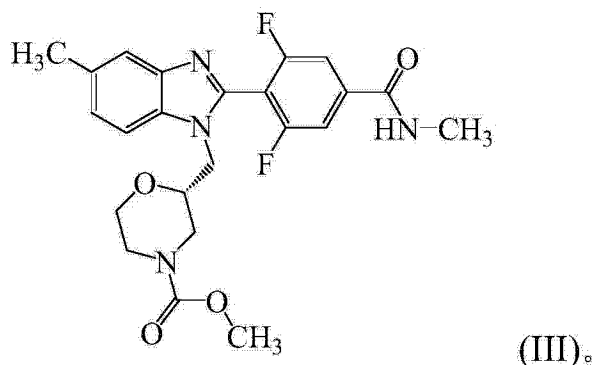
1. 式 I 化合物或其盐, 其中式 I 化合物对应于:



2. 权利要求 1 的化合物或其盐, 其中所述化合物对应于式 II:



3. 权利要求 1 的化合物或其盐, 其中所述化合物对应于式 III:



4. 药物组合物, 其中所述组合物包括:

权利要求 1-3 中任一项的化合物或其可药用盐; 以及
载体、稀释剂或赋形剂。

5. 试剂盒, 其中所述试剂盒包括:

权利要求 1-3 中任一项的化合物或其可药用盐; 以及
用于将所述化合物或其盐给药至动物患者的装置;
用于将所述化合物或其盐给药至动物患者的说明书;
载体、稀释剂或赋形剂; 或者
不同于所述化合物或其盐的药用活性成分。

6. 权利要求 1-3 中任一项的化合物或其可药用盐, 其用作药物。

7. 权利要求 1-3 中任一项的化合物或其可药用盐在制备用于治疗动物中与 P2X3 活性相关的病症的药物中的用途。

8. 权利要求 1-3 中任一项的化合物或其可药用盐在制备用于治疗动物中与 P2X_{2/3} 活性相关的病症的药物中的用途。

9. 权利要求 1-3 中任一项的化合物或其可药用盐在制备用于治疗动物中疼痛的药物中的用途。

10. 权利要求 1-3 中任一项的化合物或其可药用盐在制备用于治疗动物中泌尿道障碍的药物中的用途。

11. 权利要求 10 的用途,其中所述泌尿道障碍是膀胱过动。

12. 权利要求 7-10 中任一项的用途,其中所述动物是哺乳动物。

13. 权利要求 1-3 中任一项的化合物或其可药用盐在制备用于在人中治疗与 P2X₃ 活性相关的病症的药物中的用途。

14. 权利要求 1-3 中任一项的化合物或其可药用盐在制备用于在人中治疗与 P2X_{2/3} 活性相关的病症的药物中的用途。

15. 权利要求 1-3 中任一项的化合物或其可药用盐在制备用于在人中治疗疼痛的药物中的用途。

16. 权利要求 1-3 中任一项的化合物或其可药用盐在制备用于在人中治疗泌尿道障碍的药物中的用途。

17. 权利要求 16 的用途,其中所述泌尿道障碍是膀胱过动。

苯并咪唑化合物及其用途

[0001] 相关专利申请的相互参考

[0002] 本申请要求美国临时专利申请 .61/262,263 的优先权益 (2009 年 11 月 18 日提交)。将上述专利申请的全文引入本申请说明书作为参考。

技术领域

[0003] 本发明一般性地涉及取代的苯并咪唑化合物,具体地涉及 2-((2-(2,6-二氟-4-(甲基氨基甲酰基)苯基)-5-甲基-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)吗啉-4-羧酸甲酯及其盐。本发明也涉及包含所述化合物的药物组合物和试剂盒(包括,例如治疗方法和药物制剂),以及制备所述化合物的方法和在所述方法中使用的中间体。

背景技术

[0004] P2X 嘌呤受体 (purinoreceptor) 是被细胞外三磷酸腺苷 (ATP) 激活的离子通道家族。嘌呤受体牵涉在多种生物功能中,尤其是与疼痛敏感性 (painsensitivity) 相关的那些功能中。P2X3 受体亚型是该家族的成员,其最初克隆自大鼠背根神经节 (rat dorsal root ganglia)。Chen 等人, *Nature*, vol. 377, pp. 428-431 (1995)。大鼠 P2X3 和人 P2X3 的核苷酸序列和氨基酸序列是已知的。Lewis 等人, *Nature*, vol. 377, pp. 432-435 (1995); 和 Garcia-Guzman 等人, *Brain Res. Mol. Brain Res.*, vol. 47, pp. 59-66 (1997)。

[0005] P2X3 被报道牵涉在控制膀胱容积反射 (urinary bladder volume reflex) 的传入通路中。因此,对 P2X3 进行抑制可在处置尿贮留障碍和避免诸如膀胱过动中具有治疗潜力。Cockayne 等人, *Nature*, vol. 407, pp. 1011-1015 (2000)。

[0006] P2X3 也选择性地表达在伤害性小直径感觉神经元 (即被疼痛或损伤刺激的神经元) 上,这与在疼痛敏感性中的作用相一致。并且,已经报道阻断 P2X3 受体在慢性炎性和神经性疼痛的动物模型中具有止痛作用。Jarvis 等人, *PNAS*, 99, 17179-17184 (2002)。因此,降低 P2X3 水平或活性的方法被认为可在疼痛受试者中调节痛觉。

[0007] 也已经讨论了,使用具有 P2X3 活性的化合物能够治疗各种其它障碍。例如,参见 W02008/136756。

[0008] P2X3 也能够与 P2X2 形成 P2X2/3 异源二聚体,P2X2 是 P2X 嘌呤能配体门控离子通道家族的另一成员。P2X2/3 高度表达在感觉神经元的末梢 (中枢和外周)。Chen 等人, *Nature*, vol. 377, pp. 428-431 (1995)。近期的研究结果也表明,P2X2/3 主导性地 (相对于 P2X3) 表达在膀胱感觉神经元中,并且有可能起到感知膀胱充盈和伤害感受的作用。Zhong 等人, *Neuroscience*, vol. 120, pp. 667-675 (2003)。

[0009] 鉴于以上所述,需要新的 P2X3 和 / 或 P2X2/3 受体配体,特别是拮抗剂,其对于治疗与 P2X3 和 / 或 P2X2/3 相关的各种障碍而言是有效的和安全的。

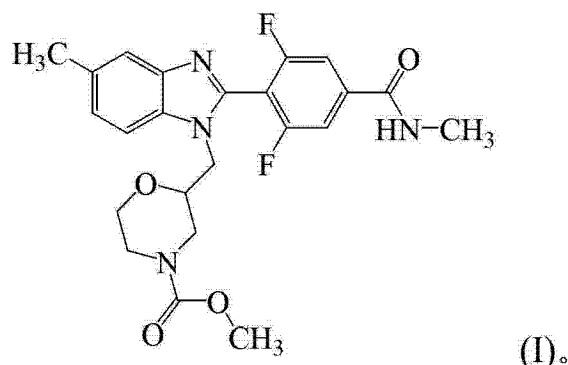
[0010] 发明概述

[0011] 本发明尤其包括苯并咪唑化合物;使用所述苯并咪唑化合物的治疗方法 (例如所述苯并咪唑治疗各种障碍的用途,以及作为药理学工具的用途);所述苯并咪唑化合物制

备药物的用途；包含所述苯并咪唑化合物的组合物（例如药物组合物）；制备所述苯并咪唑化合物的方法；以及在所述制备方法中所使用的中间体。

[0012] 简要地说，本发明部分地涉及式 I 化合物或其盐。式 I 对应于：

[0013]



[0014] 本发明还部分地涉及药物组合物，其包含式 I 化合物或其可药用盐。一般而言，所述组合物额外地包含可药用惰性成分（惰性成分在本发明中有时统称为“载体、稀释剂或赋形剂”）。所述组合物还可包含一种或多种其它成分，例如所述组合物还可包含一种或多种其它载体、稀释剂和 / 或赋形剂。所述组合物还可（或可供选择地）包含一种或多种其它活性成分，例如所述组合物可包含不止一种式 I 化合物的盐。所述组合物还可例如，可供选择地或额外包含一种或多种除式 I 化合物或其盐之外的活性成分。

[0015] 本发明还部分地涉及试剂盒，其包含式 I 化合物或其盐。

[0016] 本发明还部分地涉及式 I 化合物或其可药用盐，其用作药物。

[0017] 本发明还部分地涉及式 I 化合物或其可药用盐用于制备药物组合物（或“药物”）的用途。一般而言，所述组合物还包含可药用载体、稀释剂或赋形剂。所述组合物还可包含一种或多种其它成分，例如所述组合物还可包含一种或多种额外的载体、稀释剂和 / 或赋形剂。所述组合物还可（或可供选择地）包含一种或多种额外的活性成分，例如所述组合物可包含不止一种式 I 化合物的盐。所述组合物还可包含，例如可供选择地或额外地包含一种或多种除式 I 化合物或其盐之外的活性成分。

[0018] 在一些实施方案中，所述药物可有效治疗动物（例如人类）中与 P2X3 活性（特别是过活性（excessive activity））相关的病症。

[0019] 在一些实施方案中，所述药物可有效治疗动物（例如人类）中与 P2X2/3 活性（特别是过活性）相关的病症。

[0020] 在一些实施方案中，所述药物可有效治疗动物（例如人类）中疼痛。

[0021] 在一些实施方案中，所述药物可有效治疗动物（例如人类）中泌尿道障碍。

[0022] 本发明还部分地涉及在需要治疗的动物（例如人类）中治疗障碍的方法。这些方法包括对所述动物给药式 I 化合物或其可药用盐。所述方法包括单独给药式 I 化合物或其可药用盐。所述方法还包括与其它成分一起给药，例如式 I 化合物或其可药用盐典型地作为药物组合物的一部分给药，所述药物组合物也可包含一种或多种载体、稀释剂或赋形剂。式 I 化合物或其可药用盐也可与一种或多种额外的活性成分给药，例如可给药不止一种式 I 化合物的可药用盐。可供选择地或额外地，可给药除式 I 化合物或其可药用盐之外的一种或多种活性成分。

[0023] 在一些实施方案中,所述障碍包括与 P2X3 活性(特别是过活性)相关的障碍。

[0024] 在一些实施方案中,包括与 P2X2/3 活性(特别是过活性)相关的障碍。

[0025] 在一些实施方案中,所述障碍包括疼痛。

[0026] 在一些实施方案中,所述障碍包括泌尿道障碍。

[0027] 一般而言,当式 I 化合物或其盐作为唯一的活性成分给药以治疗目标障碍时,式 I 化合物或其可药用盐的给药量为治疗动物中目标障碍的治疗有效量。不同的是,当式 I 化合物或其可药用盐与一种或多种其它活性成分一起给药时,式 I 化合物或其盐的量和所述一种或多种其它活性成分的量一起为治疗哺乳动物中目标障碍的治疗有效量。

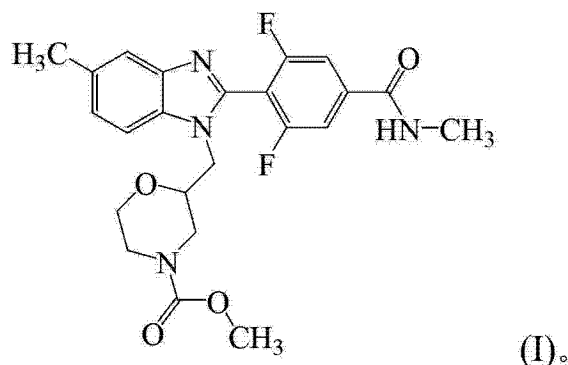
[0028] 对本领域技术人员而言,在其阅读了本申请的说明书后,本发明的发明人的其它益处将是明显的。

具体实施方式

[0029] 对示例性实施方式的描述的目的仅在于使本领域技术人员熟悉本发明、其原理和实际应用,从而使得本领域技术人员可改编以及以多种方式应用本发明,因为这些已经很好地适于具体用途的要求。这些描述以及具体实施例表明了本发明的实施方式,其目的仅仅是示例性的。因此,本发明并非限于说明书中描述的示例性实施方式,而是可以作出各种改进。

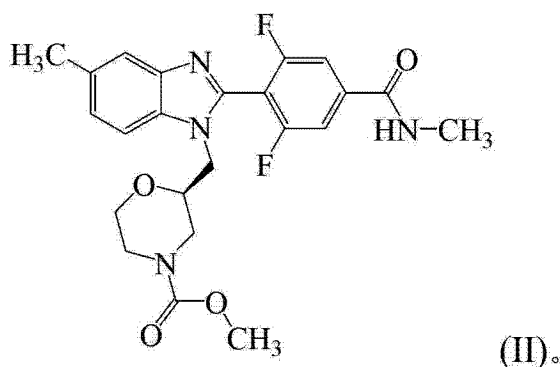
[0030] 如上所述,本发明部分涉及式 I 化合物或其盐。式 I 对应于:

[0031]



