



(12)发明专利

(10)授权公告号 CN 106986822 B

(45)授权公告日 2020.04.21

(21)申请号 201710324776.2

WO 0208232 A1, 2002.01.31,

(22)申请日 2012.11.28

CN 101146775 A, 2008.03.19,

(65)同一申请的已公布的文献号

CN 101146775 A, 2008.03.19,

申请公布号 CN 106986822 A

WO 2011084846 A1, 2011.07.14,

(43)申请公布日 2017.07.28

WO 2009138393 A1, 2009.11.19,

(30)优先权数据

Maria Pia Catalani, 等. Identification
of novel NK1/NK3 dual antagonists for the
potential treatment of schizophrenia.

61/564,537 2011.11.29 US

(续)

《Bioorganic & Medicinal Chemistry

Letters》.2011, 第21卷6899-6904.

(62)分案原申请数据

Germano Giuliani, 等. Non-peptide NK1

201280058800.8 2012.11.28

receptor ligands based on the 4-

(73)专利权人 赫尔森保健股份公司

phenylpyridine moiety.《Bioorganic &

地址 瑞士卢加诺/巴泽罗

Medicinal Chemistry》.2011, 第19卷2242-

(72)发明人 卢卡·法蒂尼 彼得·马尼尼

2251. (续)

克劳迪奥·彼得拉 (续)

(74)专利代理机构 北京安信方达知识产权代理

审查员 李洪雪

有限公司 11262

代理人 郑霞

(51)Int.Cl.

C07D 213/75(2006.01)

(续)

(56)对比文件

EP 1103545 A1, 2001.05.30,

权利要求书1页 说明书39页 附图1页

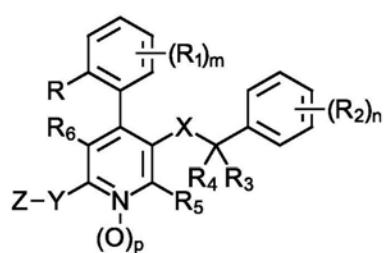
(54)发明名称

用于治疗NK-1受体相关疾病的取代的4-苯
基吡啶

(57)摘要

公开了用于预防和/或治疗由神经激肽
(NK₁)受体病理生理学介导的疾病的化合物、组
合物和方法。所述化合物具有通式(I):

CN 106986822 B



式 (I)。

[转续页]

[接上页]

(30)优先权数据

13/478,361 2012.05.23 US

(72)发明人 克劳迪奥·朱利亚诺
埃马努埃拉·洛瓦蒂
罗伯特·凯尼拉
阿莱西奥·温特维尼
瓦伦蒂诺·J·史泰拉

(51)Int.Cl.

C07F 9/6558(2006.01)

A61K 31/496(2006.01)

A61K 31/675(2006.01)

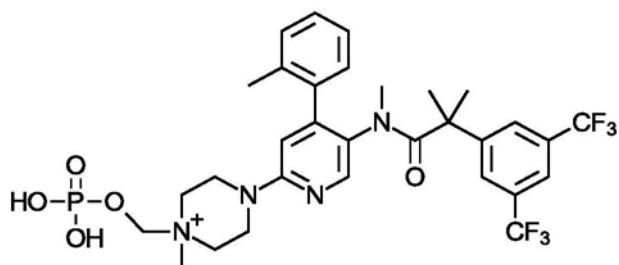
A61P 1/08(2006.01)

(56)对比文件

Jeffrey P. Krise et al. Novel Prodrug Approach for Tertiary Amines: Synthesis and Preliminary Evaluation of N-Phosphonooxymethyl Prodrugs.《Journal of Medicinal Chemistry》.1999,第42卷(第16期),第3094-3100页.

Torsten Hoffmann,等.Design and synthesis of a novel, achiral class of highly potent and selective, orally active neurokinin-1 receptor antagonists.《Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters》.2005,第16卷1362-1365.

1. 具有如下结构的化合物4-(5-(2-(3,5-双(三氟甲基)苯基)-N,2-二甲基丙酰胺基)-4-(邻-甲苯基)吡啶-2-基)-1-甲基-1-((膦酰基氧基)甲基)哌嗪-1-鎓的可药用盐：



与5-HT3拮抗剂的组合在制备用于治疗对象的呕吐的药物中的用途。

2. 权利要求1所述的用途,其中所述呕吐包括化疗诱发的恶心和呕吐(CINV)、放射疗法诱发的恶心和呕吐(RINV)或手术后的恶心和呕吐(PONV)。

3. 权利要求2所述的用途,其中所述呕吐是由中度或高度呕吐原性化疗所诱发的。

4. 权利要求3所述的用途,其中所述呕吐是由中度或高度呕吐原性化疗所诱发的急性和延迟性呕吐。

5. 权利要求4所述的用途,其中所述治疗急性和延迟性CINV包括在第一天单次给药所述化合物以及在第一天单次给药所述5-HT3拮抗剂。

6. 权利要求5所述的用途,其中所述药物被制备为与皮质类固醇联用,其中所述皮质类固醇在给予高度呕吐原性化疗的第1、2、3、4天给药。

7. 权利要求1-6任一项所述的用途,其中所述5-HT3拮抗剂为帕洛诺司琼、昂丹司琼、格拉司琼或托烷司琼,或其可药用盐。

8. 权利要求1所述的用途,其中所述化合物或可药用盐或其加合物是通过选自下述的一个或多个途径给药:直肠、口颊、舌下、静脉内、皮下、皮内、透皮、腹膜内、口服、滴眼剂、肠胃外和局部给药。

9. 权利要求1所述的用途,其中所述化合物或可药用盐或其加合物是以约10mg至约200mg的剂量静脉内给药。

10. 权利要求1所述的用途,其中所述对象为人类。

用于治疗NK-1受体相关疾病的取代的4-苯基吡啶

[0001] 本申请是申请日为2012年11月28日、申请号为201280058800.8、名称为“用于治疗NK-1受体相关疾病的取代的4-苯基吡啶”的发明申请的分案。

[0002] 相关申请的交叉引用

[0003] 本申请要求2011年11月29日提交的美国临时申请61/564,537的优先权，其是2012年5月23日提交的美国非临时申请13/478,361的部分继续申请。

[0004] 发明背景

发明领域

[0005] 本发明涉及新的4-苯基吡啶化合物，及其医学用途，特别地用于预防和/或治疗受神经激肽 (NK1) 受体调节的医学病症。

[0006] 相关技术的说明

[0007] P物质是11个氨基酸的神经肽，由于其位置和功能，已被报道参与多种病理学病症，包括哮喘、炎症疼痛银屑病、偏头痛、运动障碍、膀胱炎、精神分裂症、呕吐和焦虑。P物质是一NK₁受体的激动剂，并且经由与NK₁受体的相互作用引起细胞内信号传导。

[0008] 已经报道NK₁受体参与多种病症和疾病，以及已经开发了多种NK₁拮抗剂用于治疗或预防这样的病症和疾病的目的。例如，Kramer等人(Science 281 (5383), 1640-1645, 1988) 报道NK₁受体拮抗剂用于治疗焦虑、抑郁、精神病、精神分裂症和呕吐的临床试验。Gesztesi等人(Anesthesiology 93 (4), 931-937, 2000) 也报道在治疗呕吐中使用NK₁受体拮抗剂。

[0009] Hoffmann-La Roche的美国专利No.6,297,375描述了一类4-苯基-吡啶化合物，其为NK1拮抗剂，用于治疗CNS病症，比如抑郁、焦虑或呕吐。在这些4-苯基-吡啶化合物中，来自Helsinn Healthcare的奈妥吡坦是一种选择性 NK₁受体拮抗剂，目前临床研究与帕洛诺司琼(一种5-HT₃受体拮抗剂)组合用于治疗化疗-诱发的恶心和呕吐 (CINV)。

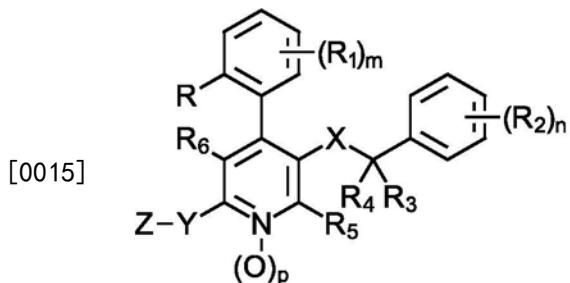
[0010] 4-苯基-吡啶化合物的单-N-氧化物衍生物描述在Hoffmann La Roche的美国专利No.6,747,026中。这些N-氧化物衍生物被报道预期克服了对母体化合物的限制，其将另外限制它们的临床有用性，比如溶解度或药代动力学限制。然而，在该‘026专利中，没有报道单-N-氧化物衍生物的物理化学数据或生物学数据。

[0011] 堪萨斯大学的美国专利No.5,985,856描述了仲胺和叔胺的水溶性N-磷酰基氧基甲基衍生物，以及这样的衍生物用于改善洛沙平和桂利嗪的溶解度曲线的用途。该‘856专利并没有公开N-磷酰基氧基甲基部分如何影响药物产品的其它关键特征，比如前药结构、合成成本、及磷酰基氧基甲基化方案的选择性。

[0012] 鉴于上述，需要发现4-苯基-吡啶化合物的新衍生物及其制备方法，其为有效的NK₁受体拮抗剂，具有增强的物理化学和/或生物学性质。

[0013] 发明简述

[0014] 鉴于前述内容，本发明人已经开发了新类型的4-苯基-吡啶衍生物，其特别适于拮抗NK₁受体，并且具有下述通式(I)：

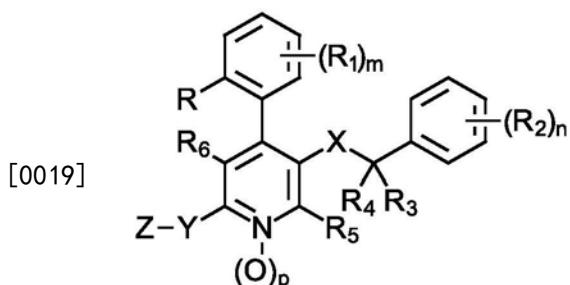


式(I)

[0016] 及其可药用盐或加合物。

[0017] 式(I)的化合物,也称为4-苯基-吡啶衍生物,特别地用于预防和/或治疗对象中与NK₁受体病理生理学相关的疾病。因此,在另一个实施方案中,本发明提供一种治疗NK₁受体介导的的疾病的方法,包括向所述对象给药治疗有效量的式(I)的化合物、或其可药用盐或加合物。

[0018] 还公开了用于预防和/或治疗对象中与NK₁受体病理生理学相关的疾病的药物组合物,包括治疗有效量的式(I)的化合物或其可药用盐或加合物,以及一种或多种可药用赋形剂。在一个实施方案中,本发明为式(I)的化合物、或其可药用盐或加合物,



式(I)

[0020] 其中:

[0021] R选自氢、羟基、羟烷基、氨基、烷基、烯基、环烷基、卤素、烷氧基烷基、-OR¹⁰¹、-NR¹⁰¹R¹⁰²、-NR¹⁰¹C(O)R¹⁰²、-C(O)R¹⁰¹、-C(O)OR¹⁰¹、-C(O)NR¹⁰¹R¹⁰²、-烷基NR¹⁰¹R¹⁰²、-S(O)R¹⁰²、-SR¹⁰¹、-S(O)NR¹⁰¹R¹⁰²、芳基、芳基烷基、杂环烷基、杂环烷基烷基、杂芳基和杂芳基烷基,各自任选独立地被一个或多个独立的R¹⁰³取代基取代;

[0022] R₁和R₂独立地选自氢、羟基、羟烷基、氨基、烷基、烯基、环烷基、卤素、烷氧基烷基、-OR¹⁰¹、-NR¹⁰¹R¹⁰²、-NR¹⁰¹C(O)R¹⁰²、-C(O)R¹⁰¹、-C(O)OR¹⁰¹、-C(O)NR¹⁰¹R¹⁰²、-烷基NR¹⁰¹R¹⁰²、-S(O)R¹⁰²、-SR¹⁰¹、-S(O)NR¹⁰¹R¹⁰²、芳基、芳基烷基、杂环烷基、杂环烷基烷基、杂芳基和杂芳基烷基,各自任选独立地被一个或多个独立的R¹⁰³取代基取代;或者R₁与相同苯环上的原子和/或其它取代基一起形成稠合的或非稠合的单环、双环或三环杂环或碳环,该环任选独立地被一个或多个R¹⁰³取代基取代;或者R₂与相同苯环上的原子和/或其它取代基一起形成稠合的或非稠合的单环、双环或三环杂环或碳环,该环任选独立地被一个或多个R¹⁰³取代基取代;

[0023] R₃和R₄独立地选自氢、羟基、羟烷基、氨基、烷基、烯基、环烷基、卤素、烷氧基烷基、-OR¹⁰¹、-NR¹⁰¹R¹⁰²、-NR¹⁰¹C(O)R¹⁰²、-C(O)R¹⁰¹、-C(O)OR¹⁰¹、-C(O)NR¹⁰¹R¹⁰²、-烷基NR¹⁰¹R¹⁰²、-S(O)R¹⁰²、-SR¹⁰¹、-S(O)NR¹⁰¹R¹⁰²、芳基、芳基烷基、杂环烷基、杂环烷基烷基、杂芳基和杂芳

基烷基,各自任选独立地被一个或多个独立的R¹⁰³取代基取代;或者R₃和R₄与其连接的原子一起形成稠合的或非稠合的单环、双环或三环杂环或碳环,该环任选独立地被一个或多个R¹⁰³取代基取代;

[0024] R₅和R₆独立地选自氢、羟基、羟烷基、氨基、烷基、烯基、环烷基、卤素、烷氧基烷基、-OR¹⁰¹、-NR¹⁰¹R¹⁰²、-NR¹⁰¹C(O)R¹⁰²、-C(O)R¹⁰¹、-C(O)OR¹⁰¹、-C(O)NR¹⁰¹R¹⁰²、-烷基NR¹⁰¹R¹⁰²、-S(O)₂R¹⁰²、-SR¹⁰¹、-S(O)₂NR¹⁰¹R¹⁰²、芳基、芳基烷基、杂环烷基、杂环烷基烷基、杂芳基和杂芳基烷基,各自任选独立地被一个或多个独立的R¹⁰³取代基取代;

[0025] X选自-C(O)NR¹⁰¹R¹⁰²、-烷基O、-烷基NR¹⁰¹R¹⁰²、-NR¹⁰¹C(O)和-NR¹⁰¹烷基,各自任选独立地被一个或多个独立的R¹⁰³取代基取代;

[0026] Y选自-NR¹⁰¹R¹⁰²、-NR¹⁰¹烷基OH、-NR¹⁰¹S(O)₂烷基、-NR¹⁰¹S(O)₂苯基、-N=CH-NR¹⁰¹R¹⁰²、杂环烷基和杂环烷基烷基,各自任选独立地被一个或多个独立的R¹⁰³取代基取代;

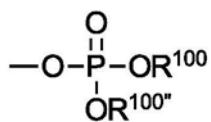
[0027] Z为选自下述的结构式:



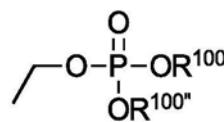
(Ia)、



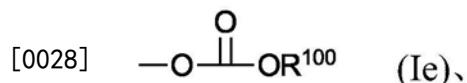
(Ib)、



(Ic)、



(Id)、



[0029] 其中式(Ia)指氧化物;

[0030] R¹⁰⁰、R^{100''}、R¹⁰¹、R¹⁰²和R¹⁰³各自独立地选自氢、氰基、-NO₂、-OR¹⁰⁴、氧化物、羟基、氨基、烷基、烯基、环烷基、卤素、烷氧基、烷氧基烷基、芳基、芳基烷基、杂环烷基、杂环烷基烷基、杂芳基、杂芳基烷基、-C(O)R¹⁰⁴、-C(O)OR¹⁰⁴、-C(O)NR¹⁰⁴R¹⁰⁵、-NR¹⁰⁴R¹⁰⁵、-NR¹⁰⁴S(O)₂R¹⁰⁵、-NR¹⁰⁴C(O)R¹⁰⁵、-S(O)₂R¹⁰⁴、-SR¹⁰⁴和-S(O)₂NR¹⁰⁴R¹⁰⁵,各自任选独立地被一个或多个独立的R¹⁰³取代基取代;或者R¹⁰¹、R¹⁰²与其连接的原子一起形成稠合的或非稠合的单环、双环或三环杂环或碳环,该环任选独立地被一个或多个R¹⁰³取代基取代;或者R¹⁰⁰、R^{100''}与其连接的原子一起形成稠合的或非稠合的单环、双环或三环杂环或碳环,该环任选独立地被一个或多个R¹⁰³取代基取代;

[0031] R¹⁰⁴和R¹⁰⁵各自独立地选自氢、氰基、-NO₂、羟基、氧化物、羟烷基、氨基、烷基、烯基、环烷基、卤素、烷氧基、烷氧基烷基、芳基、芳基烷基、杂环烷基、杂环烷基烷基、杂芳基和杂芳基烷基;

[0032] m为0、1、2、3或4;

[0033] n为0、1、2、3、4或5;

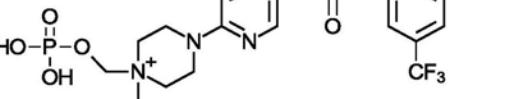
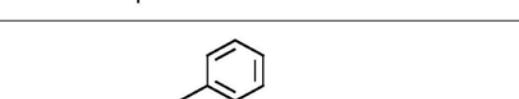
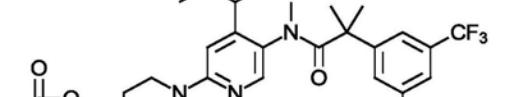
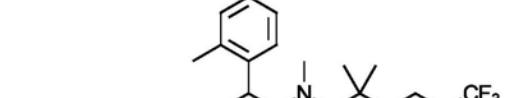
[0034] p为0或1;和

[0035] 条件是如果式(I)的化合物存在非吡啶N-氧化物($N^- \rightarrow O^+$),则式(I)的化合物的N-氧化物的总数多于1。

[0036] 在另一个实施方案中,本发明为治疗有效量如上定义的式(I)的化合物或其可药用盐或加合物在制备用于治疗需要其的患者中的呕吐、膀胱功能障碍、抑郁或焦虑的药物中的用途。

[0037] 在另一个实施方案中,本发明为一种治疗需要其的患者中的呕吐、膀胱功能障碍、抑郁或焦虑的方法,包括向所述患者给药治疗有效量的如上定义的式(I)的化合物。

[0038] 在仍然另一个实施方案中,本发明为选自下述的化合物:

GA1		4-(5-(2-(3,5-双(三氟甲基)苯基)-N,2-二甲基丙酰胺基)-4-(邻-甲苯基)吡啶-2-基)-1-甲基-1-((膦酰氧基)甲基)哌嗪-1-鎓,
GA2		1-(乙酰氧基甲基)-4-(5-(2-(3,5-双(三氟甲基)苯基)-N,2-二甲基丙酰胺基)-4-(邻-甲苯基)吡啶-2-基)-1-甲基哌嗪-1-鎓,
GA3		4-(5-(2-(3,5-双(三氟甲基)苯基)-N,2-二甲基丙酰胺基)-4-(邻-甲苯基)吡啶-2-基)-1-((丁酰氧基)甲基)-1-甲基哌嗪-1-鎓,
GA4		1-(5-(2-(3,5-双(三氟甲基)苯基)-N,2-二甲基丙酰胺基)-4-(邻-甲苯基)吡啶-2-基)-4-甲基哌嗪 1,4-二氧化物,
GA5		1-(5-(2-(3,5-双(三氟甲基)苯基)-N,2-二甲基丙酰胺基)-1-氧化物基-4-(邻-甲苯基)吡啶-2-基)-4-甲基哌嗪 1-氧化物,

GA6		4-(5-(2-(3,5-双(三氟甲基)苯基)-N,2-二甲基丙酰胺基)-1-氧化物基-4-(邻-甲苯基)吡啶-2-基)-1-甲基哌嗪 1-氧化物,
[0040]	GA7	
	GA8	4-(5-(2-(3,5-bis(trifluoromethyl)phenyl)-N,N-dimethyl-2-oxo-2-phenylpropanamino)-4-(邻-甲苯基)吡啶-2-基)-1-甲基哌嗪 1-氧化物.