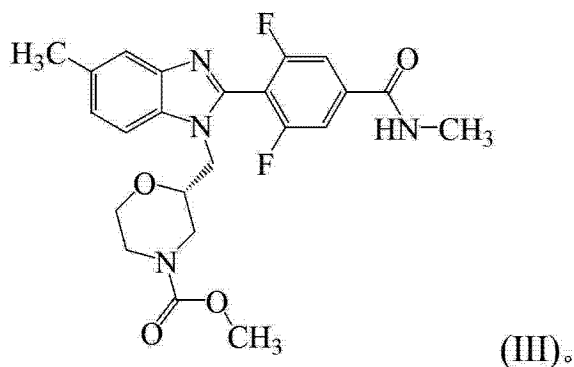
[0032] 该化合物包括手性碳原子。式 I 意图包括对应于所述结构的手性异构体,以及手性异构体的任何混合物。所述异构体的混合物,例如为外消旋混合物,即约 50%S 异构体形式的化合物与约 50%R 异构体形式的化合物的混合物。S 对映异构体(即 (S)-2-((2-(2,6-二氟-4-(甲基氨甲酰基)苯基)-5-甲基-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)吗啉-4-羧酸甲酯)对应于式 (II):

[0033]



[0034] 以及,R对映异构体(即(R)-2-((2-(2,6-二氟-4-(甲基氨甲酰基)苯基)-5-甲基-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)吗啉-4-羧酸甲酯)结构上对应于式(III):

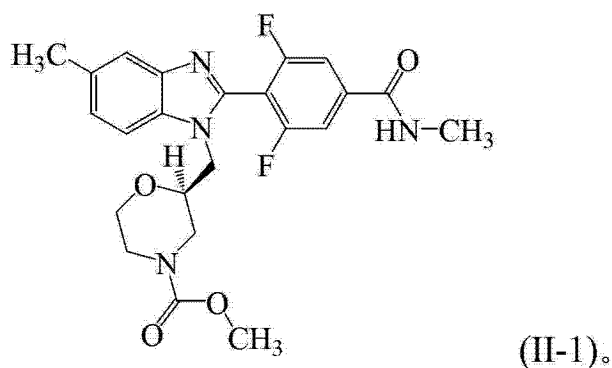
[0035]



[0036] 在一些实施方案中,式(I)的单独手性异构体如下获得:使用例如手性色谱分离方法,从异构体的混合物(例如外消旋物)分离。在其它实施方案中,单独手性异构体由例如手性起始原料直接合成得到。后者示于以下实施例部分。

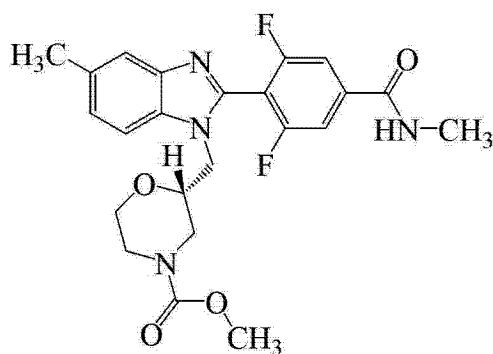
[0037] 在各式II和III中,手性碳原子上的取代基之一的方向由实心楔形键或虚线楔形键描绘。相对方向上的取代基是氢。这种描绘与常规有机化学命名规则是一致的。因此,可供选择地,式II可描绘成式II-1:

[0038]



[0039] 类似地,式III可供选择地描绘成以下式III-1:

[0040]



(III-1)。

[0041] 所包含的式 I 化合物的盐既包括酸加成盐,又包括碱加成盐。盐由于其一种或多种化学或物理性质因而是有利的,例如温度和适度变化时的稳定性,或者在水、油或其它溶剂中的期望溶解度。在一些情况下,可使用盐,以有助于化合物的分离或纯化。在一些实施方案中(特别是意图将盐给药于动物时或者其为用于制备给药于动物的化合物或盐的试剂时),所述盐是可药用的。

[0042] 通常,酸加成盐可使用各种无机酸或有机酸制备。所述盐可典型地如下制备:例如,使用本领域已知的各种方法,将所述化合物与酸(例如化学计量的酸)混合。这种混合可水、有机溶剂(例如醚、乙酸乙酯、乙醇、异丙醇或乙腈)或水/有机溶剂混合物中进行。典型地可用于形成酸加成盐的无机酸的示例包括盐酸、氢溴酸、氢碘酸、硝酸、碳酸、硫酸和磷酸。有机酸的示例包括例如,脂族、脂环族、芳族、芳脂族、杂环、羧酸和磺酸类有机酸。有机盐的具体示例包括胆酸盐、山梨酸盐、月桂酸盐、乙酸盐、三氟乙酸盐、甲酸盐、丙酸盐、琥珀酸盐、乙醇酸盐、葡糖酸盐、二葡糖酸盐、乳酸盐、苹果酸盐、酒石酸盐(及其衍生物,例如二苯甲酰基酒石酸盐)、柠檬酸盐、抗坏血酸盐、葡萄糖醛酸盐、马来酸盐、富马酸盐、丙酮酸盐、天冬氨酸盐、谷氨酸盐、苯甲酸盐、邻氨基苯甲酸盐、甲磺酸盐、硬脂酸盐、水杨酸盐、对羟基苯甲酸盐、苯基乙酸盐、扁桃酸盐(及其衍生物)、双羧基酸盐(扑酸盐)、乙磺酸盐、苯磺酸盐、泛酸盐、2-羟基乙磺酸盐、磺胺酸盐、环己基氨基磺酸盐、十八烷酸、 β -羟基丁酸、半乳糖盐、半乳糖醛酸盐、己二酸盐、海藻酸盐、丁酸盐、樟脑酸盐、樟脑磺酸盐、环戊丙酸盐、十二烷基硫酸盐、古洛糖-庚酸盐、甘油磷酸盐、庚酸盐、己酸盐、烟酸盐、2-萘磺酸盐、草酸盐、软脂酸、果胶酸盐、3-苯基丙酸盐、苦味酸盐、特戊酸盐、硫氰酸盐、甲苯磺酸盐和十一碳酸盐。在一些实施方案中,所述盐包括盐酸盐、氢溴酸盐、磷酸盐、乙酸盐、富马酸盐、马来酸盐、酒石酸盐、柠檬酸盐、甲磺酸盐或对甲苯磺酸盐。

[0043] 式 I 化合物及其盐意图包括可形成的任何互变异构体。“互变异构体”是由于氢原子迁移而平衡存在的任何其它结构异构体,例如酰胺-亚胺互变异构。

[0044] 期望的是,式 I 化合物或其盐的胺可形成 N-氧化物。所述 N-氧化物意图包括式 I 化合物及其盐范围内。N-氧化物可通常用氧化剂,例如过氧化氢或过酸(例如过氧羧酸)处理胺而形成。例如,参见 Jerry March 的 Advanced Organic Chemistry, 4th Edition, Wiley Interscience. N-氧化物也可通过在例如惰性溶剂,如二氯甲烷中使所述胺与间氯过氧苯甲酸(MCPBA)反应来制备。参见 L. W. Deady, Syn. Comm., 7, pp. 509-514(1977)。

[0045] 期望的是,式 I 化合物或其盐可在某些溶剂中在某个温度形成可分离的阻转异构体。式 I 化合物及其盐意图包括任何所述阻转异构体。阻转异构体通常可使用例如手性 LC 来分离。

[0046] 式 I 化合物及其盐意图包括式 I 化合物或其盐的任何同位素标记的（或“放射性标记的”）衍生物。所述衍生物为这样的式 I 化合物或其盐的衍生物，其中一个或多个原子被原子质量或质量数不同于自然界中通常发现的原子质量或质量数的原子。可加入的放射性核素的实例包括 ^2H （也写成“D”，即氘）、 ^3H （也写成“T”，即氚）、 ^{11}C 、 ^{13}C 、 ^{14}C 、 ^{13}N 、 ^{15}N 、 ^{15}O 、 ^{17}O 、 ^{18}O 和 ^{18}F 。所使用的放射性核素所述放射性标记的衍生物的具体应用，例如对于体外受体标记和竞争测定而言， ^3H 或 ^{14}C 通常是有效的。对于放射性成像应用， ^{11}C 或 ^{18}F 通常是有效的。在一些实施方案中，放射性核素是 ^3H 。在一些实施方案中，放射性核素是 ^{14}C 。在一些实施方案中，放射性核素是 ^{11}C 。此外，在一些实施方案中，放射性核素是 ^{18}F 。

[0047] 式 I 化合物及其盐意图包括所有固体形态的式 I 化合物及其盐。式 I 化合物及其盐也意图包括所有溶剂化（例如水合）和未溶剂化形式的式 I 化合物及其盐。

[0048] 式 I 化合物及其盐也意图包括偶联伴侣（coupling partners），其中式 I 化合物或其盐例如通过化学偶联或者通过物理缔合与偶联伴侣连接。偶联伴侣的实例包括标记物或报道分子、支持底物、载体或转运分子、效应子、药物、抗体或抑制剂。偶联伴侣可通过式 I 化合物或其盐上的合适官能团，例如羟基、羧基或氨基共价连接至化合物上。其它衍生物包括用脂质体制成式 I 化合物或其盐。

[0049] 本发明部分提供治疗动物，特别是哺乳动物中各种障碍的方法。哺乳动物包括例如人类。哺乳动物也包括例如，伴侣动物（例如狗、猫和马）、牲畜动物（例如牛和猪）；实验室动物（例如大鼠和小鼠）；以及野生的、动物园的和马戏动物（例如熊、狮、虎、猿和猴）。

[0050] 如以下实施例 6 所示，已经观察到了式 I 化合物的手性异构体调节 P2X₃，以及具体地起到 P2X₃ 拮抗剂的作用。因此，式 I 化合物及其盐被认为可用于调节 P2X₃ 和 / 或 P2X_{2/3}，以治疗由 P2X₃ 和 / 或 P2X_{2/3} 介导或相关的各种病症。式 I 化合物及其盐被认为呈现一种或多种下述特性：期望的效力、期望的功效、期望的储存稳定性、对多种患者的期望的耐受性和期望的安全性。

[0051] 式 I 化合物或其盐被认为可用于治疗，例如，疼痛。所述的疼痛，例如可以是慢性疼痛（chronic pain）、神经性疼痛（neuropathic pain）、急性疼痛（acute pain）、腰背痛（back pain）、癌症疼痛（cancer pain）、类风湿性关节炎所导致的疼痛（pain caused by rheumatoid arthritis）、偏头痛（migraine）、内脏痛（visceral pain）等

[0052] 式 I 化合物或其盐也被认为可用于治疗泌尿道障碍。所述障碍例如包括膀胱过动（也称为尿失禁）、骨盆超敏性（pelvic hypersensitivity）和尿道炎（urethritis）。

[0053] 式 I 化合物或其盐也被认为可用于治疗胃肠道障碍。所述障碍包括例如便秘和功能性胃肠道障碍（例如肠易激综合征或功能性消化不良）。

[0054] 式 I 化合物或其盐也被认为可用于治疗癌症。

[0055] 式 I 化合物或其盐也被认为可用于治疗心血管障碍或用于治疗心肌梗塞后的心脏保护。

[0056] 式 I 化合物或其盐也被认为可用作免疫调节剂，特别是用于治疗免疫疾病（例如关节炎）；用于皮肤移植、器官移植或类似的手术需要；用于胶原疾病；用于过敏性；或用作抗肿瘤剂或抗病毒剂。

[0057] 式 I 化合物或其盐也被认为可用于治疗多发性硬化症、帕金森病和亨廷顿病舞蹈病。

[0058] 式 I 化合物或其盐也被认为可用于治疗抑郁、焦虑、应激相关的病症 (stress-related disorder) (例如创伤后应激障碍 (post-traumatic stress disorder)、惊恐性障碍 (panic disorder)、社交恐惧症 (social phobia) 和强迫症 (obsessive compulsive disorder))、早泄、精神疾病、外伤性脑损伤、中风、阿尔兹海默病、脊椎伤损和药物成瘾 (例如治疗酒精、尼古丁、阿片样物质成瘾及其它药物滥用), 以及治疗交感神经系统紊乱例如高血压。

[0059] 式 I 化合物或其盐也被认为可用于治疗腹泻。

[0060] 式 I 化合物或其盐也被认为可用于治疗肺病, 例如咳嗽或肺水肿。

[0061] 式 I 化合物或其盐也被认为可用于治疗例如, 可用于以下疾病, 其中在范例中存在或牵涉大麻素受体 (cannabinoid receptors) 的退化或功能异常。这可以包括在诊断技术和成像应用 (例如正电子成像术 (PET)) 中使用本发明化合物的同位素标记变体。

[0062] 期望的是, 式 I 化合物或其可药用盐可如下给药: 口服、含服、阴道、直肠、吸入给药、吹入给药、鼻内、舌下、局部或胃肠外 (例如肌内、皮下、胸内、静脉内、硬膜外、鞘内、脑室内或注射至关节内)。

[0063] 在一些实施方案中, 式 I 化合物或其盐经口服给药。

[0064] 在一些实施方案中, 式 I 化合物或其盐经静脉内给药。

[0065] 在一些实施方案中, 式 I 化合物或其盐经肌内给药。

[0066] 在一些实施方案中, 式 I 化合物或其盐用于制备药物 (即药物组合物)。通常, 药物组合物包括治疗有效量的所述化合物或其盐。包含式 I 化合物或其盐的药物组合物可宽泛变化。尽管可期望直接给药式 I 化合物或其盐 (即没有任何其它活性或非活性成分), 但是药物组合物通常反而包含一种或多种额外的活性成分和 / 或惰性成分。本发明药物组合物中存在的惰性成分有时统称为“载体、稀释剂和赋形剂”。制备药物组合物的方法以及载体、稀释剂和赋形剂的用途是本领域公知的。例如, 可参见 Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Company, Easton, PA, 15th Edition, 1975。

[0067] 包含式 I 化合物或其可药用盐的药物组合物可宽泛变化。例如, 期望所述组合物可针对各种合适的给药途径和方式来配制, 所述给药途径和方式包括口服、直肠、鼻内、局部、含服、舌下、阴道、吸入、吹入或胃肠外给药。期望的是, 所述组合物可以是例如以下的形式: 固体、水溶液或油性溶液、悬浮液、乳液、乳膏、软膏、薄雾、凝胶、滴鼻剂、喷雾剂、栓剂、精细分散的粉末, 以及吸入用的气溶胶或喷洒剂。在一些实施方案中, 所述组合物包含可口服给药的固体或液体剂型。

[0068] 固体形式的制剂包括粉剂、片剂、可分散颗粒剂、胶囊剂、扁囊剂和栓剂。固体载体可以包括一种或多种物质。所述物质通常是惰性的。载体还可以作为稀释剂、调味剂、增溶剂、润滑剂、混悬剂、粘合剂或片状崩解剂。它也可以是包封材料。合适载体的实例包括药物级别的甘露醇、乳糖、碳酸镁、硬脂酸镁、滑石、乳糖、糖 (例如葡萄糖和蔗糖)、果胶、糊精、淀粉、黄蓍胶、纤维素、纤维素衍生物 (例如, 甲基纤维素和羧甲基纤维素钠)、糖精钠、低熔点蜡和可可脂。

[0069] 在粉剂中, 载体为微细粉碎固体, 其可以为与本发明微细粉碎的化合物或者活性组分的混合物。在片剂中, 活性组分与具有必须粘合性质的载体以合适的比例混合并以所需的形状和尺寸压缩。

[0070] 为了制备栓剂组合物,通常首先熔化低熔点蜡(例如脂肪酸甘油酯和可可脂的混合物),然后例如通过搅拌在其内分散活性组分。然后将熔化的均匀混合物倒入适当尺寸的模具中并使之冷却和凝固。可存在于栓剂组合物中的非刺激性赋形剂的实例包括,例如,可可脂、甘油明胶、氢化植物油、各种分子量的聚乙二醇的混合物,以及聚乙二醇的脂肪酸酯。

[0071] 液体组合物可如下制备:例如,通过将式 I 化合物或其盐溶解或分散在载体,例如水、水/丙二醇溶液、盐水葡萄糖溶液、甘油或乙醇中。在一些实施方案中,口服给药的水溶液剂可如下制备:将式 I 化合物或其盐连同增溶剂(例如聚乙二醇)溶于水中。也可添加着色剂、调味剂、稳定剂和增稠剂。在一些实施方案中,口服使用的水性混悬剂可以通过将微细粉碎的活性组分和粘性材料分散在水中来制备,所述粘性材料例如为一种或多种天然合成胶、树脂、甲基纤维素、羧甲基纤维素钠和其它悬浮剂。如果期望,液体组合物也可含有其它非毒性惰性辅料,例如润湿或乳化剂、pH 缓冲剂等,例如乙酸钠、脱水山梨醇单月桂酸酯、油酸三乙醇胺等。所述组合物也可含有其它成分,例如一种或多种药物辅料。

[0072] 在一些实施方案中,药物组合物包含约 0.05 重量%至约 99 重量%的式 I 化合物或其盐。在一些所述实施方案中,例如,药物组合物含有约 0.10 重量%至约 50 重量%的式 I 化合物或其盐。

[0073] 在一些实施方案中,药物组合物含有约 0.05 重量%至约 99 重量%的 S 异构体(即式 II 化合物)或其盐。在一些所述实施方案中,例如,药物组合物含有约 0.10 重量%至约 50 重量%的 S 异构体或其盐。

[0074] 在一些实施方案中,药物组合物含有约 0.05 重量%至约 99 重量%的 R 异构体(即式 III 化合物)或其盐。在一些所述实施方案中,例如,药物组合物含有约 0.10 重量%至约 50 重量%的 R 异构体或其盐。

[0075] 在一些实施方案中,制备了组合物,其中组合物的至少约 50 重量%为 S 异构体或其盐。在一些所述实施方案中,所述含量大于约 70 重量%、大于约 85 重量%、大于约 90 重量%、大于约 95 重量%、大于约 98 重量%、大于约 99 重量%或大于约 99.5 重量%。所述组合物可以是例如药物组合物或在制备药物组合物(例如在给药前分散至载体、稀释剂或赋形剂中的组合物)中使用的组合物。

[0076] 在一些实施方案中,制备了组合物,其中组合物的至少约 50 重量%为 R 异构体或其盐。在一些所述实施方案中,所述含量大于约 70 重量%、大于约 85 重量%、大于约 90 重量%、大于约 95 重量%、大于约 98 重量%、大于约 99 重量%或大于约 99.5 重量%。所述组合物可以是例如药物组合物或在制备药物组合物(例如在给药前分散至载体、稀释剂或赋形剂中的组合物)中使用的组合物。

[0077] 在一些实施方案中,在本发明的药物组合物中, S 异构体(或其盐)与 R 异构体(或其盐)的摩尔比为约 1:1,即所述组合物为外消旋混合物。

[0078] 在一些实施方案中,在本发明的药物组合物中, S 异构体(或其盐)与 R 异构体(或其盐)的摩尔比为约大于约 70:30。在一些所述实施方案中,所述比例大于约 85:15、大于约 90:10、大于约 95:5、大于约 98:2、大于约 99:1 或大于约 99.5:0.5。

[0079] 在一些实施方案中,在本发明的药物组合物中,式 I 的 R 异构体(或其盐)与 S 异构体(或其盐)的摩尔比为约大于约 70:30。在一些所述实施方案中,所述比例大于约 85:15、大于约 90:10、大于约 95:5、大于约 98:2、大于约 99:1 或大于约 99.5:0.5。

[0080] 当将式 I 化合物或其盐作为单一疗法给药以治疗疾病时,“治疗有效量”是指足以减轻或完全减缓疾病的症状或其它致命作用;治疗疾病;逆转、完全停止或减慢疾病的进展;降低疾病恶化的风险;或延缓或降低疾病发作的风险的量。

[0081] 最佳给药剂量和频率将取决于待治疗的具体症状和严重程度;患者的种类;具体患者的年龄、大小和体重、饮食和一般身体状况;脑/体重比例;患者正在服用的其它药物;给药途径;制剂;以及对医师(就人类患者而言)、对兽医(就非人类患者而言)和本领域其它人员已知的各种其它因素。

[0082] 期望的是,在一些实施方案中,式 I 化合物或其盐的最佳量为至少约 10pg/kg 体重/天。在一些实施方案中,最佳量为不超过约 100mg/kg 体重/天。在一些实施方案中,最佳量为约 10pg/kg 至约 100mg/kg 体重/天。在一些实施方案中,最佳量为约 0.01 至约 10mg/kg 体重/天。在一些实施方案中,最佳量为约 2 至约 20mg/kg 体重/天。在一些实施方案中,最佳量为约 2.5 至约 8mg/kg 体重/天。在其它实施方案中,最佳量为约 0.8 至约 2.5mg/kg 体重/天。

[0083] 期望的是,药物组合物可以为一种或多种剂型。因此,可将组合物分成含有合适量的活性成分的单元剂型。单元剂型可以例如,胶囊、扁囊剂或片剂本身,或者可以为合适数量的任何这些包装形式。可供选择地,单元剂型可包装成制品,其中包装含有离散量的组合物,例如小瓶或安瓿中的包装片剂、胶囊或粉剂。单元剂型可通过,例如制药领域公知的各种方法来制备。

[0084] 期望的是,剂型可以为每日剂量或分剂量,例如,每日 2 至 4 次。在一些实施方案中,剂量通常配制成口服剂型,例如使用接受的药物颗粒通过将每单元剂型约 5 至约 250mg 与例如一种或多种惰性或活性成分共混。

[0085] 在一些实施方案中,式 I 化合物或其盐和其它药用活性化合物共同、同时、先后或分开给药且所述至少一种其它药用活性化合物选自下述:

[0086] (i) 抗抑郁药,其被认为包括例如一种或多种:阿戈美拉汀 (agomelatine)、阿米替林 (amitriptyline)、阿莫沙平 (amoxapine)、丁氨苯丙酮 (bupropion)、西酞普兰 (citalopram)、氯米帕明 (clomipramine)、地昔帕明 (desipramine)、多塞平 (doxepin)、度洛西汀 (duloxetine)、依他普仑 (escitalopram)、氟伏沙明 (fluvoxamine)、氟西汀 (fluoxetine)、吉哌隆 (gepirone)、丙米嗪 (imipramine)、伊沙匹隆 (ipsapirone)、马普替林 (maprotiline)、米氮平 (mirtazapine)、去甲替林 (nortriptyline)、奈法唑酮 (nefazodone)、帕罗西汀 (paroxetine)、苯乙肼 (phenelzine)、普罗替林 (protriptyline)、ramelteon、瑞波西汀 (reboxetine)、罗巴佐坦 (robalzotan)、司来吉兰 (selegiline)、舍曲林 (sertraline)、西布曲明 (sibutramine)、硫代尼索西汀 (thionisoxetine)、反苯环丙胺 (tranylcypromine)、曲唑酮 (trazodone)、曲米帕明 (trimipramine)、文拉法辛 (venlafaxine) 和这些药物的等价物及药用活性异构体和代谢物。

[0087] (ii) 抗精神病药物,其被认为包括例如一种或多种:喹硫平 (quetiapine) 及其药用活性异构体和代谢物;氨磺必利 (amisulpride)、阿立哌唑 (aripiprazole)、阿莫沙平 (asenapine)、benzisoindil、bifeprunox、卡马西平 (carbamazepine)、氯氮平 (clozapine)、氯丙嗪 (chlorpromazine)、debenzapine、双丙戊酸钠 (divalproex)、氟哌

利多 (droperidol)、度洛西汀 (duloxetine)、eszopiclone、氟奋乃静 (fluphenazine)、氟哌啶醇 (haloperidol)、伊潘立酮 (iloperidone)、洛沙平 (loxapine)、美索达嗪 (mesoridazine)、吗茛酮 (molindone)、奥氮平 (olanzapine)、帕潘立酮 (paliperidone)、哌拉平 (perlapine)、奋乃静 (perphenazine)、吩噻嗪 (phenothiazine)、苯基丁基哌啶 (phenylbutylpiperidine)、匹莫齐特 (pimozide)、丙氯拉嗪 (prochlorperazine)、利培酮 (risperidone)、舍吩啉 (sertindole)、舒必利 (sulpiride)、舒普罗酮 (suproclonate)、硫利达嗪 (thioridazine)、替沃噻吨 (thiothixene)、三氟拉嗪 (trifluoperazine)、曲美托嗪 (trimetozine)、丙戊酸盐 (valproate)、丙戊酸 (valproic acid)、佐匹克隆 (zopiclone)、佐替平 (zotepine)、齐拉西酮 (ziprasidone)。

[0088] (iii) 抗焦虑药, 其被认为包括例如一种或多种: 阿奈螺酮 (alnespirone)、阿扎哌隆类 (azapirone)、苯并二氮类 (benzodiazepine)、巴比妥类 (barbiturate) 诸如阿地唑仑 (adinazolam)、阿普唑仑 (alprazolam)、半拉西泮 (balezepam)、苯他西泮 (bentazepam)、溴西泮 (bromazepam)、溴替唑仑 (brotizolam)、丁螺环酮 (buspirone)、氯硝西泮 (clonazepam)、氯卓酸钾 (clorazepate)、氯氮 (chlordiazepoxide)、环丙西泮 (cyprazepam)、地西泮 (diazepam)、苯海拉明 (diphenhydramine)、艾司唑仑 (estazolam)、非诺班 (fenobam)、氟硝西泮 (flunitrazepam)、氟西泮 (flurazepam)、麟西泮 (fosazepam)、劳拉西泮 (lorazepam)、氯甲西泮 (lormetazepam)、甲丙氨酯 (meprobamate)、咪达唑仑 (midazolam)、硝西泮 (nitrazepam)、奥沙西泮 (oxazepam)、普拉西泮 (prazepam)、夸西泮 (quazepam)、瑞氯西泮 (reclazepam)、舒立克隆 (suriclone)、曲卡唑酯 (tracazolate)、曲匹泮 (trepipam)、替马西泮 (temazepam)、三唑仑 (triazolam)、乌达西泮 (uldazepam)、唑拉西泮 (zolazepam) 和这些药物的等价物及药用活性异构体和代谢物。