[0041] 或其可药用盐或加合物。

[0042] 在一个进一步的实施方案中,本发明为式GA1的化合物,

式 GA1		4-(5-(2-(3,5-双(三氟甲基)苯基)-N,2-二甲基丙酰胺基)-4-(邻-甲苯基)吡啶-2-基)-1-甲基-1-((膦酰氧基)甲基)哌嗪-1-鎓
[0043]		

[0044] 或其可药用盐或加合物。

附图说明

[0045] 图1显示了4-(5-(2-(3,5-双(三氟甲基)苯基)-N,2-二甲基丙酰胺基)-4-(邻-甲苯基)吡啶-2-基)-1-甲基-1-((膦酰氧基)甲基)哌嗪-1-鎓的各种盐随时间推移的降解表现,再现了4-(5-(2-(3,5-双(三氟甲基)苯基)-N,2-二甲基丙酰胺基)-4-(邻-甲苯基)吡啶-2-基)-1-甲基-1-((膦酰氧基)甲基)哌嗪-1-鎓的各种盐的稳定性数据。

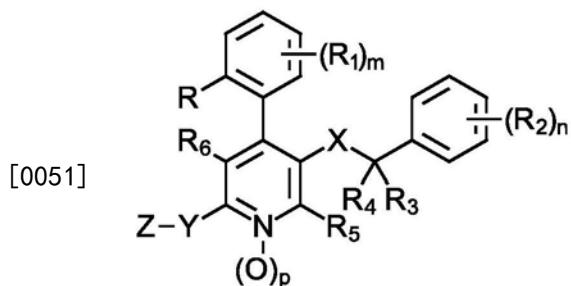
[0046] 详细说明

[0047] 在公开和描述本发明的化合物、组合物、制品、装置和/或方法之前,应当理解除非另有说明,它们不限于特定合成方法或特定治疗方法,或除非另有说明不限于特定试剂,因而,自然可以变化。还应当理解本文所用的术语仅仅用于描述本发明的具体实施方案的目的,而不意味着限制。

[0048] 材料

[0049] A. 化合物

[0050] 公开了式(I)代表的化合物及其可药用盐或加合物:



式 (I)

[0052] 其中：

[0053] R选自氢、羟基、羟烷基、氨基、烷基、烯基、环烷基、卤素、烷氧基、烷氧基烷基、-OR¹⁰¹、-NR¹⁰¹R¹⁰²、-NR¹⁰¹C(O)R¹⁰²、-C(O)R¹⁰¹、-C(O)OR¹⁰¹、-C(O)NR¹⁰¹R¹⁰²、-烷基NR¹⁰¹R¹⁰²、-S(O)R¹⁰²、-SR¹⁰¹、-S(O)NR¹⁰¹R¹⁰²、芳基、芳基烷基、杂环烷基、杂环烷基烷基、杂芳基和杂芳基烷基，各自任选独立地被一个或多个独立的R¹⁰³取代基取代；

[0054] R₁和R₂独立地选自氢、羟基、羟烷基、氨基、烷基、烯基、环烷基、卤素、烷氧基、烷氧基烷基、-OR¹⁰¹、-NR¹⁰¹R¹⁰²、-NR¹⁰¹C(O)R¹⁰²、-C(O)R¹⁰¹、-C(O)OR¹⁰¹、-C(O)NR¹⁰¹R¹⁰²、-烷基NR¹⁰¹R¹⁰²、-S(O)R¹⁰²、-SR¹⁰¹、-S(O)NR¹⁰¹R¹⁰²、芳基、芳基烷基、杂环烷基、杂环烷基烷基、杂芳基和杂芳基烷基，各自任选独立地被一个或多个独立的R¹⁰³取代基取代；或者R₁与相同苯环上的原子和/或其它取代基一起形成稠合的或非稠合的单环、双环或三环杂环或碳环，该环任选独立地被一个或多个R¹⁰³取代基取代；或者 R₂与相同苯环上的原子和/或其它取代基一起形成稠合的或非稠合的单环、双环或三环杂环或碳环，该环任选独立地被一个或多个R¹⁰³取代基取代；

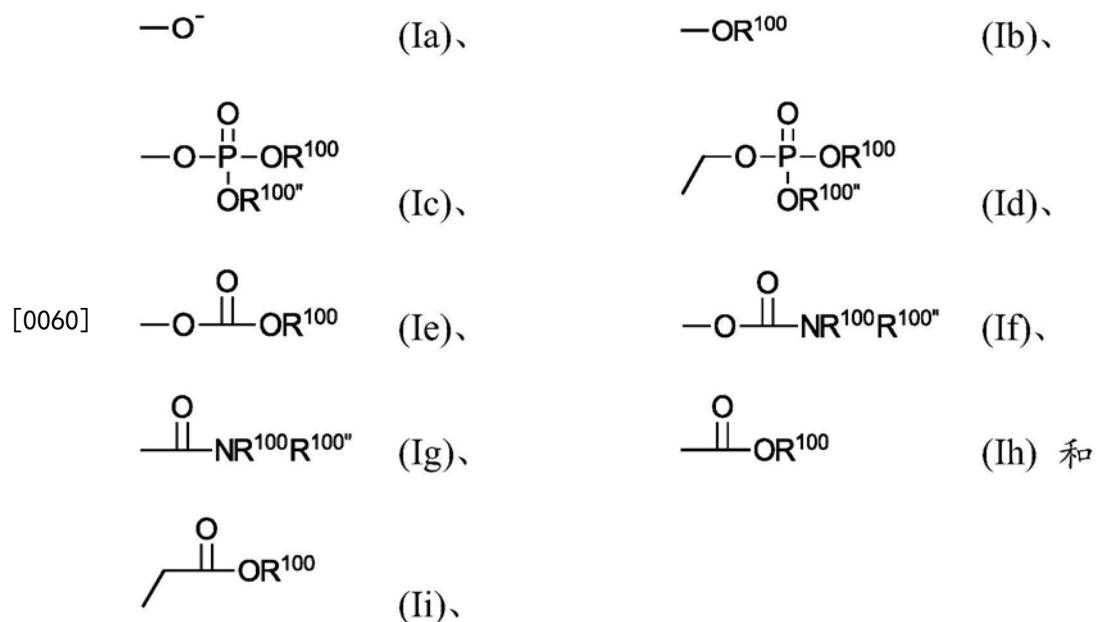
[0055] R₃和R₄独立地选自氢、羟基、羟烷基、氨基、烷基、烯基、环烷基、卤素、烷氧基、烷氧基烷基、-OR¹⁰¹、-NR¹⁰¹R¹⁰²、-NR¹⁰¹C(O)R¹⁰²、-C(O)R¹⁰¹、-C(O)OR¹⁰¹、-C(O)NR¹⁰¹R¹⁰²、-烷基NR¹⁰¹R¹⁰²、-S(O)R¹⁰²、-SR¹⁰¹、-S(O)NR¹⁰¹R¹⁰²、芳基、芳基烷基、杂环烷基、杂环烷基烷基、杂芳基和杂芳基烷基，各自任选独立地被一个或多个独立的R¹⁰³取代基取代；或者R₃和R₄与其连接的原子一起形成稠合的或非稠合的单环、双环或三环杂环或碳环，该环任选独立地被一个或多个R¹⁰³取代基取代；

[0056] R₅和R₆独立地选自氢、羟基、羟烷基、氨基、烷基、烯基、环烷基、卤素、烷氧基、烷氧基烷基、-OR¹⁰¹、-NR¹⁰¹R¹⁰²、-NR¹⁰¹C(O)R¹⁰²、-C(O)R¹⁰¹、-C(O)OR¹⁰¹、-C(O)NR¹⁰¹R¹⁰²、-烷基NR¹⁰¹R¹⁰²、-S(O)R¹⁰²、-SR¹⁰¹、-S(O)NR¹⁰¹R¹⁰²、芳基、芳基烷基、杂环烷基、杂环烷基烷基、杂芳基和杂芳基烷基，各自任选独立地被一个或多个独立的R¹⁰³取代基取代；

[0057] X选自-C(O)NR¹⁰¹R¹⁰²、-烷基O、-烷基NR¹⁰¹R¹⁰²、-NR¹⁰¹C(O)和-NR¹⁰¹烷基，各自任选独立地被一个或多个独立的R¹⁰³取代基取代；

[0058] Y选自-NR¹⁰¹R¹⁰²、-NR¹⁰¹烷基OH、-NR¹⁰¹S(O)R¹⁰²、-NR¹⁰¹S(O)R¹⁰²、-N=CH-NR¹⁰¹R¹⁰²、杂环烷基和杂环烷基烷基，各自任选独立地被一个或多个独立的R¹⁰³取代基取代；

[0059] Z为选自下述的结构式：



[0061] 其中式 (Ia) 指氧化物；

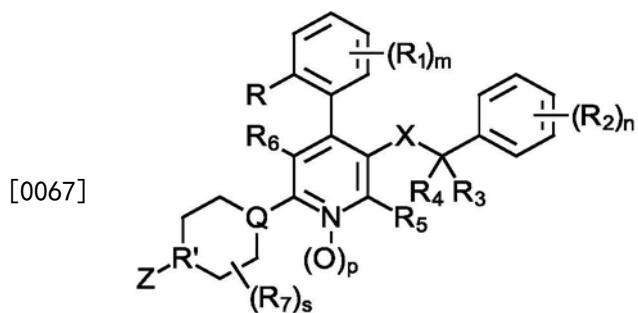
[0062] R^{100} 、 $\text{R}^{100''}$ 、 R^{101} 、 R^{102} 和 R^{103} 各自独立地选自氢、氰基、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{OR}^{104}$ 、氧化物、羟基、氨基、烷基、烯基、环烷基、卤素、烷氧基、烷氧基烷基、芳基、芳基烷基、杂环烷基、杂环烷基烷基、杂芳基、杂芳基烷基、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{104}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{104}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{104}\text{R}^{105}$ 、 $-\text{NR}^{104}\text{R}^{105}$ 、 $-\text{NR}^{104}\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{105}$ 、 $-\text{NR}^{104}\text{C}(\text{O})\text{R}^{105}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{104}$ 、 $-\text{SR}^{104}$ 和 $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{104}\text{R}^{105}$ ，各自任选独立地被一个或多个独立的 R^{103} 取代基取代；或者 R^{101} 、 R^{102} 与其连接的原子一起形成稠合的或非稠合的单环、双环或三环杂环或碳环，该环任选独立地被一个或多个 R^{103} 取代基取代；或者 R^{100} 、 $\text{R}^{100''}$ 与其连接的原子一起形成稠合的或非稠合的单环、双环或三环杂环或碳环，该环任选独立地被一个或多个 R^{103} 取代基取代；

[0063] R^{104} 和 R^{105} 各自独立地选自氢、氰基、 $-\text{NO}_2$ 、羟基、氧化物、羟烷基、氨基、烷基、烯基、环烷基、卤素、烷氧基、烷氧基烷基、芳基、芳基烷基、杂环烷基、杂环烷基烷基、杂芳基和杂芳基烷基；

[0064] m 为 0 至 4； n 为 0 至 5； p 为 0 至 1；条件是如果式 (I) 的化合物存在非吡啶 N -氧化物 ($\text{N}^- \rightarrow \text{O}^+$)，则式 (I) 的化合物的 N -氧化物的总数多于 1。在另一个实施方案中，本发明排除所有的 N -氧化物形式。

[0065] 在某些形式中，如目前公开的化合物为式 (I) 的化合物、或其可药用盐或加合物，其中 R 、 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 和 R_6 各自独立地选自氢、羟基、氨基、烷基、烯基、环烷基、卤素、氰基、 $-\text{OR}^{101}$ 和 CF_3 。

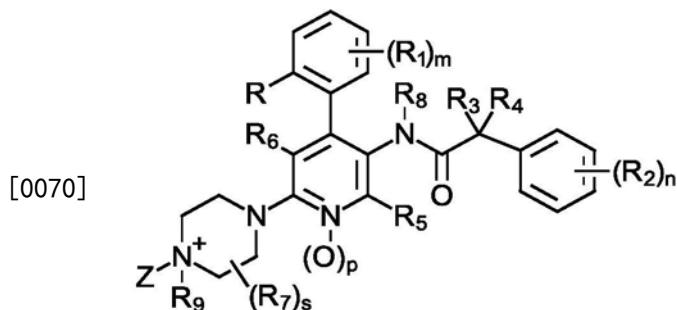
[0066] 在某些其它形式中，如目前公开的化合物为式 (I) 的化合物、或其可药用盐或加合物，其中 X 为 $-\text{NR}^{101}\text{C}(\text{O})$ 。在某些其它形式中，如目前公开的化合物为式 (I) 的化合物、或其可药用盐或加合物，其中 Y 为杂环烷基或杂环烷基烷基。在仍然某些其它形式中，如目前公开的化合物为式 (I) 的化合物、或其可药用盐或加合物，其中式 (I) 的化合物具有式 (II) 的结构：



式 (II)

[0068] 其中Q和R'各自独立地选自C、O、S和N,各自任选独立地被一个或多个独立的R¹⁰³取代基取代;R₇选自氢、烷氧基、烷氧基烷基、-OR¹⁰¹、羟基、羟烷基、氨基、烷基、烯基、环烷基和卤素,各自任选独立地被一个或多个独立的R¹⁰³取代基取代;s为0至4;及所有其它变量为对于式(I)定义的。

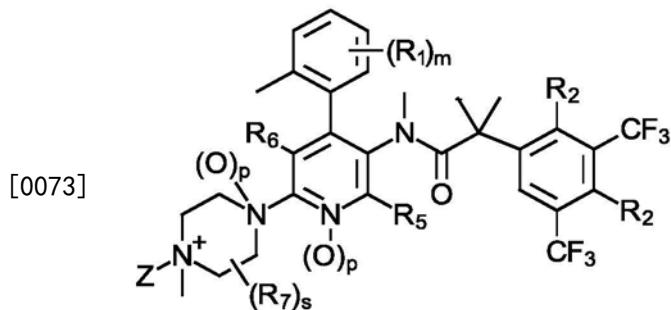
[0069] 在仍然某些其它形式中,如目前公开的化合物为式(I)的化合物、或其可药用盐或加合物,其中式(I)的化合物具有式(III)的结构:



式(III)

[0071] 其中R₈选自氢、烷基、烯基和环烷基,各自任选独立地被一个或多个独立的R¹⁰³取代基取代;R₉为烷基或环烷基,各自任选地被一个或多个独立的R¹⁰³取代基取代;以及所有其它基团为对于式(I)和式(II)定义的。

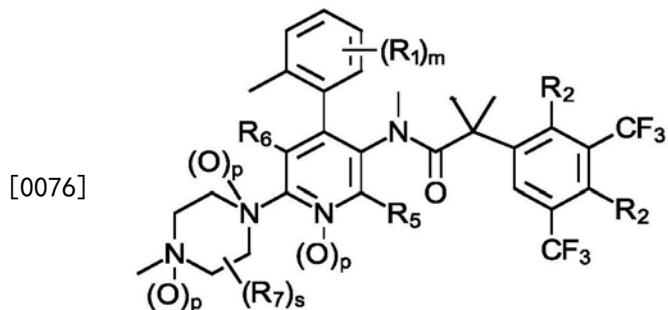
[0072] 在某些其它形式中,如目前公开的化合物为式(I)的化合物、或其可药用盐或加合物,其中式(I)的化合物具有式(IV)的结构:



式 (IV)

[0074] 其中p独立地为0或1;所有其它基团为对于式(I)、式(II)和式(III)定义的。

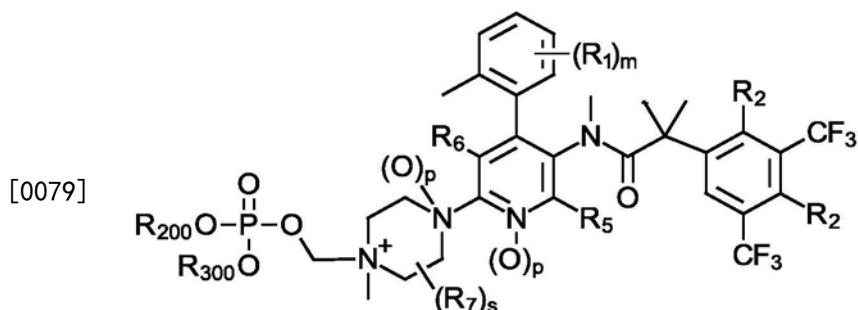
[0075] 在仍然形式中,如目前公开的化合物为式(I)的化合物、或其可药用盐或加合物,其中式(I)的化合物具有式(V)的结构:



式(V)

[0077] 其中p独立地0或1;以及所有其它基团为对于式(I)、式(II)、式(III)和式(IV)定义的。

[0078] 在某些其它形式中,如目前公开的化合物为式(I)的化合物、或其可药用盐或加合物,其中式(I)的化合物具有式(VI)的结构:



式(VI)

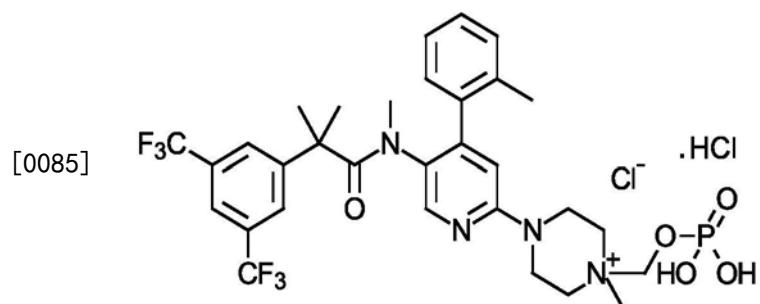
[0080] 其中R₂₀₀和R₃₀₀各自独立地选自氢、烷基和环烷基,各自任选独立地被一个或多个独立的R¹⁰³取代基取代;或者R₂₀₀和R₃₀₀各自独立地为有机或无机阳离子;p独立地为0或1;以及所有其它基团为根据式(I)、式(II)、式(III)、式(IV)和式(V)定义的。

[0081] 在某些形式中,如目前公开的化合物为式(I)的化合物、或其可药用盐或加合物,其中式(I)的化合物为选自下述的化合物:

GA1		4-(5-(2-(3,5-双(三氟甲基)苯基)-N,2-二甲基丙酰胺基)-4-(邻-甲苯基)吡啶-2-基)-1-甲基-1-((膦酰氧基)甲基)哌嗪-1-鎓,
GA2		1-(乙酰氧基甲基)-4-(5-(2-(3,5-双(三氟甲基)苯基)-N,2-二甲基丙酰胺基)-4-(邻-甲苯基)吡啶-2-基)-1-甲基哌嗪-1-鎓,
GA3 [0082]		4-(5-(2-(3,5-双(三氟甲基)苯基)-N,2-二甲基丙酰胺基)-4-(邻-甲苯基)吡啶-2-基)-1-((丁酰氧基)甲基)-1-甲基哌嗪-1-鎓,
GA4		1-(5-(2-(3,5-双(三氟甲基)苯基)-N,2-二甲基丙酰胺基)-4-(邻-甲苯基)吡啶-2-基)-4-甲基哌嗪-1,4-二氧化物,
GA5		1-(5-(2-(3,5-双(三氟甲基)苯基)-N,N-dimethyl丙酰胺基)-1-氧化物基-4-(邻-甲苯基)吡啶-2-基)-4-甲基哌嗪-1-氧化物,

GA6		4-(5-(2-(3,5-双(三氟甲基)苯基)-N,2-二甲基丙酰胺基)-1-氧化物基-4-(邻-甲苯基)吡啶-2-基)-1-甲基哌嗪 1-氧化物,
[0083]	GA7 	5-(2-(3,5-双(三氟甲基)苯基)-N,2-二甲基丙酰胺基)-2-(4-甲基哌嗪-1-基)-4-(邻-甲苯基)吡啶 1-氧化物, 和
	GA8 	4-(5-(2-(3,5-双(三氟甲基)苯基)-N,2-二甲基丙酰胺基)-4-(邻-甲苯基)吡啶-2-基)-1-甲基哌嗪 1-氧化物.

[0084] 一种特别优选的化合物为具有下述化学结构的GA1的氯化物盐酸盐 HCl盐,发现其对于氧代-磷酰基甲基的去偶联 (decoupling) 和活性部分反转 (reversion) 为其母体状态有极大抗性。



[0086] 盐和加合物

[0087] 所公开的组合物和化合物可以衍生自无机酸或有机酸的盐形式使用。根据特定化合物,由于所述盐的一种或多种物理性质,比如在不同温度和湿度下增强的储存稳定性、或期望的水或油的溶解度,化合物的盐可以是有利的。在某些情况下,化合物的盐也可作为化合物的分离、纯化和/或拆分中的助剂。

[0088] 当盐预期给药至患者(与例如用于体外环境相反)时,盐优选地为可药用。术语“可药用盐”指通过将化合物比如所公开的化合物与酸或碱混合而制得的盐,所述酸的阴离子和所述碱的阳离子通常被认为适合人类消耗。可药用盐特别地用作本发明方法的产物,这是因为它们相对于母体化合物更大的水溶解度。对于在药学中应用,所公开化合物的盐是无毒的“可药用盐”。包含在术语“可药用盐”范围内的盐指的是所公开化合物的无毒盐,这类盐通常是通过使所述游离碱与合适的有机或无机酸反应而制备的。

[0089] 当可能时,所公开化合物的合适的可药用酸加成盐包括从无机酸和有机酸衍生的那些,所述无机酸比如盐酸、氢溴酸、氢氟酸、硼酸、氟硼酸、磷酸、偏磷酸、硝酸、碳酸、磺酸

和硫酸,所述有机酸比如乙酸、苯磺酸、苯甲酸、柠檬酸、乙磺酸、富马酸、葡糖酸、羟基乙酸、异硫磺酸(isothionic)、乳酸、乳糖酸、马来酸、苹果酸、甲磺酸、三氟甲磺酸、琥珀酸、甲苯磺酸、酒石酸和三氟乙酸。合适的有机酸通常包括例如脂肪族、环脂族、芳香族、芳脂族、杂环、羧酸和磺酸类型的有机酸。

[0090] 合适的有机酸的具体实例包括但不限于乙酸、三氟乙酸、甲酸、丙酸、琥珀酸、羟基乙酸、葡糖酸、二葡糖酸(digluconate)、乳酸、苹果酸、酒石酸、柠檬酸、抗坏血酸、葡糖醛酸、马来酸、富马酸、丙酮酸、天冬氨酸、谷氨酸、苯甲酸、邻氨基苯甲酸、硬脂酸、水杨酸、对羟基苯甲酸、苯基乙酸、扁桃酸、双羟萘酸(帕姆酸)、甲磺酸、乙磺酸、苯磺酸、泛酸、甲苯磺酸、2-羟基乙磺酸、对氨基苯磺酸(sufanilate)、环己基氨基磺酸、海藻酸(algenic acid)、 β -羟基丁酸、半乳糖二酸、半乳糖醛酸、己二酸、藻酸、丁酸、樟脑酸、樟脑磺酸、环戊烷丙酸、十二烷基硫酸、甘油庚酸、甘油磷酸、庚酸、己酸、烟酸、2-萘磺酸(2-naphthalesulfonate)、草酸、棕榈酸(palmoate)、果胶酯酸、3-苯基丙酸、苦味酸、新戊酸、硫代氰酸、甲苯磺酸和十一酸。

[0091] 此外,当所公开化合物携带酸性结构部分时,其合适的其可药用盐可以包括碱金属盐,即,钠盐或钾盐;碱土金属盐,例如,铜盐、钙盐或镁盐;以及与合适的有机配体形成的盐,例如,季铵盐。在某些形式中,碱盐由形成无毒性盐的碱形成,包括铝盐、精氨酸盐、二苄基乙二胺盐(benzathine)、胆碱盐、二乙胺盐、二乙醇胺盐、甘氨酸盐、赖氨酸盐、葡甲胺盐、乙醇胺盐、氨基丁三醇盐和锌盐。

[0092] 有机盐可以由仲胺、叔胺或季胺盐来制备,比如氨基丁三醇、二乙胺、N,N'-二苄基乙二胺、氯普鲁卡因、胆碱、二乙醇胺、乙二胺、葡甲胺(N-甲基葡糖胺)和普鲁卡因。含碱性氮的基团可以被比如下述试剂季铵化:低级烷基(C₁-C₆)卤化物(例如,甲基、乙基、丙基和丁基氯化物、溴化物和碘化物)、硫酸二烷基酯(例如,硫酸二甲酯、二乙酯、二丁酯和二戊酯)、长链卤化物(例如,癸基、月桂基、肉豆蔻基和硬脂基氯化物、溴化物和碘化物)、芳基烷基卤化物(例如,苄基和苯乙基溴化物)等。在某些形式中,也可以形成酸和碱的半盐,例如,半硫酸盐和半钙盐。所公开化合物可以以未溶剂化的和溶剂化两种形式存在。如本文使用的“溶剂化物”为非水性溶液或分散体,其在溶剂与溶质之间存在非共价或容易分散的组合、或分散方式和分散相。

[0093] 所公开组合物和化合物可以以通过形成路易斯对衍生的加合物、共价连接的加合物(例如N原子和含羰基反应物之间、水合物和乙醇化物之间)、包含与医用化合物未键合或有关的分子种类的宿主-客体加合物的形式使用。

[0094] 根据特定化合物,由于所述盐的一种或多种加合物的物理性质,比如在不同温度和湿度下增强的储存稳定性、或期望的水或油的溶解度,化合物的加合物可以是有利的。在某些情况下,化合物的加合物也可作为化合物的分离、纯化和/或拆分中的助剂。当加合物预期给药至患者(与例如用于体外环境相反)时,加合物优选地为可药用的。术语“可药用的加合物”指通过将化合物比如所公开的化合物与气体、水、溶剂、路易斯碱、含羰基分子、或客体分子(其通常被认为适于人类消耗)混合而制得的加合物。可药用加成种类作为所公开方法的产物特别有用,这是因为其相对于母体化合物具有更大的水溶性。为了在药物中应用,所公开化合物的加合物是无毒的“可药用加合物”。涵盖在术语“可药用加合物”范围内的加合物是指所公开化合物的无毒加合物,其通常通过使本发明的化合物与合适的有机或

无机加成种类反应来制备。

[0095] 当可能时,所公开化合物的合适的可药用加合物包括衍生自路易斯碱比如硼酸、氢氧化铝、有机亚砜、有机砜、有机锍盐、H₃PO₃、硅氧烷及其它路易斯碱的那些。

[0096] 当可能时,所公开化合物的合适的可药用加合物还包括衍生自化合物的氧、氮或硫原子和二氧化碳、低烷基醛或酮、香草醛、氨基酸或核酸之间的共价键的那些。

[0097] 当可能时,所公开化合物的合适的可药用加合物还包括衍生自未结合气体比如分子氧 (dioxygen)、分子氮、二氧化碳、一氧化二氮、乙醚或其它气体的包含物的那些,所述未结合气体包含在化合物的结晶或非晶相内而不是与其结合。

[0098] 当可能时,所公开化合物的合适的可药用加合物还包括衍生自化合物分子与水、可药用低级烷基醇或另一种可药用溶剂(其与所述化合物以分子比结合)结合的那些。

[0099] 在一个实施方案中,所述加合物任选地为包合物。

[0100] 一般合成方案

[0101] 式(I)的化合物(及其它所公开的化合物)、或其可药用盐或加合物,可以通过如在“实施例”部分中描述的实施例示例的方法,与有机化学领域已知的合成方法或本领域普通技术人员熟知的改进和衍生的方法一起制备。本文使用的起始原料为市售可获得的或者可以通过本领域已知的常规方法(比如在标准参考书比如Compendium of Organic Synthesis Methods, Vol. I-VI (由 Wiley-Interscience出版) 中公开的那些方法)制备。优选的方法包括,但不限于下述那些方法。在任何下述合成顺序期间,可能需要和/或期望保护任何感兴趣分子上的敏感性或反应性基团。这可以利用常规保护基团获得,比如在下述中描述的保护基团:T.W.Greene, Protective Groups in Organic Chemistry, John Wiley&Sons, 1981; T.W.Greene and P.G.M.Wuts, Protective Groups in Organic Chemistry, John Wiley&Sons, 1991, T.W. Greene以及P.G.M.Wuts, Protective Groups in Organic Chemistry, John Wiley&Sons, 1999, 及P.G.M.Wuts和T.W.Greene, Protective Groups in Organic Chemistry, John Wiley&Sons, 2006。产物的分离和纯化通过普通技术的化学家已知的标准方法完成。

[0102] 本发明进一步提供用于制备4-苯基-吡啶衍生物的合适的前药。在一个实施方案中,本发明提供一种功能化叔胺的单步骤、无酸合成方法,其通过与氯甲基二烷基磷酸酯反应,产生作为磷酸酶底物的(膦酰氧基)甲基前药。相反,现有技术需要用于可比较反应的多个合成步骤,包括在初期反应期间需要使用质子清除剂且在另一个步骤中需要强酸使磷酸基脱保护。在另一个实施方案中,本发明提供用于制备具有合适的纯度和经济的氯甲基二烷基磷酸酯的方法,因为来自市售来源的磷酸酯组合物的质量太低而不能提供给根据本发明反应可接受的产率。在另一个实施方案中,本发明提供一种通过联合两当量的盐酸稳定根据本发明的(膦酰氧基)甲基前药的方法,因为鉴于现有技术对于前药中的季铵盐优选地使用(膦酰氧基)甲基二碱盐取代基,本发明发现这种盐在储存期间不稳定且改变基于此的药物。

[0103] 术语的定义

[0104] 术语“烷基”指直链或支链的饱和烃基取代基(即,通过从烃除去氢而获得的取代基),其包含一至二十个碳原子;在一个实施方案中,包含一至十二个碳原子;在另一个实施方案中,包含一至十个碳原子;在另一个实施方案中,包含一至六个碳原子;和在另一个实

施方案中,包含一至四个碳原子。这样的取代基的实例包括甲基、乙基、丙基(包括正丙基和异丙基)、丁基(包括正丁基、异丁基、仲丁基和叔丁基)、戊基、异戊基、己基等。

[0105] 术语“烯基”指包含一个或多个双键和2至20个碳原子的直链或支链烃基取代基;在另一个实施方案中,包含2至12个碳原子;在另一个实施方案中,包含2至6个碳原子;和在另一个实施方案中,包含2至4个碳原子。烯基的实例包括乙烯基(ethenyl)(也称为vinyl)、烯丙基、丙烯基(包括1-丙烯基和2-丙烯基)和丁烯基(包括1-丁烯基、2-丁烯基和3-丁烯基)。术语“烯基”涵盖具有“顺式”和“反式”方向的取代基,或者,“E”和“Z”方向。

[0106] 术语“苄基”指被苯基取代的甲基基团。

[0107] 术语“碳环”指包含3至14个碳环原子(“环原子”为键合在一起形成环的原子)饱和的环状环、部分饱和的环状环、或芳香环。碳环通常包含3至10个碳环原子。实例包括环丙基、环丁基、环戊基、环戊烯基、环戊二烯基、环己基、环己烯基、环己二烯基、和苯基。“碳环环系”可选地可以是稠合在一起的2个或3个环,比如萘基、四氢萘基(也称为“tetralinyl”)、茚基、异茚基、茚满基、双环癸基(bicyclodecanyl)、蒽基、菲基、苯并萘次甲基(也称为“phenalenyl”)、芴基和十氢萘基。

[0108] 术语“杂环环”指包含3至14个环原子(“环原子”为键合在一起形成环的原子),其中至少一个环原子为杂原子,即氧、氮、或硫,其余环原子独立地选自碳、氧、氮和硫。

[0109] 术语“环烷基”指具有3至14个碳原子的饱和的碳环取代基。在一个实施方案中,环烷基取代基具有3至10个碳原子。环烷基的实例包括环丙基、环丁基、环戊基和环己基。

[0110] 术语“环烷基”还包括稠合至C₆-C₁₀芳香环或5-10元杂芳香环的取代基,其中具有作为取代基的、这样的稠合环烷基的基团键合环烷基的碳原子。当这样的稠合环烷基被一个或多个取代基取代时,除非另有说明,一个或多个取代基各自键合环烷基的碳原子。稠合的C₆-C₁₀芳香环或5-10元杂芳香环可以任选地被卤素、C₁-C₆烷基、C₃-C₁₀环烷基或=0取代。

[0111] 术语“环烯基”指具有3至14个碳原子、通常3至10个碳原子的部分不饱和的碳环取代基。环烯基的实例包括环丁烯基、环戊烯基和环己烯基。

[0112] 环烷基或环烯基可以是单环,其通常包含3至6个环原子。实例包括环丙基、环丁基、环戊基、环戊烯基、环戊二烯基、环己基、环己烯基、环己二烯基、和苯基。可选地,2个或3个环可以稠合在一起,比如双环癸基和十氢萘基。

[0113] 术语“芳基”指的是含有一个环或者两个或三个稠环的芳族取代基。芳基取代基可以具有六至十八个碳原子。作为一个实例,芳基取代基可以具有六至十四个碳原子。术语“芳基”可以指取代基比如苯基、萘基和蒽基。术语“芳基”还包括取代基比如苯基、萘基和蒽基,其与C₄₋₁₀碳环(比如C₅或C₆碳环环)稠合,或者与4-10-元杂环环稠合,其中具有作为取代基的、这样的稠合芳基的基团键合所述芳基的芳族碳上。当这样的稠合芳基被一个或多个取代基取代时,除非另有说明,所述一个或更多个取代基各自键合所述稠合芳基的芳族碳上。所述稠合的C₄₋₁₀碳环或4-10-元杂环环可以任选地被卤素、C₁₋₆烷基、C₃₋₁₀环烷基或=0取代。因此,芳基的实例包括苯基、萘基、四氢萘基(也称作“tetralinyl”)、茚基、异茚基、茚满基、蒽基、菲基、苯并萘次甲基(也被称为“phenalenyl”)和芴基。

[0114] 在某些情况下,烃基取代基(例如,烷基、烯基、环烷基、环烯基、芳基等)中的碳原子数由前缀“C_x-C_y”指示,其中x为取代基中的最小碳原子数且y为最大碳原子数。因此,例如,“C₁-C₆烷基”指包含1至6个碳原子的烷基取代基。进一步示例,C₃-C₆-环烷基指3至6个碳

环原子的饱和环烷基。

[0115] 在某些情况下,包含一个或多个杂原子的环状取代基(例如,杂芳基或杂环烷基)中的碳原子数由前缀“X-Y-元”指示,其中x为形成取代基的环状部分的最小碳原子数且y为最大原子数。因此,例如5-8元杂环烷基指包含5至8个原子的杂环烷基,其在杂环烷基的环状部分中包括一个或多个杂原子。