[0089] (iv) 抗惊厥药, 其被认为包括例如一种或多种: 卡马西平、奥卡西平 (oxcarbazepine)、丙戊酸盐、拉莫三嗪、加巴喷丁 (gabapentin)、托吡酯 (topiramate)、苯妥英 (phenytoin)、乙琥胺 (ethosuximide) 和这些药物的等价物及药用活性异构体和代谢物。

[0090] (v) 阿尔茨海默病治疗药物, 其被认为包括例如一种或多种: 多奈哌齐 (donepezil)、加兰他敏 (galantamine)、美金刚 (memantine)、利伐斯的明 (rivastigmine)、他克林 (tacrine) 和这些药物的等价物及药用活性异构体和代谢物。

[0091] (vi) 帕金森病治疗和用于治疗锥体外系症状的药物, 其被认为包括例如一种或多种: 左旋多巴 (levodopa)、卡比多巴 (carbidopa)、金刚烷胺 (amantadine)、普拉克索 (pramipexole)、罗匹尼罗 (ropinirole)、培高利特 (pergolide)、卡麦角林 (cabergoline)、阿扑吗啡 (apomorphine)、溴隐亭 (bromocriptine)、MAOB 抑制剂 (例如 selegine 和雷沙吉兰 (rasagiline))、COMT 抑制剂 (例如恩他卡朋 (entacapone)、托卡朋 (tolcapone))、 α -2 抑制剂、抗胆碱能药 (anticholinergics, 例如苯扎托品 (benztropine)、比哌立登 (biperiden)、奥芬那君 (orphenadrine)、丙环定 (procyclidine) 和苯海索 (trihexyphenidyl))、多巴胺再摄取抑制剂 (dopamine reuptake inhibitor)、NMDA 拮抗剂 (NMDA antagonist)、烟碱激动剂 (Nicotine agonist)、多巴胺激动剂 (Dopamine agonist) 和神经元氧化氮化物合酶抑制剂 (inhibitor of neuronal nitric

oxide synthase) 以及这些药物的等价物及药用活性异构体和代谢物。

[0092] (vii) 中风治疗药物,其被认为包括例如一种或多种:阿昔单抗(abciximab)、活化酶(activase)、disufenton 钠、胞磷胆碱(citicoline)、克罗奈汀(crobenetine)、去氨普酶(desmotepase)、瑞匹洛坦(repinotan)、曲索罗地(traxoprodil),以及这些药物的等同物及药物活性异构体和代谢物。

[0093] (viii) 尿失禁治疗药物,其被认为包括例如一种或多种:达非那新(darafenacin)、双环胺(dicyclomine)、黄酮哌酯(falvoxate)、丙米嗪(imipramine)、地昔帕明(desipramine)、奥昔布宁(oxybutynin)、丙哌维林(propiverine)、丙胺太林(propanthetine)、罗巴佐坦(robalzotan)、索非那新(solifenacin)、阿夫唑嗪(alfazosin)、多沙唑嗪(doxazosin)、特拉唑嗪(terazosin)、托特罗定(tolterodine)和这些药物的等价物及药用活性异构体和代谢物。

[0094] (ix) 失眠治疗剂,其被认为包括例如一种或多种:阿洛巴比妥(allobarbitol)、阿洛米酮(alonimid)、异戊巴比妥(amobarbital)、苯佐他明(benzoctamine)、仲丁巴比妥(butabarbitol)、卡普脲(capuride)、氯醛(chloral)、氯哌啶酮(cloperidone)、氯乙双酯(clorethate)、环庚吡奎醇(dexclamol)、艾司唑仑(estazolam)、eszopiclone、乙氯维诺(ethchlorvynol)、依托咪酯(etomidate)、氟西洋(flurazepam)、格鲁米特(glutethimide)、哈拉西洋(halazepam)、羟嗪(hydroxyzine)、甲氯喹酮(mecloqualone)、褪黑激素(melatonin)、甲苯比妥(mephobarbital)、甲喹酮(methaqualone)、咪达氟(midaflur)、咪达唑仑(midazolam)、尼索氨酯(nisobamate)、帕戈隆(pagoclone)、戊巴比妥(pentobarbital)、哌拉平(perlapine)、苯巴比妥(phenobarbital)、丙泊酚(propofol)、夸西洋(quazepam)、ramelteon、咯来米特(roletamide)、舒普罗酮(suproclonine)、替马西洋(temazepam)、三唑仑(triazolam)、三氯福司(triclofos)、司可巴比妥(secobarbital)、扎来普隆(zaleplon)、唑吡坦(zolpidem)、佐匹克隆(zopiclone)和这些药物的等价物及药用活性异构体和代谢物。

[0095] (x) 情绪稳定剂,其被认为包括例如一种或多种:卡马西平(carbamazepine)、双丙戊酸钠(divalproex)、加巴喷丁(gabapentin)、拉莫三嗪(lamotrigine)、锂剂(lithium)、奥氮平(olanzapine)、喹硫平、丙戊酸盐、丙戊酸、维拉帕米(verapamil)和这些药物的等价物及药用活性异构体和代谢物。

[0096] (xi) 治疗肥胖的药物,例如奥利司他(orlistat)、西布曲明(sibutramine)、利莫那班(rimonabant)和这些药物的等价物及药用活性异构体和代谢物。

[0097] (xii) 治疗 ADHD 的药物,其被认为包括例如一种或多种:安非他命(amphetamine)、去氧麻黄碱(methamphetamine)、右旋安非他命(dextroamphetamine)、阿托西汀(atomoxetine)、哌甲酯(methylphenidate)、右旋哌甲酯(dextromethylphenidate)、莫达非尼(modafinil)和这些药物的等价物及药用活性异构体和代谢物;以及

[0098] (xiii) 用于治疗药物滥用病症、药物依赖和药物脱瘾(withdrawal)的药物,其被认为包括例如一种或多种:烟碱替代治疗(即胶、贴片和鼻腔喷雾);烟碱受体激动剂(nicotinic receptor agonist)、烟碱受体部分激动剂(nicotinic receptor partial agonist)和烟碱受体拮抗剂(nicotinic receptor antagonist)(例如 varenicline);

acomprosate、丁氨苯丙酮 (bupropion)、可乐定 (clonidine)、双硫仑 (disulfiram)、美沙酮、纳洛酮 (naloxone)、纳曲酮 (naltrexone) 和这些药物的等价物及药用活性异构体和代谢物。

[0099] 在一些实施方案中,所述其它药用活性成分包括非典型精神病药物。非典型精神病药物包括例如,奥氮平 (商品名为 Zyprexa)、阿立哌唑 (商品名为 Abilify)、利培酮 (商品名为 Risperdal)、喹硫平 (商品名为 Seroquel)、氯氮平 (商品名为 Clozaril)、齐拉西酮 (商品名为 Geodon 和奥氮平 / 氟西汀 (商品名为 Symbyax))。

[0100] 在一些实施方案中,所述其它药用活性成分包括选择性 5- 羟色胺再吸收抑制剂 (或“5- 羟色胺 - 特异性再吸收抑制剂”或“SSRI”)。所述试剂包括例如,氟西汀 (商品名为例如, Prozac)、帕罗西汀 (商品名为例如, Paxil)、西酞普兰 (商品名为例如, Celexa)、达泊西汀、日中花碱、excitalopram (商品名为例如, Lexapro)、氟伏沙明 (商品名为例如, Luvox)、齐美利定 (商品名为例如, Zelmid) 和舍曲林 (商品名为例如, Zoloft)。

[0101] 在一些实施方案中,式 I 化合物或其盐可与放射疗法一起作为组合疗法的部分给药。

[0102] 在一些实施方案中,式 I 化合物或其盐可与化疗法一起作为组合疗法给药。所述化学疗法可包括一种或多种如下种类的抗肿瘤剂:

[0103] (i) 抗增殖 / 抗肿瘤药,其被认为包括例如烷基化剂 (如顺铂、奥沙利铂、卡铂、环磷酰胺、氮芥、美法仑、苯丁酸氮芥、白消安、替莫唑胺或亚硝基脲);抗代谢物 (例如吉西他滨和抗叶酸剂,如氟代嘧啶如 5- 氟尿嘧啶和替加氟、雷替曲塞、甲氨喋呤、阿糖胞苷和羟基脲);抗肿瘤抗生素 (例如蒽环类抗生素,如阿霉素、博来霉素、多柔比星、柔红霉素、表柔比星、伊达比星、丝裂霉素 -C、更生霉素或光辉霉素);抗有丝分裂剂 (例如长春花属生物碱类,如长春新碱、长春碱、长春地辛和长春瑞滨,和紫杉烷类,如紫杉醇和泰索帝和 polokinese 抑制剂);或拓扑异构酶抑制剂 (例如表鬼臼毒素类,如依托泊苷和替尼泊苷、安沙可林、拓扑替康和喜树碱类)。

[0104] (ii) 细胞生长抑制剂,其被认为包括例如抗雌激素药 (例如他莫昔芬、氟维司群、托瑞米芬、雷洛昔芬、屈洛昔芬和 idoxifyfene)、抗雄激素药 (例如比卡鲁胺、氟他胺、尼鲁米特或醋酸环丙氯地孕酮)、LHRH 拮抗剂或 LHRH 激动剂 (例如戈舍瑞林、亮丙瑞林或布舍瑞林)、孕激素类 (如醋酸甲地孕酮)、芳香酶抑制剂 (例如阿纳托唑、来曲唑、伏氯唑 (vorazole) 或依西美坦) 或 5 α - 还原酶抑制剂如非那雄胺。

[0105] (iii) 抗入侵剂,其被认为包括例如 c-Src 激酶家族抑制剂如 4-(6- 氯 -2, 3- 亚甲基二氧基苯胺基)-7-[2-(4- 甲基哌嗪 -1- 基) 乙氧基]-5- 四氢吡喃 -4- 基氧基喹唑啉 (AZD0530 ;国际专利公开文本 W001/94341) 和 N-(2- 氯 -6- 甲基苯基)-2-{6-[4-(2- 羟基乙基) 哌嗪 -1- 基]-2- 甲基嘧啶 -4- 基氨基} 噻唑 -5- 甲酰胺 (dasatinib, BMS-354825 ; *J. Med. Chem.*, vol. 47, pp. 6658-6661 (2004)), 和 bosutinib (SKI-606), 金属蛋白酶抑制剂如马立马司他, 尿激酶纤维蛋白溶酶原激活剂受体功能的抑制剂或类肝素酶抗体)。

[0106] (iv) 生长因子功能抑制剂,其被认为包括例如所述抑制剂包括:生长因子抗体和生长因子受体抗体 (例如抗 -erbB2 抗体曲妥单抗 [HerceptinTM]、抗 EGFR 抗体 panitumumab、抗 -erbB1 抗体西妥昔单抗 (Erbix, C225)) 和由 Sternet al. *Critical reviews in oncology/haematology*, Vol. 54, pp 11-29 (2005)) 披露的生长因子或生长因子

受体抗体；所述抑制剂还包括酪氨酸激酶抑制剂，例如表皮生长因子家族的抑制剂（例如 EGFR 家族酪氨酸激酶抑制剂，例如 N-(3-氯-4-氟苯基)-7-甲氧基-6-(3-吗啉代丙氧基)喹唑啉-4-胺（吉非替尼，AZD1839）、N-(3-乙炔基苯基)-6,7-二(2-甲氧基乙氧基)喹唑啉-4-胺（erlotinib, OSI-774）或 6-丙烯酰基氨基-N-(3-氯-4-氟苯基)-7-(3-吗啉代丙氧基)喹唑啉-4-胺（CI1033）、erbB2 酪氨酸激酶抑制剂例如 lapatinib、肝细胞生长因子家族的抑制剂、胰岛素生长因子家族的抑制剂、血小板衍生生长因子抑制剂例如伊马替尼（imatinib）和 nilotinib（AMN 107）；丝氨酸 / 苏氨酸激酶抑制剂（例如 Ras/Raf 信号抑制剂例如法尼基转移酶抑制剂例如 sorafenib（BAY 43-9006）、tipifarnib（R115777）和 lonafarnib（SCH66336））、经由 MEK 和 / 或 AKT 激酶的细胞信号传导抑制剂、c-kit 抑制剂、abl 激酶抑制剂、PI3k 激酶抑制剂、Plt3 激酶抑制剂、CSF-1R 激酶抑制剂、IGF 受体（胰岛素样生长因子）激酶抑制剂；aurora 激酶抑制剂（例如 AZD1152、PH739358、VX-680、MLN8054、R763、MP235、MP529、VX-528 和 AX39459）和细胞周期依赖性激酶抑制剂例如 CDK2 和 / 或 CDK4 抑制剂。