[0116] 术语“氢”指氢取代基,可以描述为-H。

[0117] 术语“羟基”指-OH。当与另一个术语组合使用时,前缀“羟基”指示与所述前缀相连接的取代基被一个或多个羟基取代基所取代。带有与一个或多个羟基取代基连接的碳的化合物包括,例如,醇类、烯醇类和酚。

[0118] 术语“羟烷基”指被至少一个羟基取代基取代的烷基。羟烷基的实例包括羟甲基、羟乙基、羟丙基和羟丁基。

[0119] 术语“硝基”指-N0₂。

[0120] 术语“氰基”(也称为“腈”) -CN。

[0121] 术语“羰基”指-C(0)-。

[0122] 术语“氨基”指-NH₂。

[0123] 术语“烷基氨基”指其中至少一个烷基链键合代替氢原子的氨基氮的氨基。烷基氨基取代基的实例包括单烷基氨基,比如甲基氨基(示例为式 NH(CH₃)),和二烷基氨基比如二甲基氨基。

[0124] 术语“氨基羰基”指-C(0)-NH₂。

[0125] 术语“卤素”指的是氟(其可以表示为-F)、氯(其可以表示为-Cl)、溴(其可以表示为-Br)或碘(其可以表示为-I)。在一个实施方案中,卤素为氯。在另一个实施方案中,卤素为氟。

[0126] 前缀“卤素”指前缀连接的取代基被一个或多个独立选择的卤素取代基取代。例如,卤代烷基指被至少一个卤素取代基取代的烷基。术语“氧代”指=O。

[0127] 术语“氧基”指醚取代基,可以描述为-O-。

[0128] 术语“烷氧基”指连接氧的烷基,其也可以表示为-O-R,其中R代表烷基。烷氧基的实例包括甲氧基、乙氧基、丙氧基和丁氧基。

[0129] 术语“烷硫基”指S-烷基。例如,“甲硫基”为-S-CH₃。烷硫基的其它实例包括乙硫基、丙硫基、丁硫基和己硫基。

[0130] 术语“烷基羰基”指-C(0)-烷基。烷基羰基的实例包括甲基羰基、丙基羰基、丁基羰基、戊基羰基和己基羰基。

[0131] 术语“氨基烷基羰基”指-C(0)-烷基-NH₂。

[0132] 术语“烷氧基羰基”指-C(0)-O-烷基。烷氧基羰基的实例包括甲氧基羰基、乙氧基羰基、丙氧基羰基、丁氧基羰基、戊氧基羰基和己氧基羰基。在另一个实施方案中,当羰基的碳原子连接至第二烷基的碳原子时,得到的官能团为酯。

[0133] 术语“硫基”和“硫代(thia)”指二价硫原子,这样的取代基可以描述为-S-。例如,硫醚表示为“烷基-硫-烷基”或另外的烷基-S-烷基。

[0134] 术语“硫醇”指硫基取代基,可以描述为-SH。

[0135] 术语“硫酮”指=S。

[0136] 术语“磺酰基”指-S(0)2-。因此,例如,“烷基-磺酰基-烷基”指烷基-S(0)2-烷基。烷基磺酰基的实例包括甲基磺酰基、乙基磺酰基和丙基磺酰基。

[0137] 术语“氨基磺酰基”指-S(0)2-NH₂。

[0138] 术语“亚硫酰基”或“亚砜基(sulfoxido)”指-S(0)-。因此,例如,“烷基亚硫酰基烷基”或“烷基亚砜基烷基”指烷基-S(0)-烷基。示例性的烷基亚磺酰基包括甲基亚硫酰基、乙基亚硫酰基、丁基亚硫酰基和己基亚硫酰基。

[0139] 术语“杂环烷基”指包含总共3至14个环原子的饱和的或部分饱和的环结构。至少一个环原子为杂原子(即氧、氮、或硫),其余环原子独立地选自碳、氧、氮和硫。杂环烷基可选地可以包括2个或3个稠合在一起的环,其中至少一个这样的环包含作为环原子的杂原子(例如,氮、氧或硫)。在具有杂环烷基取代基的基团中,所述杂环烷基取代基的、与所述基团键合的环原子可以是至少一个杂原子,或者其可以是环碳原子,其中所述环碳原子可以与所述至少一个杂原子处在同一个环中或其中所述环碳原子可以与所述至少一个杂原子处在不同的环中。类似地,如果反过来,所述杂环烷基取代基被基团或取代基取代,则所述基团或取代基可以键合至少一个杂原子,或者其可以键合环碳原子上,其中所述环碳原子可以与所述至少一个杂原子处于同一个环中或其中所述环碳原子可以与所述至少一个杂原子处于不同的环中。

[0140] 杂环烷基的实例包括,但不限于氮杂环丁烷、1,3-diazatidine、吡咯烷、2-吡咯啉、3-吡咯啉、2-咪唑啉、咪唑烷、2-吡唑啉、吡唑烷、哌啶、1,2-氮杂环己烷、1,3-二氮杂环己烷、1,4-二氮杂环己烷、八氢吖辛因、氧杂环丁烷、四氢呋喃、四氢吡喃、1,2-二氧杂环己烷、1,3-二氧杂环己烷、1,4-二氧杂环己烷、1,3-二氧戊环、硫代环丁烷、硫代环戊烷、1,3-二硫戊环、硫代环己烷、1,4-二噻烷、1,3-oxathialane、吗啉、1,4-thiaxane、1,3,5-三噻烷和硫代吗啉。

[0141] 术语“杂环烷基”还包括与C₆-C₁₀芳香环或与5-至10-元杂芳香环稠合的取代基,其中具有作为取代基的这样的稠合杂环烷基的基团键合到所述杂环烷基的杂原子或键合所述杂环烷基的碳原子。当这样的稠合杂环烷基被一个或多个取代基取代时,除非另有说明,所述一个或多个取代基各自键合所述杂环烷基的杂原子或键合所述杂环烷基的碳原子。稠合的C₆-C₁₀芳香环或5-10元杂芳香环可以任选地被卤素、C₁-C₆烷基、C₃-C₁₀环烷基或=O取代。

[0142] 术语“杂芳基”指包含5至14个环原子的芳环结构,其中所述环原子中的至少一个是杂原子(即,氧、氮或硫),其余环原子独立地选自碳、氧、氮和硫。杂芳基可以是单环或者2或3个稠环。杂芳基取代基的实例包括6-元环取代基,比如吡啶基、吡嗪基(pyrazyl)、嘧啶基和哒嗪基;5-元环取代基,比如三唑基、咪唑基、呋喃基、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-、或1,3,4-噁二唑基和异噻唑基;6/5-元稠环取代基,比如苯并噻吩基、异苯并噻吩基、苯并异噁唑基、苯并噁唑基、嘌呤基和anthranilyl;以及6/6-元稠环取代基,比如喹啉基、异喹啉基、噌啉基、喹唑啉基和1,4-苯并噁嗪基。术语“杂芳基”也包括吡啶基N-氧化物和包含吡啶N-氧化物环的基团。

[0143] 单环杂芳基和杂环烷基的实例包括,但不限于呋喃基、二氢呋喃基、四氢呋喃基、苯硫基(也称为“噻吩基”)、二氢噻吩基、四氢噻吩基、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、

二硫醇基、氧杂硫醇基、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(包括噁二唑基、1,2,4-噁二唑基(也称为“azoximyl”)、1,2,5-噁二唑基(也称为“呋咱基”)、或1,3,4-噁二唑基)、噁三唑基(包括1,2,3,4-噁三唑基或1,2,3,5-噁三唑基)、二噁唑基(dioxazolyl)(包括1,2,3-二噁唑基、1,2,4-二噁唑基、1,3,2-二噁唑基、或1,3,4-二噁唑基)、噁噻唑基(oxathiazolyl)、oxathioly1、氧硫杂环戊烯基、吡喃基(包括1,2-吡喃基或1,4-吡喃基)、二氢吡喃基、吡啶基(也称为“吖嗪斤基”)、哌啶基、二嗪基(包括哒嗪基(也称为“1,2-二嗪基”)、嘧啶基(也称为“1,3-二嗪基”或“嘧啶基”)、或吡嗪基(也称为“1,4-二嗪基”))、哌嗪基、三嗪基(包括s-三嗪基(也称为“1,3,5-三嗪基”)、as-三嗪基(也称为“1,2,4-三嗪基”)、和v-三嗪基(也称为“1,2,3-三嗪基”))、噁嗪基(包括1,2,3--噁嗪基、1,3,2-噁嗪基、1,3,6-噁嗪基(也称为“pentoxazolyl”)、1,2,6-噁嗪基、或1,4-噁嗪基)、异噁嗪基(包括邻-异噁嗪基或对-异噁嗪基)、噁唑烷基、异噁唑烷基、噁噻嗪基(包括1,2,5-噁噻嗪基或1,2,6-噁噻嗪基)、噁二嗪基(包括1,4,2--噁二嗪基或1,3,5,2-噁二嗪基)、吗啉基、氮杂卓基、氧杂卓基、硫杂卓基(thiepinyl)、和二氮杂卓基(diazepinyl)。

[0144] 2-稠合环杂芳基的实例包括吲哚基、4-氮茚、吡喃并吡咯基、4H-喹啉基、嘌呤基、萘啶基、吡啶并吡啶基(包括吡啶并[3,4-b]-吡啶基、吡啶并[3,2-b]-吡啶基、或吡啶并[4,3-b]-吡啶基)、和蝶啶基、吲哚基、异吲哚基、假吲哚基、异吲唑基、氮萘基、酞嗪基、喹喔啉基、喹唑啉基、苯并二嗪基、苯并吡喃基、苯并噻喃基、苯并噁唑基、indoxazinyl、anthranily1、苯并间二氧杂环戊烯基(benzodioxolyl)、苯并二噁烷基、苯并噁二唑基、苯并呋喃基、异苯并呋喃基、苯并噻吩基、异苯并噻吩基、苯并噻唑基、苯并噁二唑基、苯并咪唑基、苯并三唑基、苯并噁嗪基、苯并异噁嗪基、和四氢异喹啉基。

[0145] 3-稠合环杂芳基或杂环烷基的实例包括5,6-二氢-4H-咪唑并[4,5,1-ij]喹啉、4,5-二氢咪唑并[4,5,1-hi]吲哚、4,5,6,7-四氢咪唑并[4,5,1-jk][1]苯并氮杂卓和二苯并呋喃基。术语“杂芳基”还包括取代基比如吡啶基和喹啉基,其与C4-10碳环环(比如C5或C6碳环环)稠合,或者与4-10-元杂环环稠合,其中具有作为取代基的、这样的稠合杂芳基的基团键合所述杂芳基的芳香碳或所述杂芳基的杂原子。当这样的稠合杂芳基被一个或多个取代基取代时,除非另有说明,所述一个或多个取代基各自键合所述杂芳基的芳香碳或键合所述杂芳基的杂原子。稠合的C4-C10碳环环的或4-10元杂环环可以任选地被卤素、C1-C6烷基、C3-C10环烷基或=0取代。

[0146] 术语“亚乙基”指基团-CH₂-CH₂-。术语“乙烯”指基团-CH=CH-。术语“丙烯”指基团-CH₂-CH₂-CH₂-。术语“丁烯”指基团-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-。术语“亚甲基氧基”指基团-CH₂-O-。术语“亚甲基硫氧基”指基团-CH₂-S-。术语“亚甲基氨基”指基团-CH₂-N(H)-。术语“乙烯氧基”指基团-CH₂-CH₂-O-。术语“乙烯硫氧基”指基团-CH₂-CH₂-S-。术语“乙烯氨基”指-CH₂-CH₂-N(H)-。

[0147] 如果取代基包括键合一个或多个氢原子的至少一个碳、硫、氧或氮原子,则该取代基为“可取代的”。因此,例如,氢、卤素和氰基没有落入该定义内。如果取代基被描述为“取代的”,那么在所述取代基的碳、氧、硫或氮上的氢取代基的位置处是非氢取代基。因此,例如,取代的烷基取代基是这样的烷基取代基,其中在所述烷基取代基上的氢取代基的位置处是至少一个非氢取代基。

[0148] 如果取代基被描述为“任选取代的”，则该取代基可以是(1)未取代的，或(2)取代的。当取代基由多个部分组成时，除非另有说明，其意味着对于最终部分起连接分子其余部分的连接点作用。例如，在取代基A-B-C中，部分C连接至分子的其余部分。如果取代基描述为“独立地选自”一组，则每个取代基彼此独立地选择。因此，每个取代基可以与其它取代基相同或不同。药物组合物

[0149] 进一步提供了用于预防和/或治疗对象的药物组合物，包括治疗有效量的式(I)的化合物或其可药用盐或加合物，以及一种或多种可药用赋形剂。

[0150] “可药用”赋形剂为不是生物学或以其它方法不期望的，即该物质可以给药至对象而不会引起任何不期望的作用或以有害方式与包含其的药物组合物的任何其它组分相互作用。可以选择载体以使活性成分的任何降解最小化和使在对象中的任何不良副作用最小化，如对本领域技术人员熟知的。载体可以是固体、液体、或两者。所公开的化合物可以通过任何合适途径给药，优选以适于此种途径的药物组合物的形式以及以对预期治疗或预防有效的剂量给药。活性化合物和组合物可以以例如口服、直肠、肠胃外、眼部、吸入或局部给药。特别地，给药可以为表皮(epicutaneous)、吸入、灌肠、结膜、滴眼剂、滴耳剂、肺泡、鼻腔、鼻内、阴道、阴道内、经阴道、眼部、眼内、经眼、肠内、口服、口内、经口、肠内、直肠、直肠内、经肠、注射、输注、静脉内、动脉内、肌内、脑内、心室内、脑室内、心内、皮下、骨内、皮内、鞘内、腹膜内、膀胱内、海绵体内、脊髓内、眼内、颅内、透皮、经粘膜、经鼻、吸入、脑池内、硬脑膜(epidural)、硬膜外(peridural)、玻璃体内、等。

[0151] 合适的载体及其制备描述在Remington: The Science and Practice of Pharmacy (19th ed.) ed. A.R. Gennaro, Mack Publishing Company, Easton, PA, 1995中。固体剂型的口服给药，例如，以离散单元的形式提供，比如硬或软胶囊剂、丸剂、扁囊剂、锭剂或片剂，各自包含预定量的至少一种所公开化合物或组合物。在某些形式中，口服可以呈粉末或颗粒形式。在某些形式中，口服剂型是舌下剂型，比如例如锭剂。在这种固体剂型中，通常将式I化合物与一种或多种辅料组合。这样的胶囊剂或片剂可以包含控释制剂。在胶囊剂、片剂和丸剂的情况下，所述剂型也可以包括缓冲剂或者可以采用肠溶衣制备。

[0152] 在某些形式中，口服给药可以呈液体剂型的形式。用于口服给药的液体剂型包括，例如，包含常用于本领域的惰性稀释剂(例如，水)的可药用乳液、溶液、悬浮液、糖浆和酏剂。这样的组合物也可以包括辅料，比如湿润剂、乳化剂、悬浮剂、调味剂(例如甜味剂)和/或芳香剂。

[0153] 在某些形式中，所公开的组合物可以包括肠胃外剂型。“肠胃外给药”包括，例如，皮下注射、静脉内注射、腹膜内注射、肌内注射、胸骨内注射和灌注。可以根据已知的技术手段、使用合适的分散剂、湿润剂和/或混悬剂制备可注射制剂(例如，无菌的可注射水性或油脂性悬浮液)。通常，合适量的可药用载体用于制剂中以使该制剂等渗。可药用载体的实例包括，但不限于盐水、林格氏溶液和葡萄糖溶液。其它可接受的赋形剂包括，但不限于增稠剂、稀释剂、缓冲剂、防腐剂、表面活性剂等。

[0154] 也可以使用制药领域中已知的其它载体材料和给药方式。可以通过熟知的药学技术(比如，有效的配制和给药程序)制备所公开的药物组合物。上述关于有效地配制和给药程序的考虑因素是本领域中公知的并且描述于标准的教科书。例如，如下文献中讨论了药物的配制:Hoover, John E., Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing

Co., Easton, Pennsylvania, 1975; Liberman, et al. 编著, Pharmaceutical Dosage Forms, Marcel Decker, New York, N.Y., 1980; and Kibbe, et al. 编著, Handbook of Pharmaceutical Excipients (3rd Ed.), American Pharmaceutical Association, Washington, 1999.

[0155] 所公开的化合物可以单独地或与其它治疗剂组合用于治疗各种病症或疾病状态。“组合”给药两种或更多种化合物指在时间上足够接近地给药所述两种化合物,使一种化合物的存在改变另一种化合物的生物效应。可以同时、并行或顺序地给药所述两种或多种化合物。

[0156] 公开了药物组合物,其包括有效量的本发明的化合物或其可药用盐、溶剂化物、包合物或前药;及可药用载体或赋形剂。这些组合物可以进一步包括另外的试剂。这些组合物用于调节神经激肽(NK1)受体的活性,因此改善NK₁受体相关疾病比如恶心和呕吐、膀胱功能障碍、抑郁症或焦虑的预防和治疗。

[0157] 在某些形式中,公开了用于预防和/或治疗对象的药物组合物,其包括治疗有效量的根据式(I)的化合物及一种或多种可药用赋形剂。在某些其它形式中,公开了药物组合物,其进一步包括一种或多种治疗剂或其可药用盐。在某些形式中,所述治疗剂为5-HT₃拮抗剂、NK1拮抗剂或地塞米松。在某些其它形式中,所述5-HT₃拮抗剂为昂丹司琼、帕洛诺司琼、格拉司琼或托烷司琼、或其可药用盐。

[0158] 方法

[0159] 本发明的所有方法都可以使用单独的本发明化合物或与其他试剂的组合来实施。

[0160] 治疗

[0161] 上述化合物和组合物用于抑制、减少、预防和/或治疗病理生理学受神经激肽(NK1)受体调节的疾病。因此,在某些形式中,公开了预防和/或治疗病理生理学受NK₁受体调节的疾病的方法,包括向对象给药治疗有效量的如上公开的式(I)的化合物、或其可药用盐或加合物。

[0162] 合适的对象可以包括哺乳动物对象。哺乳动物包括,但不限于犬、猫、牛、山羊、马、绵羊、猪、啮齿类动物、兔类动物、灵长类动物等,而且包括在子宫中的哺乳动物。在某些形式中,人类是对象。人类对象可以是任一性别的和处于任何发育期。

[0163] 在某些其他形式中,公开了预防和/或治疗病理生理学受NK₁受体调节的疾病的方法,其中所述疾病为恶心和呕吐、膀胱功能障碍、抑郁或焦虑。

[0164] 在某些其它形式中,公开了预防和/或治疗病理生理学受NK₁受体调节的疾病的方法,其中所述恶心和呕吐为化疗诱发的恶心和呕吐(CINV)、放疗诱发的恶心和呕吐(RINV)、或术后恶心和呕吐(PONV)。

[0165] 在某些其他形式中,公开了预防和/或治疗病理生理学受NK₁受体调节的疾病的方法,其中所述恶心和呕吐是由中度或高度呕吐原性(emetogenic)化疗诱发的。在某些其他形式中,公开了预防和/或治疗病理生理学受NK₁受体调节的疾病的方法,其中所述恶心和呕吐是CINV的急性期和/或延迟期。

[0166] 急性呕吐指呕吐-诱发事件之后第一个二十四小时期间。延迟性呕吐指呕吐-诱发事件之后第二个、第三个、第四个和第五个二十四小时期间。当治疗被认为在延迟期间有效时,应当理解其指在整个延迟期间治疗功效是统计学显著的,而不论在延迟期的任何

特定二十四小时期间治疗是否有效。还应当理解所述方法可以基于在延迟期的任一个二十四小时期间其功效来定义。因此,除非另有说明,如本文描述的任何治疗延迟期间的恶心和/或呕吐的方法也可以实施用于治疗在呕吐诱发时间之后第二个、第三个、第四个或第五个二十四小时期间或其组合的恶心和/或呕吐。

[0167] 在某些其他形式中,公开了预防和/或治疗病理生理学受NK₁受体调节的疾病的方法,其中CINV的所述急性和/或延迟期是由中度或高度呕吐原性化疗诱发的。“高度呕吐原性化疗”指具有高度呕吐原性潜在性的化疗,包括基于卡莫司汀、顺铂、环磷酰胺 $\geq 1500\text{mg}/\text{m}^2$ 、达卡巴嗪、更生霉素、氮芥和链脲佐菌素的化疗。“中度呕吐原性化疗”指具有中度呕吐原性潜在性的化疗,包括基于卡铂、环磷酰胺 $< 1500\text{mg}/\text{m}^2$ 、阿糖胞苷 $> 1\text{mg}/\text{m}^2$ 、柔红霉素、多柔比星、表柔比星、伊达比星、异环磷酰胺、依立替康和奥沙利铂的化疗。

[0168] 在一个优选的实施方案中,本发明的方法有效地治疗由中度和高度呕吐原性化疗引起的急性和延迟性呕吐,其在化疗之前给药单剂量的奈妥吡坦衍生物,任选地与其它活性成分组合。

[0169] 一种用于治疗呕吐、特别是化疗诱发的呕吐的特别优选的方案包括本发明的奈妥吡坦衍生物、5-HT₃拮抗剂比如帕洛诺司琼或其可药用盐、及皮质类固醇比如地塞米松。一种用于治疗急性和延迟性CINV的合适的固定方案包括在第一天(优选地化疗之前)单一给药奈妥吡坦衍生物,在第一天(优选地化疗之前)单一给药5-HT₃拮抗剂。皮质类固醇任选地在第一天加入到所述组合,以及刚给药高度呕吐原性化疗时,在第2、3和4天也相同。基于游离碱的重量计,帕洛诺司琼HC1的优选的静脉内剂量为0.25mg。优选的地塞米松剂量为12mg。对于高度呕吐原性化疗,在第1天口服,接着在第2、3、和4天口服8mg。

[0170] 在某些其他形式中,公开了预防和/或治疗病理生理学受NK₁受体调节的疾病的方法,其中所述膀胱功能障碍选自尿急、尿频、频尿、夜尿、低延期时间、亚最佳体积阈和神经原性膀胱、或其组合。

[0171] 在某些其他形式中,公开了预防和/或治疗病理生理学受NK₁受体调节的疾病的方法,其中所述化合物或其可药用盐或加合物是通过一种或多种选自下述的途径给药:直肠、口颊、舌下、静脉内、皮下、皮内、透皮、腹膜内、口服、滴眼剂、肠胃外和局部给药。

[0172] 在某些其他形式中,公开了预防和/或治疗病理生理学受NK₁受体调节的疾病的方法,其中所述给药是通过静脉内给药液体形式的所述化合物或其可药用盐或加合物完成的。

[0173] 在某些其他形式中,公开了预防和/或治疗病理生理学受NK₁受体调节的疾病的方法,特别地通过奈妥吡坦的衍生物,其中所述给药是通过口服给药所述化合物或其可药用盐或加合物完成的。在某些其他形式中,公开了预防和/或治疗病理生理学受NK₁受体调节的疾病的方法,其中基于分子的奈妥吡坦组分的重量计,所述奈妥吡坦衍生物的口服给药剂量为约50mg至约500mg、约100mg至约400mg、约150mg至约350mg、或约300mg。

[0174] 在某些其他形式中,公开了预防和/或治疗病理生理学受NK₁受体调节的疾病的方法,特别地通过奈妥吡坦衍生物,其中基于分子的奈妥吡坦组分的重量计,所述化合物或其可药用盐或加合物的静脉内给药剂量为约10 mg至约200mg、约50mg至约150mg、约75mg至约125mg、或约100mg。

[0175] 在某些其他形式中,公开了预防和/或治疗病理生理学受NK₁受体调节的疾病的方

法,特别地通过奈妥吡坦衍生物,其中基于分子的奈妥吡坦组分的重量计,所述化合物或其可药用盐或加合物配制为具有浓度约1至约20 mg/mL、约5至约15mg/mL、约7至约2mg/mL、或约10mg/mL。

[0176] 在某些其他形式中,公开了预防和/或治疗病理生理学受NK₁受体调节的疾病的方法,其中所述化合物或其可药用盐或加合物的给药为每日单次剂量,多日疗程中的单次剂量(例如,用于延迟性呕吐的五天治疗方案)、或每日多剂量。在某些其他形式中,公开了预防和/或治疗病理生理学受NK₁受体调节的疾病的方法,其中所述多剂量为每日2至4剂量。

[0177] 在某些其他形式中,公开了预防和/或治疗病理生理学受NK₁受体调节的疾病的方法,进一步包括给药一种或多种治疗剂或其可药用盐。在某些其他形式中,所述治疗剂为5-HT₃拮抗剂、NK1拮抗剂或地塞米松。在某些其他形式中,所述5-HT₃拮抗剂为昂丹司琼、帕洛诺司琼、格拉司琼或托烷司琼、或其可药用盐。在仍然某些其他形式中,所述5-HT₃拮抗剂为帕洛诺司琼或其可药用盐。在某些其他形式中,帕洛诺司琼或其可药用盐的口服剂量为约0.1mg至约2.0mg、约0.25mg至约1.0mg、约0.5mg至约0.75mg、或约0.5mg。在某些其他形式中,帕洛诺司琼或其可药用盐的静脉内剂量为约0.05mg至约2.0mg、约0.075mg至约1.5mg、约0.1mg至约1.0mg、约0.25 mg至约0.75mg、或约0.25mg。在某些其他形式中,所述帕洛诺司琼或其可药用盐配制为具有浓度约0.25mg/5mL。

[0178] 在某些其他形式中,公开了预防和/或治疗病理生理学受NK₁受体调节的疾病的方法,进一步包括给药一种或多种治疗剂或其可药用盐,其中所述治疗剂为NK₁拮抗剂,其为2-(3,5-双(三氟甲基)苯基)-N,2-二甲基-N-(6-(4-甲基哌嗪-1-基)-4-(邻-甲苯基)吡啶-3-基)丙酰胺(奈妥吡坦)。在一个实施方案中,奈妥吡坦与GA8组合给药,GA8与奈妥吡坦的比例为大于1:200或1:100。

[0179] 在某些其他形式中,公开了预防和/或治疗病理生理学受NK₁受体调节的疾病的方法,其中所述对象为人类。在某些其他形式中,公开了预防和/或治疗病理生理学受NK₁受体调节的疾病的方法,其中所述对象已经确定为需要治疗疾病或给药。

[0180] 治疗这样的疾病的本领域普通技术人员,在没有过度实验以及依赖于个人知识和本申请内容,将能够确定对于给定疾病的式I的化合物的治疗有效量。在某些其它形式中,公开了预防和/或治疗对象的方法,进一步包括一种或多种治疗剂。

[0181] 更多术语的定义

[0182] 1.一个、一种(A,an,the)

[0183] 除非上下文另有明确地规定,否则如在说明书和附加权利要求书中使用的,单数形式一个、一种(a,an,the)包括复数指示物。因此,例如提及“药物载体”不仅包括单一载体,而且包括两种或多种这样的载体的混合物,等。

[0184] 2.缩写

[0185] 可以使用对本领域普通技术人员熟知的缩写(例如,“h”或“hr”表示小时,“g”或“gm”表示克,“mL”表示毫升,及“rt”表示室温,“nm”表示纳米,“M”表示摩尔,等缩写)。

[0186] 3.约

[0187] 术语“约”当用于修饰描述本发明实施方案中所应用的组合物成分的量、浓度、体积、过程温度、处理时间、产率、流速、压力等数值、及其范围时,指可以发生下述情形的数量变化:例如通过典型的测量和处理过程以用于制备化合物、组合物、浓缩物或使用配方;通

过这些过程中的疏忽错误；通过用于实施所述方法的起始原料或成分的制备、来源或纯度的差异；以及类似考虑事项。术语“约”还涵盖由于具有特定初始浓度或混合物的组合物或制剂的老化引起的数量差异，由于由于具有特定初始浓度或混合物的组合物或制剂的混合或加工引起的数量差异。无论是否通过“约”修饰，权利要求书中包括这些量的同等物。

[0188] 4. 包括

[0189] 在整个说明书的描述和权利要求书中，术语“包括”及该术语的变化比如“包括”和“包含”指“包括但不限于”，并不打算排除例如其它添加物、组分、整数或步骤。

[0190] 5. 出版物

[0191] 在整个本申请中，参考各种出版物。为了更充分独立地描述本发明所属领域的技术状况，对于包含在参考文献所依据的语句中讨论的素材 (material)，这些出版物的内容被认为分别地、特别地且以其整体引入本文。

[0192] 6. 对象

[0193] 如全文使用的，“对象”指个体。因此，“对象”可以包括例如驯养动物，比如猫、狗等，家畜(例如牛、马、猪、绵羊、山羊等)、实验动物(例如小鼠、兔子、大鼠、豚鼠等)；哺乳动物、非人类哺乳动物、灵长类、非人类灵长类、啮齿类、鸟类、爬行类、两栖类、鱼和任何其它动物。对象可以是哺乳动物，比如灵长类或人类。对象也可以是非人类。

实施例

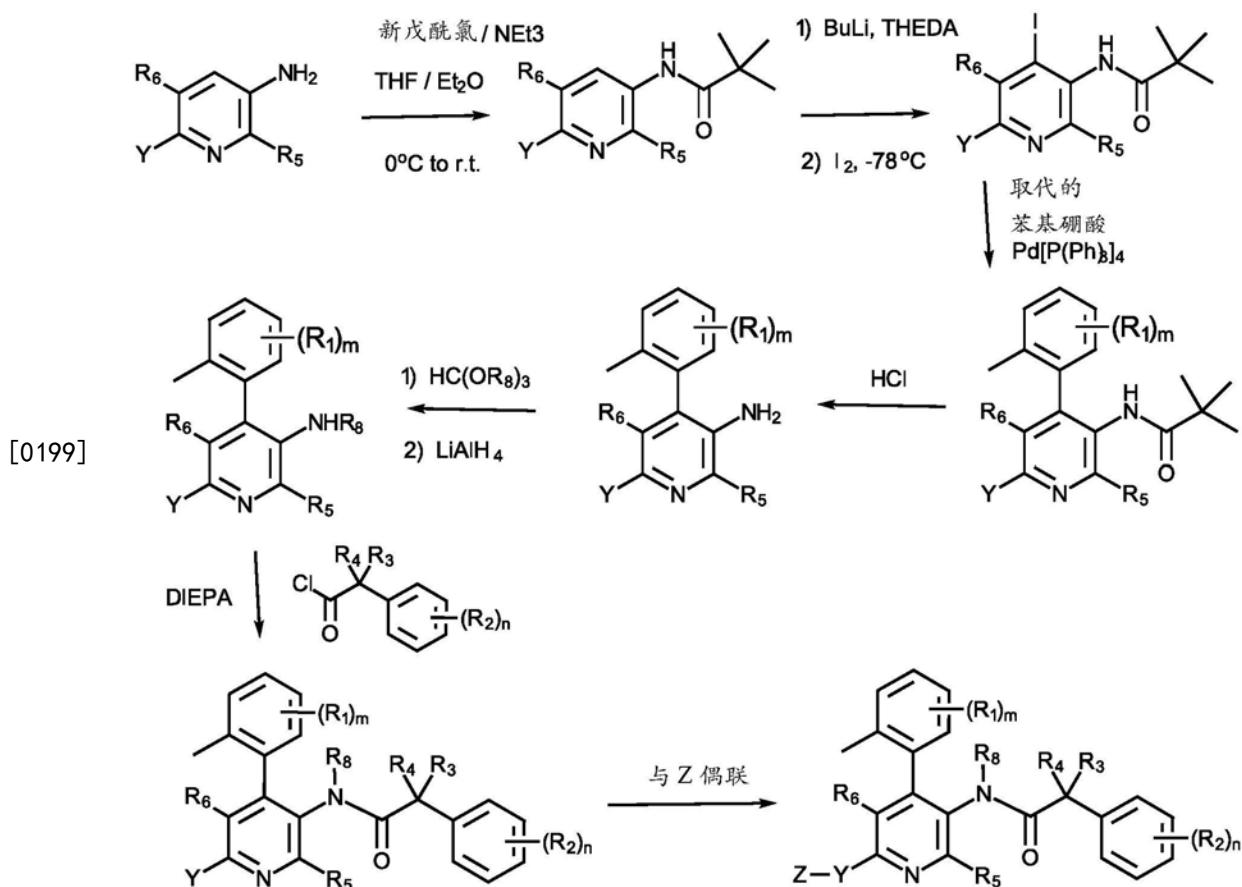
[0194] 提出下述实施例，以便给本领域普通技术人员提供关于如何制备和评估本文保护的化合物、组合物、制品、装置和/或方法的完整公开和描述，这意味着仅仅地示例性的，并不打算限制本发明。已经尽力确保各数值(例如数量、温度等)的准确性，但是应当考虑某些错误和偏差。除非另有说明，份是重量份，温度为°C或环境温度，压力为大气压或接近大气压。

[0195] 实施例1

[0196] 式(I)的化合物的制备

[0197] 下述为制备式(I)的化合物的实施例。该实施例预期仅仅是示例性的，而不打算限制本发明。

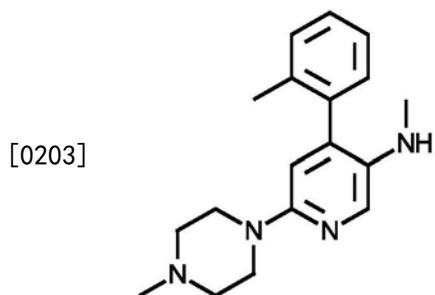
[0198] 制备式(I)的化合物的一般方案



[0200] 方案1

[0201] 制备与方案1的中间体1类似的化合物的其它一般方法也公开在美国专利号6,303,790、6,531,597、6,297,375和6,479,483中,将其分别地、特别地和以其整体引入用于包含在与制备中间体I相关的材料。

[0202] 甲基-[6-(4-甲基-哌嗪-1-基)-4-邻-甲苯基-吡啶-3-基]-胺的合成



[0204] 步骤1:

[0205] 将在65ml THF中的13.0g (82.5mMol) 的6-氯烟酸冷却至0°C,并经45分钟加入206.3ml (206.3mMol) 的邻-甲苯基氯化镁溶液 (在THF中1M)。将得到的溶液在0°C下进一步搅拌3小时,并在室温下搅拌过夜。将其冷却至-60°C,并加入103.8ml (1.8Mol) 的乙酸,接着加入35ml的THF和44.24g (165mMol) 的乙酸锰(III)二水合物。在-60°C下30分钟和在室温下1小时之后,过滤反应混合物并在减压下除去THF。将残余物分配在水和二氯甲烷之间并萃取。在硅胶(洗脱液:乙酸乙酯/甲苯/甲酸20:75:5)上过滤粗产物,然后分配在200 ml的半饱和的碳酸钠水溶液和100ml的二氯甲烷之间。用50ml半饱和的碳酸钠溶液洗涤有机相。

用25ml的HCl水溶液25%酸化合并的水相,并用二氯甲烷萃取。将有机萃取物干燥(Na₂SO₄),并在减压下浓缩,得到10.4g(51%)呈黄色泡沫状物的6-氯-4-邻-甲苯基-烟酸。MS (ISN): 246 (M-H, 100), 202 (M-CO₂H, 85), 166 (36)。

[0206] 步骤2:

[0207] 向8.0g(32.3mMol)的6-氯-4-邻-甲苯基-烟酸在48.0ml THF中的溶液中加入3.1ml(42.0mMol)的亚硫酰氯和143.μl(1.8mMol)的DMF。在50℃下 2小时之后,将反应混合物冷却至室温,并加入到冷却至0℃的72.5ml氢氧化铵25%水溶液和96ml的水中。在0℃下30分钟之后,在减压下除去THF,并用乙酸乙酯萃取水层。除去溶剂,得到7.8g(98%)呈米黄色结晶泡沫状物的6-氯-4-邻-甲苯基-烟酰胺。MS (ISP): 247 (M+H⁺, 100)。

[0208] 步骤3:

[0209] 将在9.0ml的1-甲基-哌嗪中的1.0g(4.05mMol)的6-氯-4-邻-甲苯基-烟酰胺加热至100℃2小时。在高真空下除去过量的N-甲基-哌嗪,并在硅胶(洗脱液:二氯甲烷)上过滤残余物,得到1.2g(95%)呈浅黄色结晶泡沫状物的6-(4-甲基-哌嗪-1-基)-4-邻-甲苯基-烟酰胺。MS (ISP): 311 (M+H⁺, 100), 254 (62)。

[0210] 步骤4:

[0211] 将0.2g(0.6mMol)的6-(4-甲基-哌嗪-1-基)-4-邻-甲苯基-烟酰胺在1.0 ml甲醇中的溶液加入到103mg(2.6mMol)的氢氧化钠在1.47(3.2mMol) NaOCl(13%)中的溶液中,并且在70℃下加热2小时。在除去甲醇之后,用乙酸乙酯萃取水层。将合并的有机萃取物干燥(Na₂SO₄),在减压下浓缩,并在硅胶(洗脱液:二氯甲烷/甲醇4:1)上过滤残余物,得到100mg(70%)呈褐色树脂的6-(4-甲基-哌嗪-1-基)-4-邻-甲苯基-吡啶-3-基胺。MS (ISP): 283 (M+H⁺, 100), 226 (42)。

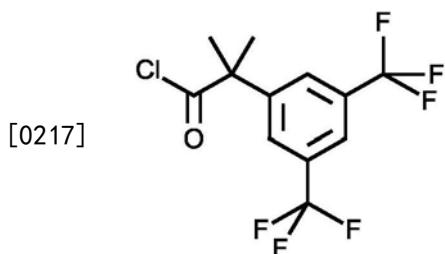
[0212] 步骤5:

[0213] 经30分钟,将在甲醇中的2.15ml(11.6mMol)甲醇钠加入到冷却至-5℃的0.85g(4.6mMol)的N-溴代琥珀酰亚胺在5.0ml二氯甲烷中的悬浮液中。在-5℃下,搅拌该反应混合物16小时。仍然在该温度下,经20分钟加入1.0g(3.1mMol)的6-(4-甲基-哌嗪-1-基)-4-邻-甲苯基-烟酰胺在5.0ml甲醇中的溶液,并搅拌5小时。加入7.1ml(7.1mMol)HCl 1N水溶液和20ml二氯甲烷。相分离,并用去离子水洗涤有机相。用二氯甲烷萃取水相,用NaOH 1N水溶液使pH=8,并进一步用二氯甲烷萃取。将后者有机萃取物合并,干燥(Na₂SO₄)并浓缩,得到1.08g(定量)呈灰色泡沫状物的[6-(4-甲基-哌嗪-1-基)-4-邻-甲苯基-吡啶-3-基]-氨基甲酸甲酯。MS (ISP): 341 (M+H⁺, 100), 284 (35)。

[0214] 步骤6:

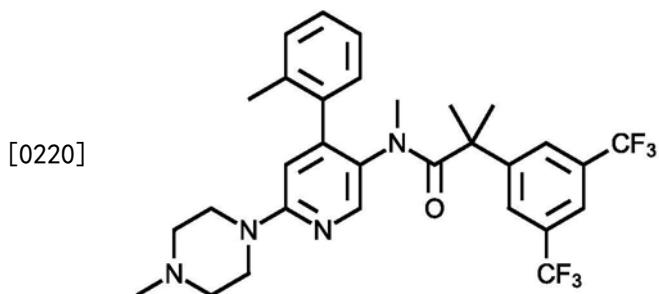
[0215] 经10分钟,将0.5g(1.4mMol)的[6-(4-甲基-哌嗪-1-基)-4-邻-甲苯基-吡啶-3-基]-氨基甲酸甲酯在3.0ml二氯甲烷中的溶液加入到1.98ml(6.9 mMol)Red-A1.RTM. (在甲苯中70%)和2.5ml甲苯(放热,用水浴冷却以避免温度>50℃)。将反应混合物在CH₂Cl₂中于50℃搅拌2小时,用乙酸乙酯萃取,并冷却至0℃。经15分钟小心地加入4ml NaOH 1N水溶液,接着加入20ml乙酸乙酯。相分离,并用乙酸乙酯萃取水相。将合并的有机萃取物用去离子水和盐水洗涤,干燥(Na₂SO₄),并在减压下浓缩,得到0.37g(89%)呈橙色树脂的甲基-[6-(4-甲基-哌嗪-1-基)-4-邻-甲苯基-吡啶-3-基]-胺。MS (ISP): 297 (M+H⁺, 100)。

[0216] 2-(3,5-双-三氟甲基-苯基)-2-甲基-丙酰氯的合成



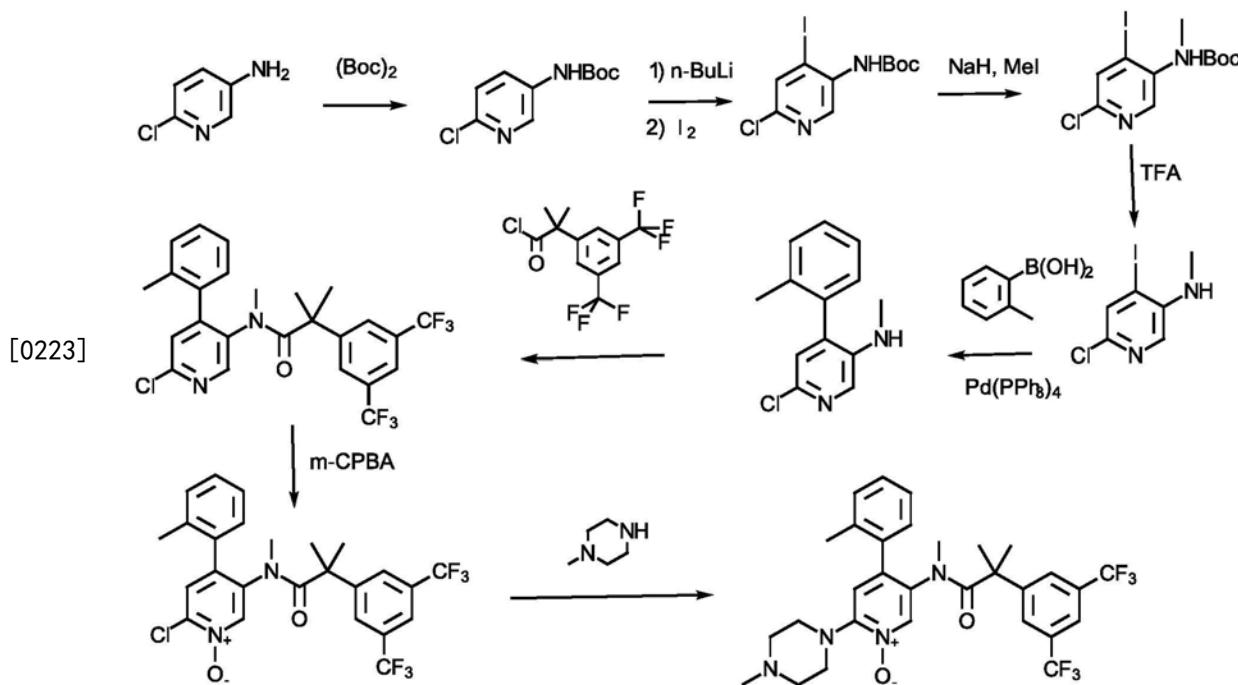
[0218] 在0.75ml DMF的存在下,将15.0g (50mmol) 的2-(3,5-双-三氟甲基-苯基)-2-甲基-丙酸溶于127.5ml的二氯甲烷中。加入8.76ml (2eq.) 的草酰氯,并且在4.5小时之后,将该溶液旋转蒸干。加入9ml的甲苯,并再次旋转蒸发得到的溶液,然后在高真空下干燥,得到16.25g (定量) 呈黄色油状物的2-(3,5-双-三氟甲基-苯基)-2-甲基-丙酰氯,根据HPLC分析纯度86%。NMR (250MHz, CDCl₃) : 7.86 (br s, 1H) ; 7.77, (br s, 2H, 3H_{arom}) ; 1.77 (s, 6H, 2CH₃)。

[0219] 2-(3,5-双(三氟甲基)苯基)-N,2-二甲基-N-(6-(4-甲基哌嗪-1-基)-4-(邻-甲苯基)吡啶-3-基)丙酰胺(奈妥吡坦)的合成



[0221] 将20g (67.5mmol) 的甲基-[6-(4-甲基-哌嗪-1-基)-4-邻-甲苯基-吡啶-3-基]-胺和17.5ml (101mmol) N-乙基二异丙胺在200ml二氯甲烷中的溶液在冰浴中冷却,并滴加24g (75mmol) 的2-(3,5-双-三氟甲基-苯基)-2-甲基-丙酰氯在50ml二氯甲烷中的溶液。将该反应混合物温热至35-40℃3h,再次冷却至室温,并用250ml饱和的碳酸氢钠溶液搅拌。分离有机层,并用二氯甲烷萃取水相。将合并的有机层干燥(硫酸镁)并蒸发。通过快速色谱纯化残余物,得到31.6g (81%) 呈白色晶体的2-(3,5-双(三氟甲基)苯基)-N,2-二甲基-N-(6-(4-甲基哌嗪-1-基)-4-(邻-甲苯基)吡啶-3-基)丙酰胺。M.P. 155-157℃; MS m/e (%): 579 (M+H⁺, 100)。

[0222] 5-(2-(3,5-双(三氟甲基)苯基)-N,2-二甲基丙酰胺基)-2-(4-甲基哌嗪-1-基)-4-(邻-甲苯基)吡啶1-氧化物的合成



[0224] 方案2

[0225] 步骤1：

[0226] 将6氯吡啶-3-胺(115g, 0.898mol)和(Boc)20(215.4g, 0.988mol)在900mL的二噁烷中的溶液回流过夜。将得到的溶液倾倒入1500mL的水中。收集得到的固体，用水洗涤，并从EtOAc重结晶，得到160g呈白色固体的(6-氯吡啶-3-基)氨基甲酸叔丁基酯(产率：78.2%)。

[0227] 步骤2：

[0228] 在N₂气氛下，在-78℃下，向(6-氯吡啶-3-基)氨基甲酸叔丁基酯(160g, 0.7mol)在1L的无水THF中加入n-BuLi(600mL, 1.5mol)。在加入完成之后，在-78℃下，搅拌该溶液30分钟，并加入I₂(177.68g, 0.7mol)在800mL的无水THF中的溶液。然后，在78℃下，搅拌该溶液4小时。TLC显示反应完成。加入水淬灭，并向萃取物中加入EtOAc 2次。将合并的有机相用盐水洗涤，经Na₂SO₄干燥，过滤并通过快速色谱纯化，得到80g呈黄色固体的(6-氯-4-碘吡啶-3-基)氨基甲酸叔丁基酯(32.3%)。

[0229] 步骤3：

[0230] 在N₂气氛下，在0℃下，向(6-氯-4-碘吡啶-3-基)氨基甲酸叔丁基酯(61g, 0.172mol)在300mL的无水THF中的溶液中加入60%NaH(7.6g, 0.189 mol)。在加入完成之后，搅拌该溶液30分钟，然后加入MeI(26.92g, 0.189mol)在100mL的无水THF中的溶液。然后，在0℃下，搅拌该溶液3小时。TLC显示反应完成。加入水淬灭，并向萃取物中加入EtOAc 2次。将合并的有机相用盐水洗涤，经Na₂SO₄干燥，过滤并浓缩，得到63g的粗(6-氯-4-碘吡啶-3-基)(甲基)氨基甲酸叔丁基酯，用于随后脱保护而无需进一步纯化。

[0231] 步骤4：

[0232] 向(6-氯-4-碘吡啶-3-基)(甲基)氨基甲酸叔丁基酯(62.5g, 0.172mol)在500mL的无水DCM中的溶液中加入180mL的TFA。然后，在室温下搅拌该溶液4小时。浓缩除去溶剂，并通过快速色谱纯化，得到45.1g呈黄色固体的6-氯-4-碘-N-甲基吡啶-3-胺(产率：

97.3%）。

[0233] 步骤5：

[0234] 向6-氯-4-碘-N-甲基吡啶-3-胺（40.3g, 0.15mol）和2-甲基苯硼酸（24.5g, 0.18mol）在600mL的无水甲苯中的溶液中加入400mL的2N Na₂CO₃水溶液、Pd(OAc)₂（3.36g, 15mmol）和PPh₃（7.87g, 0.03mmol）。在100℃下，搅拌该溶液2小时。冷却至室温，并用水稀释。加入EtOAc萃取两次。将合并的有机相连续用水和盐水洗涤，经Na₂SO₄干燥，浓缩并通过快速色谱法纯化，得到19g呈白色固体的6-氯-N-甲基-4-（邻-甲苯基）吡啶-3-胺（产率：54.6%）。

[0235] 步骤6：

[0236] 在N₂气氛下，向6-氯-N-甲基-4-（邻-甲苯基）吡啶-3-胺（18.87g, 81.3 mmol）和DMAP（29.8g, 243.9mmol）在200mL的无水甲苯中的溶液中加入2-（3,5-双-三氟甲基-苯基）-2-甲基-丙酰氯（28.5g, 89.4mmol）在甲苯中的溶液，将该溶液在120℃下加热23小时。冷却至室温，倾倒入1L的5%NaHCO₃水溶液中，并用EtOAc萃取两次。将合并的有机相连续用水和盐水洗涤，经Na₂SO₄干燥，过滤并通过快速色谱纯化，得到35g呈白色固体的2-（3,5-双（三氟甲基）苯基）-N-（6-氯-4-（邻-甲苯基）吡啶-3-基）-N,2-二甲基丙酰胺（产率：83.9%）。

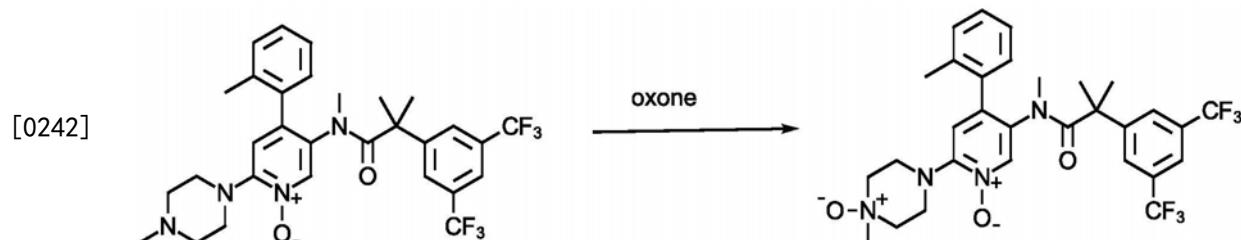
[0237] 步骤7：

[0238] 在N₂气氛下，在0℃下，向2-（3,5-双（三氟甲基）苯基）-N-（6-氯-4-（邻-甲苯基）吡啶-3-基）-N,2-二甲基丙酰胺（5.14g, 10mmol）在60mL的DCM中的溶液中加入m-CPBA（6.92g, 40mmol）。然后，在室温下搅拌该溶液过夜。加入1N NaOH水溶液洗涤两次，以除去过量的m-CPBA和副产物。将有机相通过盐水洗涤，经Na₂SO₄干燥，过滤并浓缩，得到5.11g呈白色固体的粗5-（2-（3,5-双（三氟甲基）苯基）-N,2-二甲基丙酰胺基）-2-氯-4-（邻-甲苯基）吡啶1-氧化物（产率：96.4%）。

[0239] 步骤8：

[0240] 在N₂气氛下，向粗5-（2-（3,5-双（三氟甲基）苯基）-N,2-二甲基丙酰胺基）-2-氯-4-（邻-甲苯基）吡啶1-氧化物（5.1g, 9.62mmol）在80mL的n-BuOH中的溶液中加入N-甲基哌嗪（7.41g, 74.1mmol）。然后，在80℃下搅拌该溶液过夜。浓缩，并通过快速色谱纯化，得到4.98g呈白色固体的5-（2-（3,5-双（三氟甲基）苯基）-N,2-二甲基丙酰胺基）-2-（4-甲基哌嗪-1-基）-4-（邻-甲苯基）吡啶1-氧化物（产率87.2%）。¹HNMR (CDCl₃, 400MHz) δ 8.15 (s, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.78 (s, 2H), 7.38 (m, 2H), 7.28 (m, 1H), 7.17 (m, 1H), 7.07 (s, 1H), 5.50 (s, 3H), 2.72 (d, J=4.4Hz, 4H), 2.57 (m, 3H), 2.40 (s, 3H), 2.23 (s, 3H), 1.45~1.20 (m, 6H)。

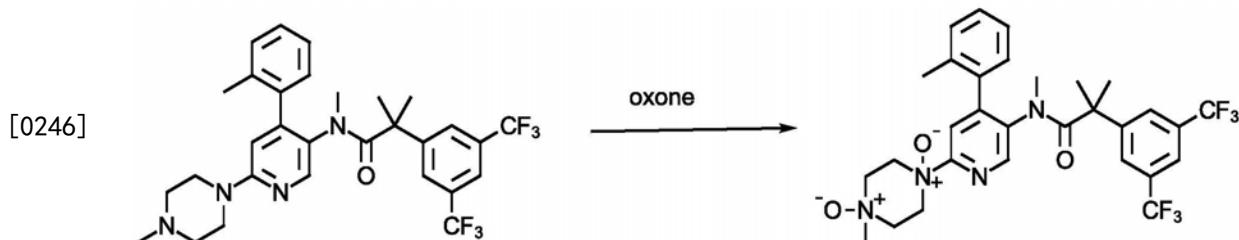
[0241] 4-（5-（2-（3,5-双（三氟甲基）苯基）-N,2-二甲基丙酰胺基）-1-氧化物基-4-（邻-甲苯基）吡啶-2-基）-1-甲基哌嗪1-氧化物的合成



[0243] 方案3

[0244] 在室温下,在15分钟期间,向5-(2-(3,5-双(三氟甲基)苯基)-N,2-二甲基丙酰胺基)-2-(4-甲基哌嗪-1-基)-4-(邻-甲苯基)吡啶1-氧化物(3g,5.05mmol) 和NaHCO₃(0.354g,12.66mmol) 在60mL的MeOH和15mL的H₂O中的溶液中加入过硫酸氢钾三聚盐(1.62g,26.25mmol)。在N₂气氛下,在室温下搅拌4小时之后,真空浓缩反应混合物,并通过快速色谱(洗脱液:MeOH) 纯化。将产物溶于DCM中,过滤出形成的固体,并在减压下浓缩该溶液,得到1.77g呈白色固体的4-(5-(2-(3,5-双(三氟甲基)苯基)-N,2-二甲基丙酰胺基)-1-氧化物基-4-(邻-甲苯基)哌嗪-2-基)-1-甲基哌嗪1-氧化物(产率: 57.4%)。¹HNMR (CDCl₃,400MHz) δ 8.06 (s,1H), 7.78 (s,1H), 7.60 (s,2H), 7.37~7.20 (m,4H), 6.81 (s,1H), 3.89 (s,2H), 3.74 (m,4H), 3.31 (m,5H), 2.48 (s,3H), 2.18 (s,3H), 1.36 (s,6H)。