[0107] (v) 抗血管生成剂，其被认为包括例如那些抑制血管内皮生长因子作用的药物，（例如抗-血管内皮生长因子抗体贝伐单抗（Avastin™）和 VEGF 受体酪氨酸激酶抑制剂例如（例如 vandetanib（ZD6474）、vatalanib（PTK787）、sunitinib（SU11248）、axitinib（AG-013736）、pazopanib（GW 786034）和 4-(4-氟-2-甲基吡啶-5-基氧基)-6-甲氧基-7-(3-吡咯烷-1-基丙氧基)喹唑啉（AZD2171，国际专利申请公开文本 WO 00/47212 中的实施例 240）、在国际专利申请 WO 97/22596、WO 97/30035、WO 97/32856 或 WO 98/13354 中公开的那些化合物）或者以其它机制起作用的化合物（例如利诺胺、整联蛋白 $\alpha v \beta 3$ 功能的抑制剂或血管生长抑素）。

[0108] (vi) 脉管损坏剂，其被认为包括例如考布他汀 A4 或国际专利申请公开文本 WO 99/02166、WO 00/40529、WO 00/41669、WO 01/92224、WO 02/04434 或 WO 02/08213 中公开的化合物。

[0109] (vii) 内皮素受体拮抗剂，其被认为包括例如 zibotentan（ZD4054）和阿曲生坦（atrasentan）。

[0110] (viii) 反义治疗剂，其被认为包括例如定向于上面列出靶点的那些物质如 ISIS 2503（抗-ras 反义物）。

[0111] (viii) 基因治疗方法，其被认为包括例如代替异常基因如异常 p53、BRCA1 或 BRCA2 的方法、GDEPT（基因定向的酶前药治疗）方法例如那些使用胞嘧啶脱氨酶、胸苷激酶或细菌硝基还原酶的方法和增加患者对化学治疗或放射治疗耐受性的方法例如多元抗药性基因治疗。和

[0112] (ix) 免疫治疗方法，其被认为包括包括例如在体外和体内增加患者肿瘤细胞免疫原性的方法，如用细胞因子如白介素 2、白介素 4 或粒细胞巨噬细胞集落刺激因子转染、减少 T-细胞无反应性的方法、使用转染的免疫细胞如转染了细胞因子的树突细胞的方法、使用细胞因子转染的肿瘤细胞系的方法和使用抗独特型抗体的方法。

[0113] 式 I 化合物或其盐也被认为可用作止痛剂，用于一般麻醉或监视麻醉护理中。不同性质的试剂的组合通常用于获得所需效果之间的平衡，以维持麻醉状态（例如记忆缺失、痛觉缺失、肌肉放松和镇静）。所述组合可包括例如，一种能够或多种吸入麻醉剂、安眠

药、抗焦虑剂、神经肌肉阻滞剂和 / 或阿片试剂。

[0114] 在一些使用组合疗法的实施方案中,式 I 化合物或其盐的量与其它一种或多种药用活性剂的量,当组合使用时,对于治疗动物患者中的目标疾病是治疗有效的。就此而言,当组合使用时,式 I 化合物或其盐与其它一种或多种药用活性剂足以减轻或完全减缓疾病的症状或其它致命作用;治疗疾病;逆转、完全停止或减慢疾病的进展;降低疾病恶化的风险;或延缓或降低疾病发作的风险,则组合的量是治疗有效的。通常,所述量可通过本领域技术人员,根据例如由本专利对式 I 化合物或其盐所描述的剂量范围和对所述其它药用活性剂所批准或其他公布的剂量范围来确定。

[0115] 当用于组合治疗时,期望的是,式 I 化合物或其盐和所述其它活性成分可在单一组合物、完全不同的组合物或组合给药。还包括,将活性成分共同、同时、先后或分开给药。组合治疗中的具体组合物和剂量频率将取决于各种因素,包括,例如给药途径、待治疗的状况、患者的种类、当组合成单一组合物时活性成分之间的潜在相互作用,当给药至动物患者时活性成分之间的相互作用,以及对医师(就人类患者而言)、对兽医(就非人类患者而言)和本领域其它人员各种其它因素。

[0116] 本发明还部分地涉及包含式 I 化合物或其盐的试剂盒。在一些实施方案中,所述试剂盒还包含一种或多种额外的组分,例如(a)给药式 I 化合物或其盐的装置;(b)给药式 I 化合物或其盐的说明书;(c)载体、稀释剂或赋形剂(例如再悬浮剂);以及(d)额外的活性成分,其可以与式 I 化合物或其盐位于相同和 / 或不同的剂型中。在一些实施方案中(特别是当旨在用试剂盒将式 I 化合物或其盐给药至动物患者时),所述盐是可药用盐。

[0117] 实施例

[0118] 下述实施例仅用于示例本发明的实施方案,而非以任何方式限制本申请公开文本的其它内容。

[0119] 在下述实施例的一些示例中,化合物结构与化合物名称关联。通常,化合物名称是使用 ISIS/Draw 或 ChemDraw 9.0.7 内的 AutoNom 2000 从结构命名的。AutoNom(Automatic Nomenclature)和 ChemDraw 含有指定系统 IUPAC(国际纯粹和应用化学协会)的化学名称,以描绘结构。然而,在一些示例中,手工修改化学名称,以确保 IUPAC 命名惯例一致性。如果在化合物的结构和命名之间存在任何差异,则化合物应当由结构鉴定,除非另有指出。

[0120] 化合物制备

[0121] 下述实施例 1-5 示出了式 I 化合物或其盐的制备,以及用于制备所述化合物的中间体。对于有机合成领域普通技术人员可期待的是,在单独阅读了这些实施例或者结合本领域普通知识后,能够根据需要适用和应用这些方法。例如,本领域的普通知识包括:

[0122] A) 使用保护性基团的常规操作和合适的保护性基团的实例,例如描述于 Protective Groups in Organic Synthesis, T. W. Green, P. G. M. Wuts, Wiley-Interscience, New York(1999)。

[0123] B) 讨论各种有机合成反应的参考文献,包括有机化学教科书例如, Advanced Organic Chemistry, March 4th ed, McGraw Hill(1992); 以及 Organic Synthesis, Smith, McGraw Hill, (1994)。它们也包括例如, R. C. Larock, Comprehensive Organic Transformations, 2nd ed., Wiley-VCH: New York(1999); F. A. Carey; R. J. Sundberg, Advanced Organic Chemistry, 2nd ed., Plenum Press: New York(1984); L.

S. Hegedus, Transition Metals in the Synthesis of Complex Organic Molecules, 2nd ed., University Science Books: Mill Valley, CA (1994); L. A. Paquette, Ed., The Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis, John Wiley: New York (1994); A. R. Katritzky, O. Meth-Cohn, C. W. Rees, Eds., Comprehensive Organic Functional Group Transformations, Pergamon Press: Oxford, UK (1995); G. Wilkinson; F. G. A. Stone; E. W. Abel, Eds., Comprehensive Organometallic Chemistry, Pergamon Press: Oxford, UK (1982); B. M. Trost; I. Fleming, Comprehensive Organic Synthesis, Pergamon Press: Oxford, UK (1991); A. R. Katritzky, C. W. Rees Eds., Comprehensive Heterocyclic Chemistry, Pergamon Press: Oxford, UK (1984); A. R. Katritzky; C. W. Rees, E. F. V. Scriven, Eds., Comprehensive Heterocyclic Chemistry II, Pergamon Press: Oxford, UK (1996); C. Hansen; P. G. Sammes; J. B. Taylor, Eds., Comprehensive Medicinal Chemistry: Pergamon Press: Oxford, UK (1990)。此外, 合成方法学和相关专题的频繁综述包括: Organic Reactions, John Wiley: New York; Organic Syntheses; John Wiley: New York; The Total Synthesis of Natural Products, John Wiley: New York; The Organic Chemistry of Drug Synthesis, John Wiley: New York; Annual Reports in Organic Synthesis, Academic Press: San Diego CA; and Methoden der Organischen Chemie (Houben-Weyl), Thieme: Stuttgart, Germany.

[0124] C) 讨论杂环化学的参考文献包括, 例如, Heterocyclic Chemistry, J. A. Joule, K. Mills, G. F. Smith, 3rd ed., Chapman and Hall, p. 189-225 (1995); 和 Heterocyclic Chemistry, T. L. Gilchrist, 2nd ed. Longman Scientific and Technical, p. 248-282 (1992)。

[0125] D) 合成转化的数据库, 包括化学文摘 (Chemical Abstracts), 其可使用 CAS Online 或 SciFinder 来检索; 以及 Handbuch der Organischen Chemie (Beilstein), 其可使用 SpotFire 来检索。

[0126] 在下述化合物制备实例中的所有起始物质是可商购的或者如文献中所描述的。空气和湿度敏感的液体和溶液通过注射器或插管转移, 并且通过橡胶隔片引入至反应容器中。商业级别的试剂和溶剂直接使用而没有纯化。术语“减压浓缩”和“减压蒸发”或“真空浓缩”是指在约 15mm Hg 的压力使用 Buchi 旋转蒸发器。

[0127] 微波加热在 CEM Discover LabMate 或 Biotage Initiator System 上以指定的温度在推荐的微波管中进行。

[0128] 当在上下文中指出时, 柱色谱 (快速色谱) 使用 32-63 微米 $60\text{ }\mu\text{m}$ 硅胶填充柱 (在 Biotage 或 ISCO 体系), 或玻璃柱以及空气压力下进行。制备性 HPLC 或 LCMS (高 pH 或低 pH) 如下进行: 使用 Waters X-bridge Prep C₁₈ OBD (柱尺寸: 30X 50mm; 颗粒尺寸: 5 μm ; 流动相 A: 水 10mM NH₄HCO₃ (pH 10) 或水 +0.1%TFA; 以及流动相 B: MeCN)。

[0129] 质谱如下记录: 使用配备有正离子或负离子模式操作的点喷雾离子源 (ES) 的 Single-Quad 质谱仪或设置有正离子或负离子模式操作的大气压化学电离 (APCI) 的 Triple-Quad 质谱仪。质谱仪在 m/z 100-1000 之间扫描, 扫描时间 0.3 秒。

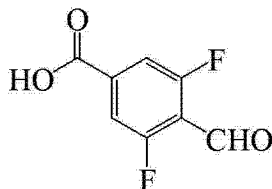
[0130] ¹H NMR 谱以 300MHz、400MHz 记录在 Varian NMR 光谱仪上火以 500MHz 记录在 Bruker Avance 500NMR 光谱仪上。

[0131] 除非另有指出, HRMS 分析在 Agilent 1100HPLC 连同 Agilent MSD-TOF 质谱仪

和 Agilent 1100 二极管阵列检测器使用 Zorbax C-18 柱 (柱尺寸: 30x4.6mm; 颗粒尺寸: 1.8 μ m, 梯度: 5-95%B, 4.5min; 流速: 3.5mL/min; 温度: 70°C, 洗脱液 A: 0.05%TFA/H₂O; 以及洗脱液 B: 0.05%TFA/CH₃CN)。

[0132] 实施例 1. 制备 3,5-二氟-4-甲酰基苯甲酸。

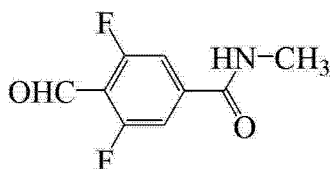
[0133]



[0134] 在室温, 向 3,5-二氟苯甲酸 (291g, 1.84mol) 于 2-甲基四氢呋喃 (4.35L) 中的溶液中, 加入 TMEDA (604mL, 4.03mol)。将所生成的溶液冷却至 -78°C。其后, 滴加 n-BuLi (2.5M 于己烷中) (1.77L, 4.43mol), 期间将混合物的温度保持低于 -65°C。然后将混合物在 -78°C 搅拌 1.5 小时。滴加无水 MeOCHO (239mL, 3.88mol), 滴加的速度使得温度保持低于 -65°C。将所生成的溶液温热至室温, 然后保持在室温同时搅拌 18 小时。接着将混合物冷却至 0-5°C, 过量碱用 6M HCl 水溶液 (2.2L, 13.2mol) 猝灭。然后分离各相, 水层用 2-甲基四氢呋喃 (3x 500mL) 萃取三次。合并的有机相用饱和盐水洗涤, 用 MgSO₄ 干燥, 过滤, 然后真空浓缩。将残余物溶于乙酸乙酯 (350mL) 中, 回流, 冷却至室温。然后加入己烷 (480mL), 进一步将所生成的混合物冷却至 -15°C。过滤收集固体, 用己烷洗涤, 并且经机械真空干燥, 形成标题化合物 (122g, 35%), 为固体。¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) δ ppm 7.63-7.70 (m, 2H), 10.23 (s, 1H); MS m/z 187.17 [M+H]⁺ (ESI)。