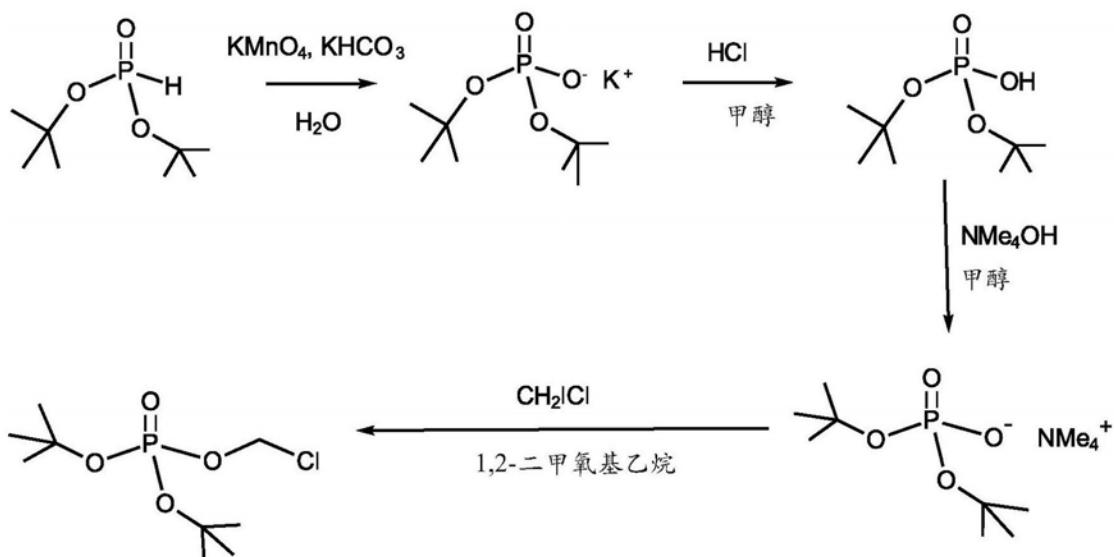
[0245] 1-(5-(2-(3,5-双(三氟甲基)苯基)-N,2-二甲基丙酰胺基)-4-(邻-甲苯基)吡啶-2-基)-4-甲基哌嗪1,4-二氧化物的合成



[0247] 方案4

[0248] 向2-(3,5-双(三氟甲基)苯基)-N,2-二甲基-N-(6-(4-甲基哌嗪-1-基)-4-(邻-甲苯基)吡啶-3-基)丙酰胺(11.1g,19.2mmol)在75mL的甲醇中的溶液中加入溶于20mL的水中的碳酸氢钠(3.38g,40.3mmol)。然后,在室温下,分3-4 份将过硫酸氢钾复合物(Oxone)(14.75g,48.0mmol)加入到搅拌溶液中。在 50°C 下,加热该悬浮液4h。在过滤盐之后(用3×8mL的甲醇洗涤),在减压下蒸发溶剂,并用DCM(30mL)代替。将有机相用水(5×30mL)洗涤,经Na₂SO₄干燥,过滤,浓缩并通过在甲苯中沉淀纯化,得到9.3g呈白色固体的 1-(5-(2-(3,5-双(三氟甲基)苯基)-N,2-二甲基丙酰胺基)-4-(邻-甲苯基)吡啶-2-基)-4-甲基哌嗪1,4-二氧化物(产率:80%)。¹H-NMR (CDCl₃,400MHz, at 333K) δ 8.27 (s,2H), 7.75 (s,1H), 7.63 (s,2H), 7.26~7.19 (m,2H), 7.14 (t,1H, J=7.4Hz), 7.09 (d,1H,J=7.4Hz), 4.93 (t,2H,J=11.6Hz), 4.70 (t,2H,J= 11.6Hz), 4.12 (d,2H,J=10.7Hz), 3.84 (s,3H), 3.50 (d,2H,J=10.3Hz), 2.47 (s,3H), 2.12 (s,3H), 1.40 (s,6H)。

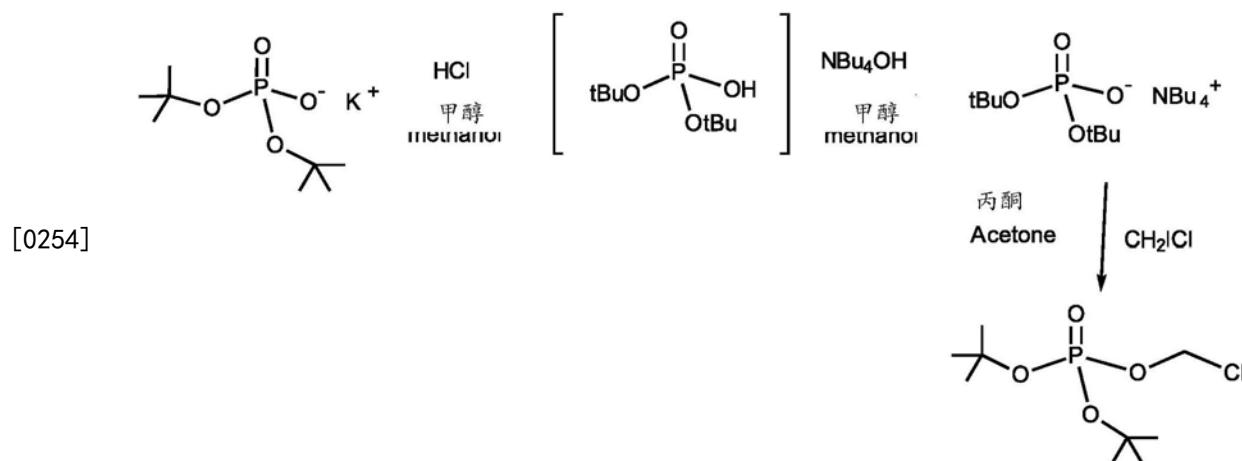
[0249] (氯甲基)磷酸二-叔丁基酯的合成(A)



[0250] 方案5

[0252] 将亚磷酸二叔丁基酯(40.36mmole)与碳酸氢钾(24.22mmole)在35ml的水中混合。在冰浴中搅拌该溶液，并经1小时时间分三等份加入高锰酸钾(28.25mmole)。然后，在室温下继续进行反应另外半小时。当反应加热至60℃15分钟时，加入脱色炭(600mg)。之后，真空过滤反应物以除去固体二氧化镁。用水洗涤该固体几次。然后，将滤液与1g的脱色炭混合，在60℃下再并加热二十分钟。再次过滤溶液，得到无色溶液，然后将其在真空下蒸发，得到粗磷酸二叔丁基酯钾盐。将磷酸二叔丁基酯钾盐(5g, 20.14mmole)溶于甲醇(15g)中：在0℃下，在有效搅拌下，向该溶液中慢慢地加入稍过量的浓HCl。加入酸引起氯化钾沉淀。然后，过滤该固体，并用甲醇洗涤。接着，通过加入等摩尔量的氢氧化四甲铵(3.65g, 20.14mmole)，同时通过盐/冰浴与有效搅拌保持反应冷却，将母液中的化合物转化成铵形式。将得到的澄清溶液置于减压下，得到粗产物。然后，向溶于回流二甲氧基乙烷中的磷酸二叔丁基-酯四甲铵中加入4.3克的氯碘甲烷(24.16mmole)，并搅拌1-2小时。之后，过滤反应，并将滤液置于减压下以浓缩在DME中的溶液。在4-(5-(2-(3,5-双(三氟甲基)苯基)-N,2-二甲基丙酰胺基)-4-(邻-甲苯基)吡啶-2-基)-1-甲基-1-((膦酰氧基)甲基)哌嗪-1-鎓的合成中使用在DME中磷酸氯甲基二叔丁基酯12-16%，而无需进一步纯化(产率60%)：¹H-NMR(CD₃OD, 300MHz) δ 1.51 (s, 12H), 5.63 (d, 2H, J=14.8). ³¹P-NMR(CD₃OD, 300MHz) δ 11.3 (s, 1P)。

[0253] (氯甲基)磷酸二-叔丁基酯的合成(B)



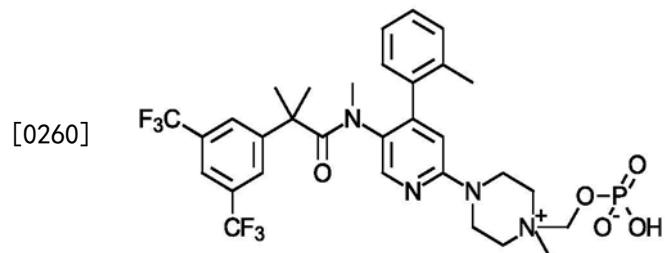
[0255] 方案5A

[0256] 将磷酸二叔丁基酯(5g,20.14mmole)溶于甲醇(15g)中:在0℃下,向该溶液中慢慢地加入稍过量的浓HCl,同时有效搅拌。加入酸引起氯化钾沉淀。然后,过滤该固体,并用甲醇洗涤。接着,通过加入等摩尔量的在甲醇中氢氧化四丁铵1M(20.14mmole),同时保持反应冷却在0℃下,同时有效搅拌。将得到的澄清溶液置于减压下,得到中间产物。然后,将溶于丙酮中的磷酸四丁铵磷酸二叔丁基酯滴加至53.3克的氯碘甲烷(302.1mmole)中,并在40℃下搅拌1-2小时。蒸馏出溶剂和过量的氯碘甲烷,将反应物质悬浮在TBME中,然后过滤。通过碳酸氢钠和水的饱和溶液洗涤滤液,接着置于减压下以用丙酮代替溶剂,即除去溶剂,之后将其用丙酮代替。在丙酮中的磷酸氯甲基二叔丁基酯7-20%用于下一步中,而无需进一步纯化(产率70-80%):¹H-NMR(CD₃OD,300MHz)δ1.51(s,12H),5.63(d,2H,J=14.8). ³¹P-NMR(CD₃OD,300MHz)δ-11.3(s,1P)。

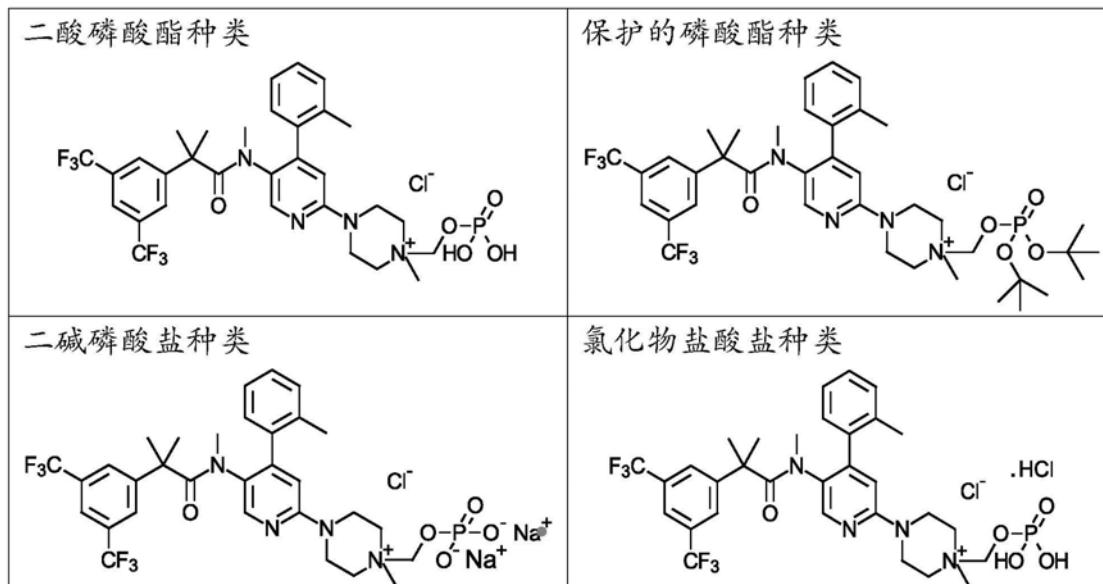
[0257] 4-(5-(2-(3,5-双(三氟甲基)苯基)-N,2-二甲基丙酰胺基)-4-(邻-甲苯基)吡啶-2-基)-1-甲基-1-((膦酰氧基)甲基)哌嗪-1-鎓盐的稳定性研究

[0258] 为了进一步改善4-(5-(2-(3,5-双(三氟甲基)苯基)-N,2-二甲基丙酰胺基)-4-(邻-甲苯基)吡啶-2-基)-1-甲基-1-((膦酰氧基)甲基)哌嗪-1-鎓的稳定性和溶解度,合成多种其衍生物盐并进行试验。它们的合成使用a) 中和无水二酸磷酸酯种类及其相应碱盐,或b) 从无水二(叔丁基)-保护的磷酸酯种类直接酸脱保护。采用L-组氨酸、镁盐、N-甲基-D-葡萄糖胺(二甲葡萄糖,dimeglumine)、和L-赖氨酸进行中和。在柠檬酸衍生物的合成中试验两种方法,而对于其它酸,使用直接脱保护。下表 显示最相关的结构。

[0259] 母体酸种类



[0261]



[0262] 当母体酸种类没有贮存在无水条件下时,发现其在第一周降解超过8%,在最初六个月降解超过65%。当将无水母体酸种类保持在空气中于30℃下时,其在最初7天降解0.05%,并且在六个月总共降解7.03%。当将无水母体酸种类保存在室温下的氩气下时,其在最初7天降解至多0.13%,然后基本上稳定六个月。各种衍生物盐的结果显示在下表1中。

[0263] 表1:盐的代表性降解结果

[0264]

溶剂	添加剂	产率%	纯度A% HPLC	注释
MeOH	L-组氨酸, 2 eq.	26.6 %	95.94 %	降解: 在6天内+0.70% (空气中) 在6天内+0.46% (氩气中)
MeOH	Mg(OH) ₂ , 2 eq.	48.6 %	94.11%	降解: 在6天内+0.81% (空气中) 在6天内+0.29% (氩气中)
MeOH + DCM, 1:1	柠檬酸, 2 eq.	N.A.	94.40 %	来自保护的种类
MeOH	1. HCl 二噁烷, 4 eq. 2. Ca(OH) ₂	> 90%	94.50 %	来自保护的种类
MeOH	H ₃ PO ₄ , 85%, 2 eq.	>	98.81	来自保护的种类且保留

		90%	%	0.39%的该种类。
MeOH	HBr, 48%, 4 eq.	84.6 %	96.11%	来自保护的种类。产品快速降解
MeOH + DCM, 1:4	CH ₃ SO ₃ H	N.A.	61.54 %	来自保护的种类。产品不稳定：包含 32.45%的分解种类。
MeOH	NaH ₂ PO ₄ , 4 eq.	N.A.	n.d.	仅形成 1.27 的母体种类。反应较差。
MeOH	N-甲基-D-葡糖胺(葡甲胺), 2 eq.	N.A.	96.88 %	降解： 在 6 天内+0.87% (空气中) 在 11 天内+1.52% (氩气中)
MeOH	N-甲基-D-葡糖胺(葡甲胺), 1 eq.	> 99%	97.42 %	降解： 在 6 天内+0.77% (空气中) 在 7 天内+0.83% (氩气中)
MeOH + DCM, 5:2	1. NaOH, 3 eq 2. 柠檬酸, 1 eq.	96.5 %	97.49 %	降解： 在 2 天内+0.09% (氩气中) 在 89 天内+0.59% (氩气中)
MeOH + DCM, 5:2	1. NaOH, 3 eq. 2. 富马酸, 1 eq.	93.8 %	97.46 %	降解： 在 14 天内+1.95% (空气中) 在 12 天内+1.80% (氩气中)
MeOH	L-赖氨酸, 1 eq.	> 99%	97.62 %	降解： 在 14 天内+0.69% (空气中) 在 12 天内+0.48% (氩气中)

[0265] 显示稳定性结果的更详尽内容在图1中给出,其中横轴代表试验天数,纵轴代表降解的质量百分数。字母(Alphabetical letters)用于表示图上数据点,其对应于如上述和下表2中相同母体化合物的相应盐的随时间降解百分数值。画线对应于基准盐(二钠盐)和少量盐经数天时间的一般趋势,所述少量盐显现出比二钠盐更理想的结果。

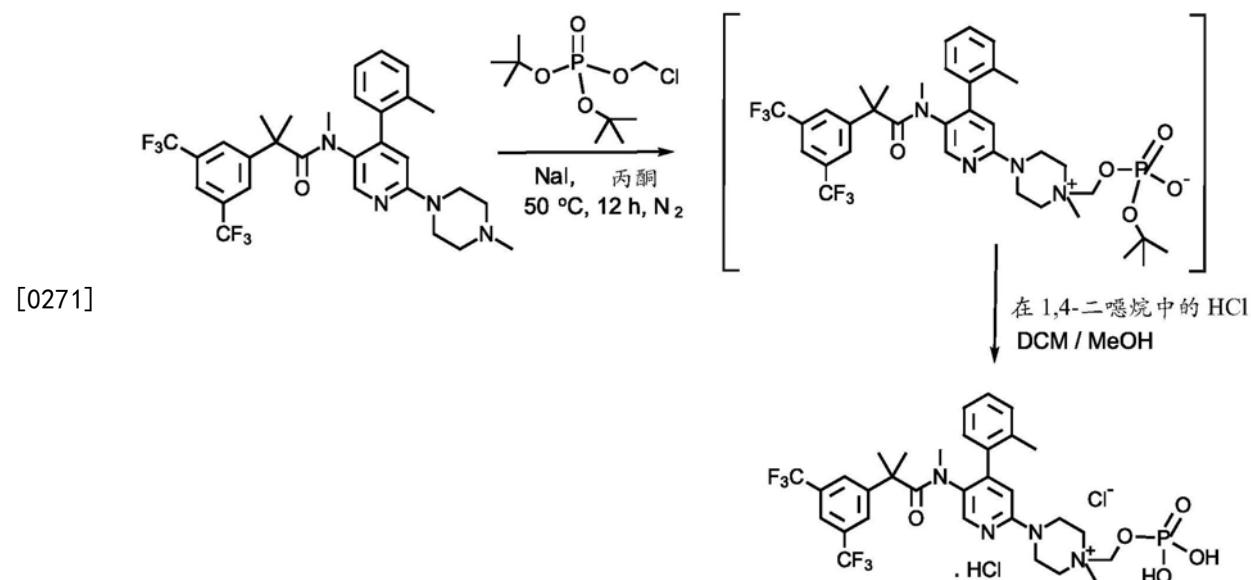
[0266] 表2:图1中的盐和气体的识别代码。

字母代码	盐	储存的环境气体
a	2二甲葡胺	空气
b	2二甲葡胺	氩气

c	二甲葡胺e	空气
d	二甲葡胺	氩气
e	赖氨酸	空气
f	赖氨酸	氩气
g	富马酸盐	空气
h	富马酸盐	氩气
i	柠檬酸盐	空气
j	柠檬酸盐	氩气
k	溴酸盐	空气
l	溴酸盐	氩气
m	甲磺酸盐	氮气
n	磷酸盐	空气
o	磷酸盐	氩气
p	柠檬酸盐	氮气
q	钙	空气
r	钙	氩气
s	氯化物盐酸盐, 无水	空气
t	氯化物盐酸盐, 无水	氩气
u	二钠盐	空气
v	组氨酸	空气
w	组氨酸	氩气
x	镁	空气
y	镁	氩气