[0135] 实施例 2. 制备 3,5-二氟-4-甲酰基-N-甲基苯甲酰胺

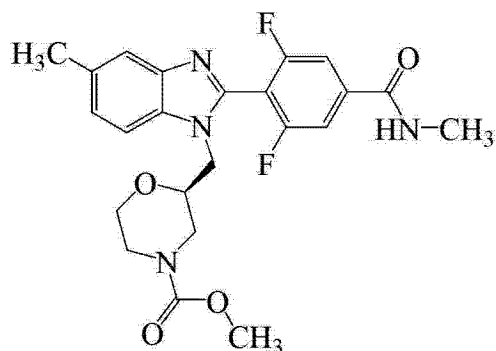
[0136]



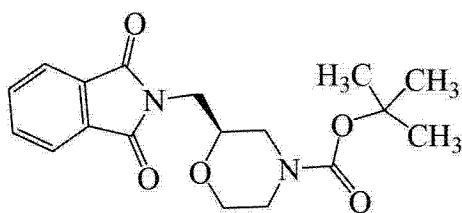
[0137] 向 3,5-二氟-4-甲酰基苯甲酸 (120g, 645mmol) 于二氯甲烷 (1.5L) 和 N,N-二甲基甲酰胺 (2.0g, 27mmol) 中的冰冷却溶液中, 滴加草酰氯 (90g, 709mmol), 滴加的速度使得混合物的温度不超过内部温度 (10°C)。将所生成的混合物在相同的温度搅拌 0.5 小时, 温热至室温, 再搅拌 1.5 小时。将溶液冷却至 0°C, 滴加甲胺水溶液 (40%, 168mL, 1.94mol), 滴加的速度使得混合物的温度不超过内部温度 (7°C)。其后, 混合物用 HCl 水溶液 (2M, 335mL, 670mmol) 猝灭, 冷却至室温。分离有机层, 用盐水 (500mL) 洗涤, 经硫酸镁干燥, 过滤, 并且真空浓缩。将所生成的残余物固体吸收在 MTBE (500mL) 中, 然后将所生成的混合物加热回流 0.5 小时, 冷却至室温, 搅拌 18 小时。其后, 将混合物冷却至 0°C, 过滤, 用戊烷洗涤, 经真空干燥, 形成标题化合物 (103g, 80%), 为固体。¹H NMR (300MHz, CDCl₃) δ ppm 3.03 (d, J=4.86Hz, 3H), 6.37 (br s, 1H), 7.36-7.42 (m, 2H), 10.36 (s, 1H); MS m/z 200.06 [M+H]⁺ (ESI)。

[0138] 实施例 3. 制备 (S)-2-((2-(2,6-二氟-4-(甲基氨甲酰基)苯基)-5-甲基-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)吗啉-4-羧酸甲酯

[0139]



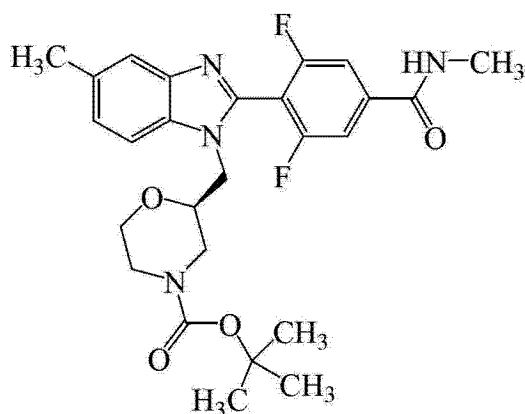
[0140] 部分 A. 制备 (S)-2-((1,3-二氧代异吲哚-2-基)甲基)吗啉-4-羧酸叔丁酯
[0141]



[0142] 将 (R)-2-(羟基甲基)吗啉-4-羧酸叔丁酯 (750g, 3.45mol) 与三乙胺 (577mL, 4.14mol) 和甲苯 (6000mL) 的混合物在 3°C 和氮气气氛下搅拌。历时 2.5 小时加入甲磺酰氯 (321mL, 4.14mol), 将温度保持低于 15°C。当添加完成时, 将温度升高至 35°C, 加入水 (2000mL)。将各相混合 10 分钟, 然后沉降。排出水相, 并且加入水 (1500mL)。再次混合各相 10 分钟, 然后除去水相。将甲苯 (4000mL) 加至容器中, 在 50°C 减压除去 2000mL 馏出物。将温度降低至 20°C, 加入邻苯二甲酰亚胺钾 (864g, 4.66mol) 和溴化四丁基铵 (111g, 0.35mol)。将混合物在 108°C 搅拌 4 小时, 然后冷却至 20°C。加入水 (1000mL) 和 5%NaOH 水溶液 (2500mL)。将所生成的混合物搅拌 10 分钟。然后使各相沉降, 除去水相。加入水 (2000mL), 将所生成的混合物再搅拌 10 分钟。然后移除水相。在 60-85°C 的温度减压除去总共 7L 馏出物。将容器冷却至 65°C, 加入庚烷 (3000mL)。将温度进一步降低至 25°C, 用标题化合物的结晶试样对溶液进行种晶。将混合物搅拌 1 小时直至结晶充分完成。在加入庚烷 (2500mL) 之后, 将混合物冷却至 10°C, 然后再搅拌 24 小时。其后, 对混合物进行过滤, 固体用 800 的 10% 甲苯于庚烷中的冷溶液进行洗涤, 在 45°C 经机械真空干燥 16 小时, 产生 (S)-2-((1,3-二氧代异吲哚-2-基)甲基)吗啉-4-羧酸叔丁酯 (614g, 51%), 为固体。¹HNMR (500MHz, 氯仿-d) δ ppm 1.38 (s, 9H), 2.69 (br. s., 1H), 2.92 (br. s., 1H), 3.37 (t d, J=11.51, 2.76Hz, 1H), 3.60 (dd, J = 13.75, 4.53Hz, 1H), 3.63-4.01 (m, 5H), 7.66 (dd, J = 5.32, 3.03Hz, 2H), 7.79 (dd, J = 5.04, 3.07Hz, 2H)。

[0143] 部分 B. 制备 (S)-2-((2-(2,6-二氟-4-(甲基氨基甲酰基)苯基)-5-甲基-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)吗啉-4-羧酸叔丁酯

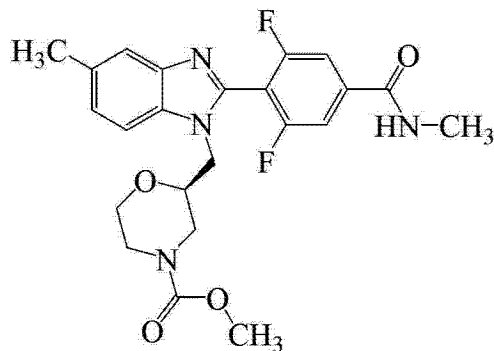
[0144]



[0145] 将(S)-2-((1,3-二氧代异吲哚-2-基)甲基)吗啉-4-羧酸叔丁酯(50g, 144.35mmol)、乙醇胺(43.7mL, 721.76mmol)和2-甲基四氢呋喃(250mL)的混合物在40℃和氮气气氛下搅拌6小时。其后,将温度降低至25℃。然后继续进行搅拌16小时。加入5%NaOH于水(250mL)中的溶液,接着加入2-甲基四氢呋喃(200mL)。将混合物搅拌10分钟,然后使其沉降。除去水相,用2-甲基四氢呋喃(250mL)萃取。合并有机相,用水(100mL)和盐水(100mL)的混合物洗涤。将所生成的混合物减压浓缩,然后加入二甲基亚砜(110mL)、碳酸钙(12.51g, 125.03mmol)和4-氟-3-硝基甲苯(15.37mL, 125.03mmol)。在将混合物于110℃搅拌20小时后,将其冷却至47℃,然后加入连二亚硫酸钠(65.3g, 375.09mmol)、3,5-二氟-4-甲酰基-N-甲基苯甲酰胺(24.9g, 125.03mmol)和乙醇(330mL)。接着将混合物在80℃搅拌26小时,冷却至35℃。将混合物经硅藻土过滤,用乙醇(50mL)洗涤两次。将滤液减压浓缩,并且将所生成的溶液回填至反应容器中。加入EtOAc(250mL)和水(150mL),将混合物搅拌5分钟。然后分离各相。水相用EtOAc(200mL)萃取,合并的有机相用水(75mL)和盐水(75mL)的混合物洗涤。将有机相转移至圆底烧瓶中,减压浓缩,形成泡沫,然后将其在机械搅拌下于45℃干燥,得到标题化合物(58.4g, 117mmol, 81%)。¹H NMR(500MHz, 氯仿-d) δ ppm 1.39(s, 9H), 2.38(t, J=11.59Hz, 1H), 2.50-2.57(m, 3H), 2.72(d, J=10.01Hz, 1H), 3.00(d, J = 4.65Hz, 3H), 3.23(br. s., 1H), 3.49-3.82(m, 4H), 3.82-4.15(m, 2H), 7.23(d, J = 8.20Hz, 1H), 7.36-7.49(m, 3H), 7.63(s, 1H), 8.96-9.06(m, 1H)。

[0146] 部分C. 制备(S)-2-((2-(2,6-二氟-4-(甲基氨甲酰基)苯基)-5-甲基-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)吗啉-4-羧酸甲酯

[0147]

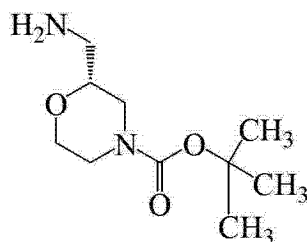


[0148] 将(S)-2-((2-(2,6-二氟-4-(甲基氨甲酰基)苯基)-5-甲基-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)吗啉-4-羧酸叔丁酯(58.3g, 116.5mmol)和MeOH(65mL)的混合物在20℃搅拌,同时加入HCl(4.0N水溶液)(300mL, 1200mmol)。将所生成的混合物搅拌6hr,然

后加入二氯甲烷 (300mL)。将各相混合 5 分钟,然后使其沉降。移除有机相,加入二氯甲烷 (600mL)。将混合物在 15℃ 搅拌,同时历时 20 分钟加入 25%NaOH (300mL) 水溶液,保持温度低于 25° C。使各相沉降,移除水相,用二氯甲烷 (300mL) 萃取。合并的有机相减压浓缩至 750mL 的体积。将所生成的混合物冷却至 5° C,加入二异丙基乙胺 (20.3mL, 116.38mmol)。接着,历时 10 分钟加入氯甲酸甲酯 (9.9mL, 128.02mmol),保持温度低于 15° C。20min 之后,混合物通过添加水 (200mL) 猝灭。将混合物在 20℃ 搅拌。然后使各相沉降,移除水相。有机相减压浓缩,加入 MeOH(400mL)。将混合物在 40℃ 搅拌,同时加入水 (500mL),直至形成浑浊混合物。将混合物加热至 60° C,然后冷却至 43° C,此时加入标题化合物的种晶。然后将温度降低至 36° C,将混合物搅拌 16 小时。接着将温度降低至 20° C,接着继续搅拌 16 小时。过滤收集固体,用 1:9MeOH/ 水 (50mL) 溶液洗涤,经机械真空于 45℃ 干燥 16 小时,得到 (S)-2-((2-(2,6-二氟-4-(甲基氨基甲酰基)苯基)-5-甲基-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)吗啉-4-羧酸甲酯 (33.9g, 63%)。¹H NMR(500MHz, 氯仿-d) δ ppm 2.47 (b r. s., 1H), 2.55 (s, 3H), 2.79 (b r. s., 1H), 3.02 (d, J=4.65Hz, 3H), 3.25 (b r. s., 1H), 3.53-3.86 (m, 6H), 3.87-4.15 (m, 3H), 7.24 (d, J=8.12Hz, 1H), 7.39 (d, J=8.20Hz, 1H), 7.46 (d, J=8.51Hz, 2H), 7.65 (s, 1H), 8.73 (b r. s., 1H)。产物在分析型 HPLC MS 上使用高 pH 梯度方法 (流动相: 0-95%B; A:H₂O+10mM NH₄OAc/5%CH₃CN, B:CH₃CN; 9min 运行; X-Bridge C18; 柱尺寸: 3.00x 100mm; 和颗粒尺寸: 3.5 μm)。分析。R_t=4.03min. MS (ESI) m/z C₂₄H₂₄F₂N₄O₄ 的计算值: 459.48 [M+H]⁺, 实测值 459.2。

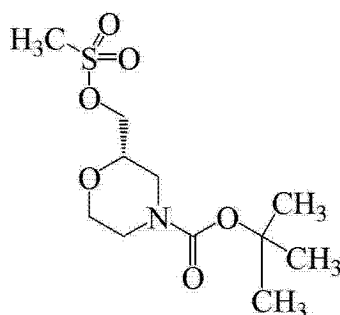
[0149] 实施例 4. 制备 (R)-2-((氨基甲基)吗啉-4-羧酸叔丁酯

[0150]



[0151] 部分 A. 制备 (S)-2-((甲基磺酰氧基)甲基)吗啉-4-羧酸叔丁酯。

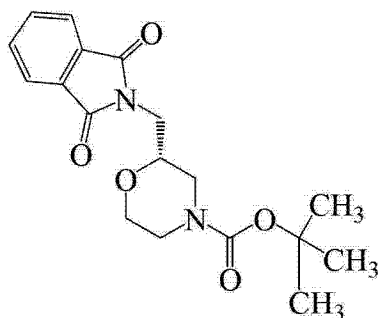
[0152]



[0153] 在 0℃,将甲磺酰氯 (12mL, 0.15mol) 加至 (S)-2-(羟基甲基)吗啉-4-羧酸叔丁酯 (28g, 0.13mmol) 于 CH₂Cl₂ (172mL) 和三乙胺 (23.4mL, 0.17mol) 中的溶液中。将所生成的混合物在 0° C 至室温的温度搅拌 1.5 小时。然后混合物用水 (35mL) 稀释,分离各相。水层用 CH₂Cl₂ (3x 20mL) 萃取。合并的有机层用盐水洗涤,经硫酸镁干燥,经硅胶垫过滤,用 CH₂Cl₂ 冲洗。将滤出液减压浓缩,得到标题产物 (37.7g, 99%),为油状物。¹H NMR (300MHz, CDCl₃)

δ ppm 1.55 (s, 9H), 2.77-2.91 (m, 1H), 2.97-3.09 (m, 1H), 3.14-3.15 (m, 3H), 3.57-3.67 (m, 1H), 3.73-3.81 (m, 1H), 3.85-4.10 (m, 3H), 4.31 (d, $J=4.79\text{Hz}$, 2H)。

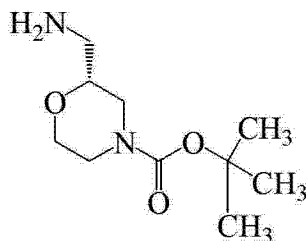
[0154] 部分 B. 制备 (R)-2-((1,3-二氧代异吲哚-2-基)甲基)吗啉-4-羧酸叔丁酯
[0155]



[0156] 将邻苯二甲酰亚胺钾 (28.4g 0.15mol) 加至 (S)-2-((甲基磺酰氧基)甲基)吗啉-4-羧酸叔丁酯 (37.7g, 0.13mmol) 于 DMF (256mL) 中的溶液中。将所生成的混合物在 110-115°C 搅拌 16 小时, 然后冷却至室温, 倾倒入水 (500mL) 中。水层用 CH_2Cl_2 (3x 250mL) 萃取。合并的有机层然后用盐水洗涤, 经硫酸镁干燥, 过滤, 减压浓缩。残余物用己烷 (200mL) 稀释, 然后剧烈搅拌, 同时缓慢加入 Et_2O (100mL)。将油状物转变成固体, 经布氏漏斗过滤。滤饼用己烷洗涤, 减压干燥。对母液进行浓缩, 粗制的残余物经硅胶快速色谱纯化 (10-60%EtOAc/己烷), 得到第二批固体。将两批固体合并, 得到标题化合物 (38.9g, 88%)。
 ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ ppm 1.45 (s, 9H), 2.68-2.82 (m, 1H), 2.91-3.04 (m, 1H), 3.44 (dt, $J=11.45, 2.81\text{Hz}$, 1H), 3.63-3.79 (m, 3H), 3.82-4.03 (m, 3H), 7.70-7.78 (m, 2H), 7.84-7.88 (m, 2H)。

[0157] 部分 C. 制备 (R)-2-(氨基甲基)吗啉-4-羧酸叔丁酯。

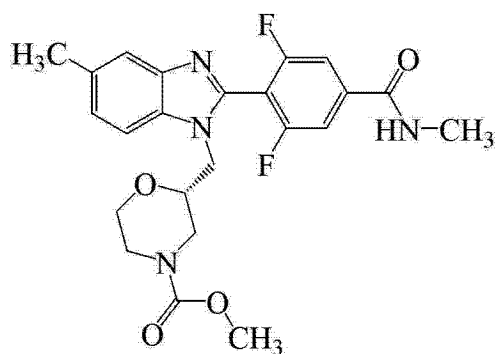
[0158]



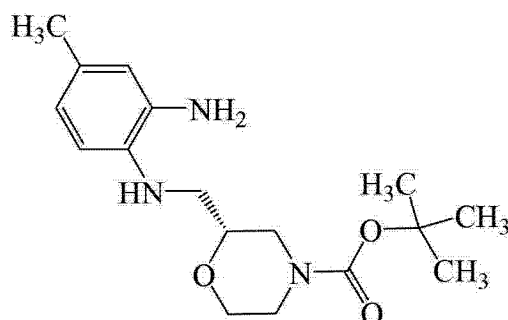
[0159] 将 (R)-2-((1,3-二氧代异吲哚-2-基)甲基)吗啉-4-羧酸叔丁酯 (37.9g, 0.11mol) 于乙醇胺 (250mL) 中的溶液在室温搅拌 16 小时。其后, 将混合物倾倒入水 (500mL) 中。水层用 EtOAc (3x 250mL) 萃取, 然后将合并的有机层用盐水洗涤, 经硫酸镁干燥, 过滤, 减压浓缩。残余物经硅胶快速色谱纯化 (100%EtOAc, 然后 0-10%MeOH/ CH_2Cl_2 (含有 1% NH_4OH)), 得到标题化合物 (17.2g, 73%), 为油状物。HRMS (ESI) m/z $\text{C}_{10}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_3$ 的计算值 217.15 $[\text{M}+\text{H}]^+$, 实测值 217.28。
 ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ ppm 1.28 (s, 2H), 1.46 (s, 9H), 2.56-2.70 (m, 1H), 2.73-2.76 (m, 2H), 2.85-2.98 (m, 1H), 3.30-3.39 (m, 1H), 3.52 (td, $J=11.61, 2.82\text{Hz}$, 1H), 3.78-3.95 (m, 3H)。

[0160] 实施例 5. 制备 (R)-2-((2-(2,6-二氟-4-(甲基氨基甲酰基)苯基)-5-甲基-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)吗啉-4-羧酸甲酯

[0161]



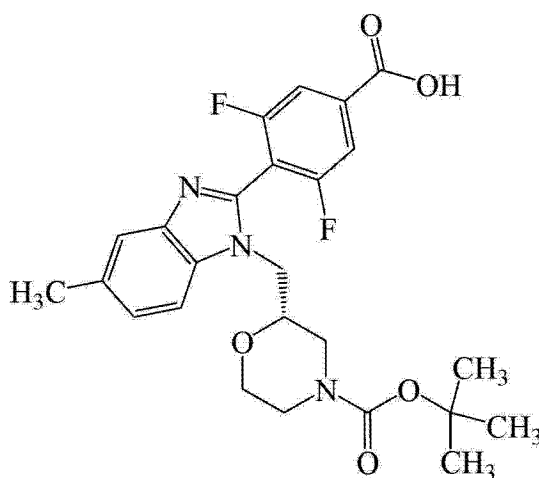
[0162] 部分 A. 制备 (R)-2-((2-氨基-4-甲基苯基氨基)甲基)吗啉-4-羧酸叔丁酯
[0163]



[0164] 将 (R)-2-((2-氨基-4-甲基苯基氨基)甲基)吗啉-4-羧酸叔丁酯 (0.715g, 3.31mmol)、DIPEA (0.577mL, 3.31mmol) 和 1-氟-4-甲基-2-硝基苯 (0.513g, 3.31mmol) 于 MeOH (14mL) 中的混合物在 140 ° C 于微波反应器中加热 30 分钟, 然后冷却至室温。加入乙酸 (1.9mL, 33.1mmol), 接着加入锌 (2.162g, 33.1mmol)。将所生成的混合物在室温搅拌 90 分钟, 得到 (R)-2-((2-氨基-4-甲基苯基氨基)甲基)吗啉-4-羧酸叔丁酯产物 (1.06g), 将其用于下一步骤而没有进一步纯化。将产物在分析型 HPLC MS 上使用高 pH 梯度方法 (流动相: 5-95%B; A: H₂O+10mMNH₄CO₃, 以及 0.375%NH₄OH v/v; B: CH₃CN; 2.25min 运行; X-Bridge C18; 柱尺寸: 2.1 x 30mm; 和颗粒尺寸: 5 μm) 分析。MS m/z 322.4[M+H]⁺ (ESI), R_t 1.80min。

[0165] 部分 B. 制备 (R)-4-(1-((4-((叔丁氧基羰基)吗啉-2-基)甲基)-5-甲基-1H-苯并[d]咪唑-2-基)-3,5-二氟苯甲酸

[0166]

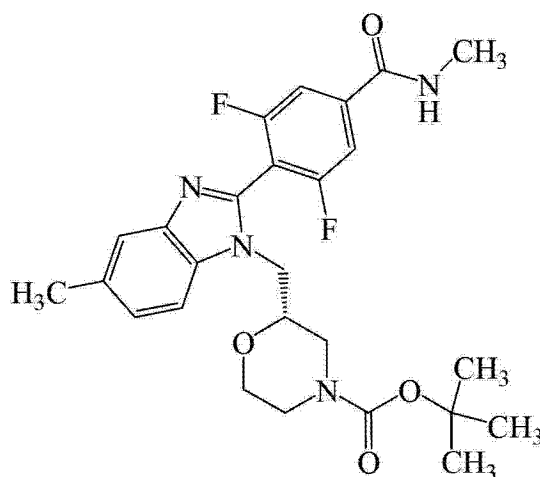


[0167] 将 (R)-2-((2-氨基-4-甲基苯基氨基)甲基)吗啉-4-羧酸叔丁酯 (600mg, 1.87mmol)、3,5-二氟-4-甲酰基苯甲酸 (347mg, 1.87mmol) 和 乙酸

(0.534ml, 9.33mmol) 于甲醇 (15.0ml) 中的混合物在室温搅拌 1.5 小时。然后将混合物减压浓缩, 残余物经硅胶快速色谱纯化 (使用 EtOAc 和庚烷的混合物洗脱), 得到 (R)-4-(1-((4-(叔丁氧基羰基)吗啉-2-基)甲基)-5-甲基-1H-苯并[d]咪唑-2-基)-3,5-二氟苯甲酸 (750mg, 82%), 为油状物。将该油状物在分析型 HPLCMS 上使用高 pH 梯度方法 (流动相: 5-95%B; A: H₂O+10mM NH₄CO₃ 和 0.375%NH₄OH v/v; B: CH₃CN; 2.25min 运行; X-Bridge C18; 柱尺寸: 2.1 x 30mm; 颗粒尺寸: 5 μm) 进行分析。MS m/z 488.4[M+H]⁺(ESI), R_t 1.56min。

[0168] 部分 C. 制备 (R)-2-((2-(2,6-二氟-4-(甲基氨甲酰基)苯基)-5-甲基-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)吗啉-4-羧酸叔丁酯。

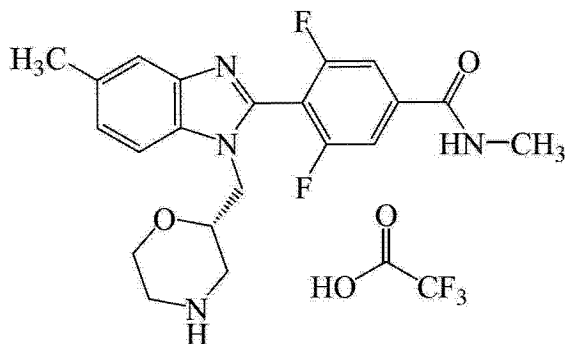
[0169]



[0170] 在氮气气氛下, 将 (R)-4-(1-((4-(叔丁氧基羰基)吗啉-2-基)甲基)-5-甲基-1H-苯并[d]咪唑-2-基)-3,5-二氟苯甲酸 (750mg, 1.54mmol) 加至 DMT-MM (408mg, 1.69mmol) 于 DMF (30.00mL) 中的溶液中。将所生成的悬浮液搅拌 30 分钟。其后, 加入甲胺 33% (按重量计) 于无水乙醇 (0.458mL, 1.69mmol) 中的溶液, 接着将混合物搅拌 3 小时。然后将混合物减压浓缩, 将所生成的残余物溶于 EtOAc 中, 依次用水和盐水洗涤。有机层经硫酸镁干燥, 过滤, 并且减压浓缩。粗物质经制备性 HPLC MS 纯化 (使用短高 pH 浅梯度方法) (流动相: 30-50%B; A: H₂O+10mM NH₄CO₃ 和 0.375%NH₄OH v/v; B: CH₃CN; 10min 运行; XBridge Prep C 180BD, Waters 反相柱; 柱尺寸: 30x50mm; 和颗粒尺寸 5 μm)。这生成了 (S)-2-((2-(2,6-二氟-4-(甲基氨甲酰基)苯基)-5-甲基-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)吗啉-4-羧酸叔丁酯, 为油状物 (1.4g, >100%yield), 将直接用于下一步骤而没有进一步纯化。将该油状物在分析型 HPLC MS 上使用高 pH 梯度方法 (流动相: 5-95%B; A: H₂O+10mM NH₄CO₃ 以及 0.375%NH₄OH v/v; B: CH₃CN; 2.25min 运行; X-Bridge C18; 柱尺寸: 2.1 x 30mm, 颗粒尺寸: 5 μm) 进行分析。MS m/z 501.4[M+H]⁺(ESI), R_t 1.85min。