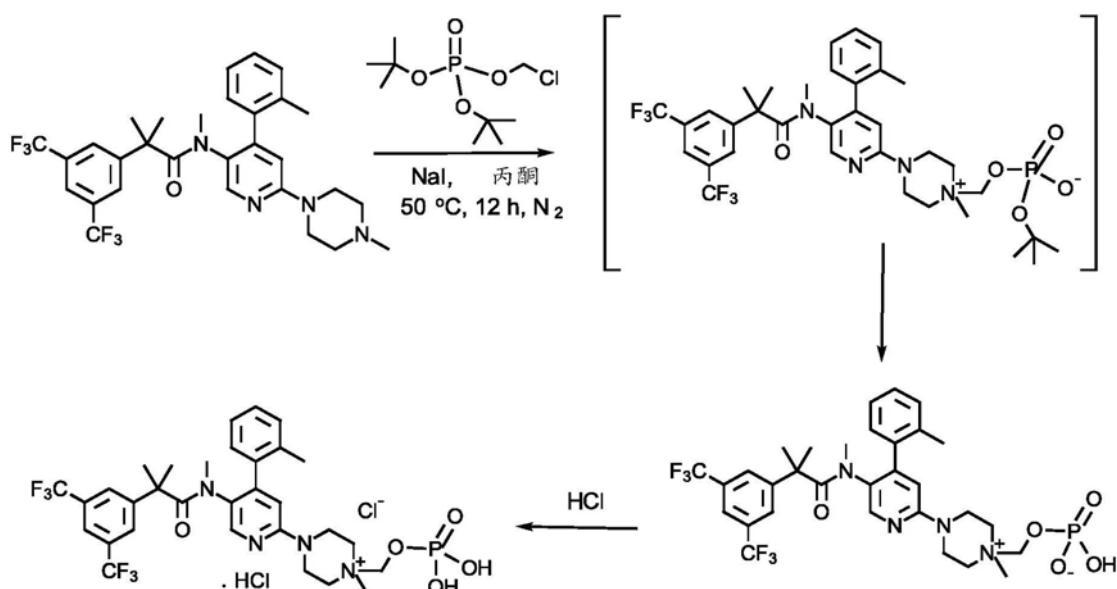
[0269]

[0270] 4-(5-(2-(3,5-双(三氟甲基)苯基)-N,2-二甲基丙酰胺基)-4-(邻-甲苯基)吡啶-2-基)-1-甲基-1-((膦酰氧基)甲基)哌嗪-1-鎓氯化物盐酸盐的合成(A)



[0273] 在减压下蒸发磷酸氯甲基二叔丁基酯在DME (250g的10%溶液, 96.64 mmole) 中的溶液, 直到形成浅黄色油状物, 然后在50°C下用318ml的乙腈溶解。加入17.2g (80.54mmole) 的1,8-双(二甲基氨基)萘和46.6g (80.54 mmole) 的2-(3,5-双(三氟甲基)苯基)-N,2-二甲基-N-(6-(4-甲基哌嗪-1-基)-4-(邻-甲苯基)吡啶-3-基)丙酰胺, 并在90°C下加热至少12小时。在加入75g的异丙基醚之后, 将沉淀的粗产物在室温下冷却, 过滤并用乙腈、异丙基醚/丙酮3:1和异丙基醚洗涤, 并在减压下干燥, 得到20-33g呈白色固体的4-(5-{2-[3,5-双(三氟甲基)苯基]-N,2-二甲基丙酰胺基}-4-(邻-甲苯基)吡啶-2-基)-1-甲基-1-{[(叔-丁氧基)磷酰基]氧基甲基}哌嗪-1-鎓 (产率:30-50%)。¹H-NMR (CD₃OD, 400MHz) δ 87.98 (s, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.76 (s, 2H), 7.33-7.10 (m, 4H), 6.80 (s, 1H), 5.03 (d, 2H, J_{PH}=8.5Hz), 4.52 (s, 2H), 4.13 (m, 2H), 3.83 (m, 2H), 3.69 (m, 2H), 3.52 (m, 2H), 3.23 (s, 3H), 2.53 (s, 3H), 2.18 (s, 3H), 1.46 (s, 18H), 1.39 (s, 6H)。³¹P-NMR (CD₃OD, 161MHz) δ-5.01 (s, 1P)。向溶于180g的甲醇和400g的二氯甲烷中的20g (23.89mmole) 的4-(5-{2-[3,5-双(三氟甲基)苯基]-N,2-二甲基丙酰胺基}-4-(邻-甲苯基)吡啶-2-基)-1-甲基-1-{[(叔-丁氧基)磷酰基]氧基甲基}哌嗪-1-鎓中加入在二噁烷 (18.8g, 71.66mmole) 中的HCl 4M, 并加热回流该溶液3小时。在加入200g 的二噁烷之后, 在减压下蒸馏DCM和甲醇直到沉淀出产物, 将其过滤, 并用异丙醚(100g)、丙酮(30g)和戊烷(2×60g)洗涤。最后, 在55°C下, 在减压下干燥产物, 得到15-17g呈白色固体的4-(5-(2-(3,5-双(三氟甲基)苯基)-N,2-二甲基丙酰胺基)-4-(邻-甲苯基)吡啶-2-基)-1-甲基-1-((膦酰氧基)甲基)哌嗪-1-鎓氯化物盐酸盐 (产率:88-93%)。¹H-NMR (CD₃OD, 400MHz) δ 87.02 (s, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.74 (s, 2H), 7.33-7.40 (m, 2H), 7.27 (m, 1H), 7.21 (s, 1H), 7.16 (d, 1H, J=8.2Hz), 5.27 (d, 2H, J_{PH}=7.9Hz), 4.29 (m, 2H), 4.05 (m, 2H), 3.85 (m, 2H), 3.74 (m, 2H), 3.35 (s, 3H), 2.62 (s, 3H), 2.23 (s, 3H), 1.38 (s, 6H)。³¹P-NMR (CD₃OD, 161MHz) δ-2.81 (t, 1P, J_{PH}=7.9Hz)。

[0274] 4-(5-(2-(3,5-双(三氟甲基)苯基)-N,2-二甲基丙酰胺基)-4-(邻-甲苯基)吡啶-2-基)-1-甲基-1-((膦酰氧基)甲基)哌嗪-1-鎓氯化物盐酸盐的合成 (B)



[0277] 向磷酸氯甲基二叔丁基酯在丙酮(22.1g的10%溶液, 85.58mmole)中的溶液中加入15.5g (103.24mmole)的碘化钠和33.0g (57.00mmole)的奈妥吡坦, 并在50°C下加热该溶液6-16小时。过滤出沉淀的盐, 在减压下蒸馏丙酮, 并将粗产物溶于43.0g的甲醇和43.0g的1,4-二噁烷中。加入在二噁烷(113.85 mmole)中12.6g的HCl 4M, 然后在减压下于40°C下蒸馏出甲醇。将溶液在 5°C下冷却, 并在5°C下搅拌至少2小时。通过过滤分离产物, 通过在丙酮(238 g)中另外的浆液纯化, 过滤并用丙酮(47g)和戊烷(2×72g)洗涤。

[0278] 最后, 在60°C下, 在减压下干燥产物, 得到22-30g的白色-淡黄色固体 (产率:50-70%)。

[0279] $^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD , 400MHz) δ 7.02 (s, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.74 (s, 2H), 7.33-7.40 (m, 2H), 7.27 (m, 1H), 7.21 (s, 1H), 7.16 (d, 1H, $J=8.2\text{Hz}$), 5.27 (d, 2H, $J_{\text{PH}}=7.9\text{Hz}$), 4.29 (m, 2H), 4.05 (m, 2H), 3.85 (m, 2H), 3.74 (m, 2H), 3.35 (s, 3H), 2.62 (s, 3H), 2.23 (s, 3H), 1.38 (s, 6H). $^{31}\text{P-NMR}$ (CD_3OD , 161MHz) δ -2.81 (t, 1P, $J_{\text{PH}}=7.9\text{Hz}$)。

[0280] 应当理解方案6A中显示的产品是示例性的, 其中酸性质子键和多个原子的几个取代中仅一个处于平衡。例如, 描述的其它取代将显示键合一个或多个N原子的质子, 而键合P原子的一个或多个O原子将载有阴离子电荷本发明包括处于平衡之内的所有分子种类, 结构式 中显示的产物旨在以一般方式表示其全部。

[0281] 7.式(I)的代表性化合物的评价

[0282] i. 化学稳定性和溶解度

[0283] 某些式(I)的代表性化合物的化学稳定性和水溶解度(与某些参考化合物相比)报道在下表3中。稳定性是根据ICH准则在加速条件(40°C)下测定的。

[0284] 表3: 代表性化合物的化学稳定性和溶解度

[0285]

化合物 编号	化合物结构	化学稳定 性	溶解度(中性 pH)
1		中等	10-15 mg/ml
2		高	> 10 mg/ml
3		高	> 10 mg/ml
4		中等	~ 0.6 mg/ml

[0287] *参考化合物

[0288] i i. 局部耐受性

[0289] 与奈妥吡坦(上表中的化合物编号9)相比,在大鼠上进行三个化合物(例如,上表1中的化合物编号1-3)的七天局部耐受性研究。由于下述发现,证实所有三个化合物显示出良好的局部耐受性:

[0290] • 在注射位点具有最小发炎信号和极少水肿；

[0291] • 在任何研究动物中都没有发现后期阶段血栓；

[0292] • 化合物和载体处理动物中发炎的严重程度类似:

[0293] • 在任何尾部都没有观察到任何组织坏死;和

[0294] • 发炎和白色血栓是由针注射穿过血管引起的。

[0295] iii. 药代动力学研究

[0296] 在大鼠和狗中进行三个化合物(例如,上表3中的化合物编号1-3)的药代动力学(PKs)研究,与参考化合物-奈妥吡坦(口服给药)进行比较。大鼠PKs研究:研究中试验的大鼠是Wistar大鼠,雄性,体重220-240g,且每组5只大鼠。剂量为10mg/kg,通过静脉内(IV)以1ml/min的速率缓慢推注给药至尾静脉。向每只动物给药的剂量的剂量体积为5ml/kg(预配方为5%葡萄糖溶液)。对照动物接受单独的载体。向每只动物给药的剂量是基于最近记录的体重,且记录每只动物的给药体积。在给药之前,大鼠禁食12hr,随意饮水。在收集240分钟时间点的血液之后,饲喂大鼠。在给药前和静脉内给药之后0.05、0.25、0.5、1、2、4、6、8、24和48hrs在包含EDTA/NaF作为抗凝血药和稳定剂的管中收集0.2-0.3ml的血液。在离心之后,除去血浆,深冷储存在约-20℃直到分析。制备在2、10、40、100、200、1000和2000ng/mL(用包含1%甲酸的甲醇从甲醇原液稀释的)的定量标准曲线。对于标准曲线或QC样品,分别取50ul的标准溶液且掺入50ul的空白大鼠血浆样品,接着加入100ul的乙腈(利用IS)。使用替换化合物标准甲醇溶液的50ul甲醇掺入50ul的大鼠血浆样品,并加入100ul的乙腈(利用IS),用于测定大鼠血浆样品。将在静脉内给药之后时间点3、15和30分钟的血浆样品,分别用空白大鼠血浆稀释10或5倍。使用蛋白质沉淀物(PPP),用乙腈预处理血浆。通过使用偶联HPLC的API4000MS分析大鼠血浆样品。使用瑞格列奈作为内标准。使用内部校准方法对上述表1的化合物1或奈妥吡坦定量,LLQ和标准曲线的线性范围分别为2ng/mL和2-2000ng/mL。

[0297] 狗PKs研究:研究中试验的狗为Beagle狗,体重8-10kg,每组3只雄狗。对12只幼狗进行四个PK实验。剂量为3mg/kg,经由静脉内(IV)缓慢注射到转动的左和右头静脉或左和右隐静脉给药。剂量体积为在葡萄糖5%v/v溶液中2ml/kg,使用输注泵(KDS 220, KD Scientific)以固定注射速率4ml/min进行。向每只动物的给药剂量是基于最近记录的体重,并记录每只动物的给药体积。奈妥吡坦3mg/kg剂量是在载体中以2ml/kg测试的(DMSO:乙醇:吐温溶液=5:4:1:90,v/v),取决于其溶解度。在每个单一PK实验之前,新制备剂量。在给药之前,狗禁食12hr,随意饮水。在收集480min时间点的血液之后,饲喂狗。在给药前和静脉内给药之后2、5、15、30min、1、2、4、6、8、12、24、36、48和72hr于肝素化的/heparinised管中收集0.5ml血液。血浆样品保持在-20℃,直到分析。在2周的冲刷期(washout)之后,相同组(IV给药奈妥吡坦)通过管饲法给药奈妥吡坦3mg/kg,剂量体积为在载体中4ml/kg(羟丙甲基纤维素0.5%,吐温80 0.1%,在蒸馏水中的氯化钠0.9%)。制备的定量标准曲线为2、10、40、100、200、1000和2000ng/mL(用包含1%甲酸的甲醇从甲醇原液稀释的)。对于标准曲线或QC样品,分别取50ul的标准溶液且掺入50ul的空白狗血浆样品,接着加入100ul的乙腈(利用IS)。使用替换化合物标准甲醇溶液的50ul甲醇掺入50ul的狗血浆样品,并加入100ul的乙腈(利用IS),用于测定狗血浆样品。将在静脉内给药之后时间点2、5、15和30分钟的血浆样品,分别用空白狗血浆稀释5或2倍。使用蛋白质沉淀物(PPP),用乙腈预处理血浆。通过使用偶联HPLC的API4000MS分析狗血浆样品。使用MRM(+)分别扫描奈妥吡坦和上表3的化合物编号1-3。使用瑞格列奈作为内标准。

[0298] 发现所有三种化合物,当以3mg/kg的剂量静脉内给药时,在大鼠和狗中有效地转化为奈妥吡坦。还发现化合物编号1以相同剂量用于狗时,与口服奈妥吡坦是生物等效的。比较生物等效性研究的数据报道在下表4中:

[0299] 表4:奈妥吡坦和相关化合物的比较生物等效性研究

	IV			PO
	化合物 1	化合物 2	化合物 3	奈妥吡坦 *
剂量 (mg/kg)	3	3	3	3
服药(mg/kg, 相等于奈妥吡坦)	2.31	2.84	2.84	3
平均 AUC _{0-t} (ng·min/ml)	315627	88732	192730	307285
生物等效性 (%)	103	29	63	

[0301] *参考化合物

[0302] 在整个本申请中,参考各种出版物。将这些出版物的内容以其全部在此并入,分别地且特别地用于包含在参考文献所依据的语句中讨论的素材 (material)。对本领域技术人员显而易见的是,在本发明中可以进行各种修饰和变化,而不会背离本发明的范围或精神。考虑本文公开的本发明和说明书和实施,本发明的其它实施方案将对本领域技术人员是显而易见的。预期说明书和实施例仅仅被认为是示例性的,本发明的真实范围和精神由下述权利要求书界定。

作为时间函数的各种奈妥吡坦盐的降解

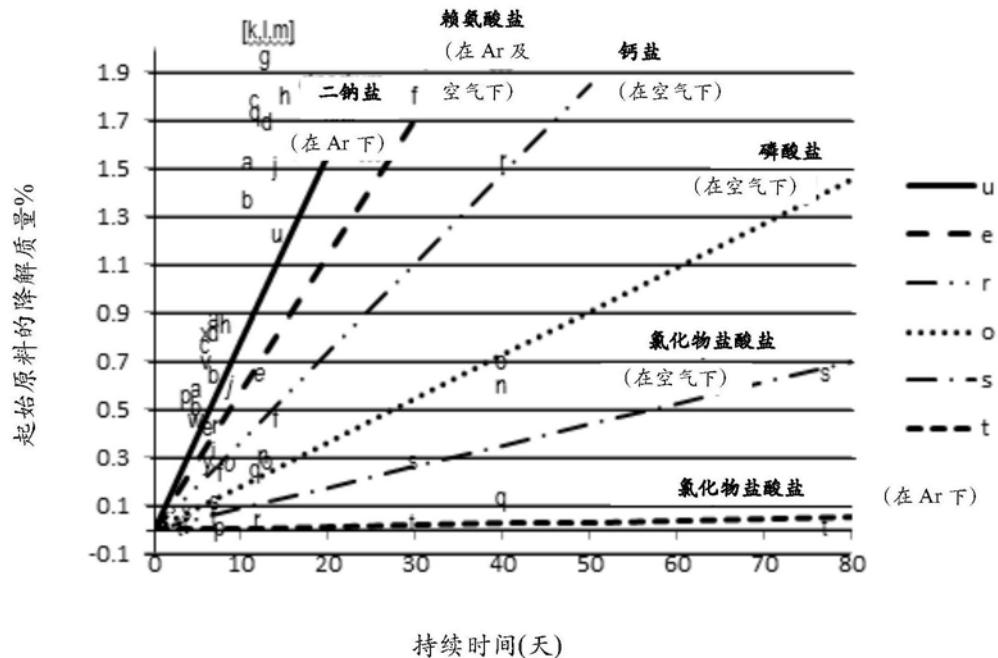


图1