[0171] 部分 D. 制备 (S)-3,5-二氟-N-甲基-4-(5-甲基-1-(吗啉-2-基甲基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)苯甲酰胺三氟乙酸盐。

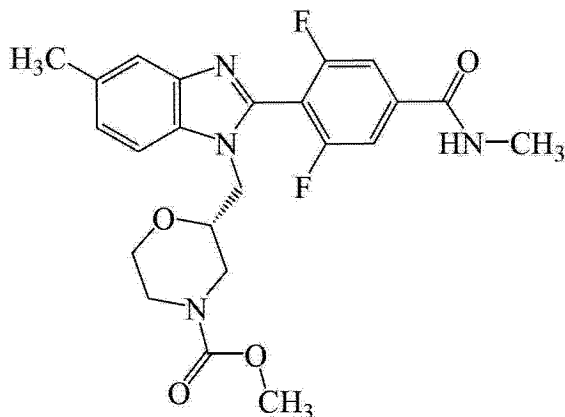
[0172]



[0173] 将(R)-2-((2-(2,6-二氟-4-(甲基氨甲酰基)苯基)-5-甲基-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)吗啉-4-羧酸叔丁酯(770mg, 1.54mmol)溶于DCM(10.0mL)中。其后,在0℃,将TFA(2.00mL)加至混合物中。将所生成的混合物在室温搅拌1小时,然后减压浓缩。The crude(S)-3,5-二氟-N-甲基-4-(5-甲基-1-(吗啉-2-基甲基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)苯甲酰胺三氟乙酸盐产物(790mg),将其直接用于下一步骤而没有进一步纯化。将其在分析型HPLC MS上使用高pH梯度方法(流动相:5-95%B;A:H₂O+10mM NH₄CO₃和0.375%NH₄OH v/v;B:CH₃CN;2.25min运行;X-Bridge C18;柱尺寸:2.1 x 30mm;颗粒尺寸:5 μm)进行分析。MS m/z 401.3[M+H]⁺(ESI), R_t 1.37min。

[0174] 部分E. 制备(R)-2-((2-(2,6-二氟-4-(甲基氨甲酰基)苯基)-5-甲基-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)吗啉-4-羧酸甲酯。

[0175]



[0176] 将(S)-3,5-二氟-N-甲基-4-(5-甲基-1-(吗啉-2-基甲基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)苯甲酰胺三氟乙酸盐(150mg, 0.37mmol)、氯甲酸甲酯(0.058mL, 0.75mmol)和N,N-二异丙基乙胺(0.072mL, 0.41mmol)于DCM(10.00mL)中的混合物在室温搅拌30分钟。然后将混合物减压浓缩,残余物经制备性HPLC MS纯化(使用短高pH浅梯度方法(流动相:30-50%B;A:H₂O+10mM NH₄CO₃和0.375%NH₄OH v/v;B:CH₃CN;10min运行;XBridge Prep C180BD, Waters反相柱;柱尺寸:30x50mm;颗粒尺寸:5 μm))。得到了(R)-2-((2-(2,6-二氟-4-(甲基氨甲酰基)苯基)-5-甲基-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)吗啉-4-羧酸甲酯(41.7mg, 24%产率),为固体。将该固体在分析型HPLC MS上使用高pH梯度方法(流动相:5-95%B;A:H₂O+10mM NH₄CO₃和0.375%NH₄OH v/v;B:CH₃CN;2.25min运行;X-Bridge C18;柱尺寸:2.1 x 30mm;和颗粒尺寸:5 μm)进行分析。MS m/z 459.3[M+H]⁺(ESI), R_t 1.58min. ¹H NMR(400MHz, 甲醇-d₄) δ ppm 2.50(s, 3H) 2.54(dd, J=4.49, 3.71Hz, 1H) 2.69-2.84(m, 1H) 2.96(s, 3H) 3.25(td, J=11.91, 2.73Hz, 1H), 3.55-3.64(m, 2H), 3.66(s, 3H), 3.74(d, J=12.89Hz

z, 1H), 3.96 (d, J=12.89Hz, 1H), 4.16 (dd, J=15.23, 7.42Hz, 1H), 4.37 (dd, J=15.23, 3.12Hz, 1H), 7.26 (dd, J=8.59, 1.17Hz, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.58 (d, J=8.59Hz, 1H), 7.64 (d, J=8.59Hz, 2H). HRMSm/z $C_{23}H_{25}F_2N_4O_4$ 计算值 459.1838 $[M+H]^+$, 实测值 459.1849。

[0177] 实施例 6. 对化合物作为人 P2X3 受体拮抗剂的体外生物学评价

[0178] 本发明化合物的拮抗剂性能如下测定:将其测定为细胞内钙增加的抑制剂,所述钙增加是由表达在 RLE 细胞(大鼠肝内皮, ATCC)中的 hP2X3(人嘌呤能 P2X 受体亚型 3, 登录号 AB016608(克隆细胞 A)和登录号 NM_002559(克隆细胞 B))激活所引起的。RLE/hP2X3 细胞生长在增湿器(5%CO₂ 和 37° C)中的 William's 培养基 1X(Gibco, 12551-032)中, 补充有 10% 胎牛血清(Wisent, 090850)、2mM L-谷氨酰胺(Wisent, 609-065-EL)和 600 μ g/mL 遗传霉素 G-418(Wisent, 61234)。

[0179] 方法 1. 在一个测定中, FDSS7000(Hamamatsu)上的 Fluo-4 测定如下进行:使用稳定冷藏保存的 RLE 细胞, 所述细胞稳定表达 hP2X3, 并且铺板在 384 孔板上, 实验前 24 小时的密度适于获得期望的最终融合。在用 Fluo-4 处理细胞板以及在洗涤步骤之后进行随后的孵育之后, 进行两次添加。第一次添加包括稀释在 HBSS 缓冲液中的测试化合物, 所述 HBSS 缓冲液包含 2mM CaCl₂, 预孵育 20 分钟, 然后进行第二次添加。第二次添加包括 2 μ M ATP。钙动员使用 FDSS7000 以 3 分钟时间间隔测定, 并且导出荧光计数以进行分析。使用 ExcelFit 计算活性基数, 生成 pIC₅₀。也确定了 Hill 系数和抑制百分比。

[0180] 方法 2. 在另一测定中, 该操作类似于方法, 使用在稳定表达 hP2X3 的 RLE 细胞上。然而, 在该方法中, 使用 α , β -亚甲基-ATP(Sigma M6517)来代替 ATP 作为 hP2X3 激动剂。

[0181] 方法 3. 在第三个测定中, 将表达 hP2X3 的细胞保持在培养基中, 实验的前一天, 将细胞铺板在 William 培养基(没有遗传霉素)中的 384-黑色聚赖氨酸涂覆的板(Becton/Dickinson, 356663)上, 密度为每孔 8000 个细胞, 以及每孔 50 μ L, 然后将其置于孵育箱中 24 小时。在实验当天, 如下准备细胞和测试化合物。对于化合物, 将 α , β -亚甲基-ATP(500nM, 最终浓度)和参比化合物(10 倍稀释范围的跨度, 3 倍分开)以高于期望最终浓度的 4 倍浓度稀释至 hP2X3 测定缓冲液(125mM 氯化胆碱, 5mM 葡萄糖, 0.2g/L BSA, 25mM Hepes, 5mM KCl, 1mM MgCl₂, 1.5mM CaCl₂, pH 7.4)中或者稀释至大鼠 P2X3& 大鼠 P2X2/3 测定缓冲液(HBSS:125mM NaCl, 5mM 葡萄糖, 0.2g/LBSA, 25mM Hepes, 5mM KCl, 1mM MgCl₂, 1.5mM CaCl₂, pH 7.4)中。在准备好化合物后, 通过逆转从细胞板上移除培养基。使用 Multidrop(Labsystems)加入加载溶液, 即含有 4 μ M 钙指示剂染料 FLUO-4AM (Molecular ProbesF14202)的 30 μ L 测定缓冲液。然后将细胞板在室温孵育 30-40 分钟, 使得染料装载至细胞中。通过使用 Skatron Embla(Molecular Devices)在测定缓冲液中洗涤细胞四次, 每孔中留下 25 μ L 测定缓冲液, 由此终止孵育。然后将细胞板转移至 FLIPR 中。如下开始实验:通过测定基线荧光读数 10 秒, 其后添加 12.5 μ L 化合物, 并且进行数据采样总共 280 秒。通过加入 12.5 μ L 参比激动剂(500nM α , β -亚甲基-ATP)或缓冲液, 由此中止实验, 产生最终测定体积为 50 μ L, 再进行数据采样 280 秒。在整个实验过程中, 通过 FLIPR 在线 CCD 照相机, 使用发射波长为 520-545nm 的滤光器, 读出荧光发射。使用 ExcelFit 计算活性基数, 生成 pIC₅₀。也确定了 Hill 系数和抑制百分比。

[0182] 使用上述方法获得的 IC₅₀ 值如表 1 所示。

[0183] 表 1

[0184] 对实施例 3 和 5 的化合物所测定的 IC₅₀

[0185]

Ex	人 P2X3IC ₅₀ (μ M) 方法 1	人 P2X3IC ₅₀ (μ M) 方法 2	人 P2X3IC ₅₀ (μ M) 方法 3
3	0.007	0.014	0.016
5			0.016

[0186] 除非另有指出,在整个说明书中使用下述定义:

[0187] 在本专利中使用的化学命名一般性地遵循 Nomenclature of Organic Chemistry, Sections A, B, C, D, E, F, and H, Pergamon Press, Oxford, 1979 中示出的实例和规则。

[0188] 术语“可药用”用于根据合理的医学诊断表征认为合适的部分(例如盐、剂型、载体、稀释剂或赋形剂)。通常,可药用部分具有一种或多种优点,优于该部分可能具有任何不利作用。不利作用可包括过量毒性、刺激、变态反应和其它问题和并发症。

[0189] “d”表示双峰。

[0190] “DCM”表示二氯甲烷。

[0191] “dd”表示双双峰。

[0192] “DMEA”表示二甲基乙胺。

[0193] “DMF”表示 N, N- 二甲基甲酰胺。

[0194] “DMSO-d₆”表示二甲基亚砷 -d₆。

[0195] “DMT-MM”表示 4-(4, 6- 二甲氧基 -1, 3, 5- 三嗪 -2- 基) -4- 甲基吗啉氯化物。

[0196] “ESI”表示电喷雾离子化。

[0197] “Et”表示乙基。

[0198] “EtOAc”表示乙酸乙酯。

[0199] “EtOH”表示乙醇。

[0200] “Ex”表示实施例。

[0201] “g”表示克。

[0202] “hr”表示小时。

[0203] “¹H NMR”表示质子核磁共振。

[0204] “HPLC”表示高性能液相色谱。

[0205] “HRMS”表示高分辨率质谱。

[0206] “L”表示升。

[0207] “LCMS”表示液相色谱 / 质谱。

[0208] “m”表示多重峰。

[0209] “M”表示摩尔。

[0210] “mL”表示毫升。

[0211] “Me”表示甲基。

[0212] “MeCN”表示乙腈。

[0213] “MeOH”表示甲醇。

[0214] “mg”表示毫克。

- [0215] “MHz”表示兆赫。
- [0216] “min”表示分钟。
- [0217] “mmol”表示毫摩尔。
- [0218] “mol”表示摩尔。
- [0219] “MS”表示质谱。
- [0220] “MTBE”表示甲基叔丁基醚。
- [0221] “N”表示正。
- [0222] “ppm”表示百万分之……份。
- [0223] “Pr”表示丙基。
- [0224] “q”表示四重峰。
- [0225] “qt”表示五重峰。
- [0226] “R_t”表示保留时间 (HPLC)。
- [0227] “s”表示单峰。
- [0228] “SFC”表示超临界流体色谱。
- [0229] “t”表示三重峰。
- [0230] “TFA”表示三氟乙酸。
- [0231] “TLC”表示薄层层析色谱。
- [0232] “TMEDA”表示 N, N, N', N' - 四甲基 -1, 2- 乙二胺。
- [0233] “UV”表示紫外。
- [0234] “vol”表示体积。
- [0235] 当涉及单数时也可包括复数,例如“a(一个或一种)”和“an(一个或一种)”也表示一个或一种或不止一个或一种。
- [0236] 本专利(包括权利要求书)中的术语“包括或包含(comprise, comprises 和 comprising)”应解释为包含在内的,而非排除性的。该解释意图与美国专利法中这些术语的含义相同。
- [0237] 上述示例性实施方案的描述仅仅用于使本领域技术人员了解本发明的内容、原理和实际应用,由此本领域技术人员可以改变和应用多种形式的本发明,这正如具体应用所适当要求的那样。因此,本发明不应受上述实施方案的限制,并且可进行各种修改。