



(12)发明专利



(10)授权公告号 CN 102695545 B

(45)授权公告日 2016.08.17

(21)申请号 201080048158.6

(22)申请日 2010.04.21

(30)优先权数据

61/240,611 2009.09.08 US

61/288,148 2009.12.18 US

(85)PCT国际申请进入国家阶段日

2012.04.20

(86)PCT国际申请的申请数据

PCT/US2010/031956 2010.04.21

(87)PCT国际申请的公布数据

W02011/031350 EN 2011.03.17

(73)专利权人 特色疗法股份有限公司

地址 美国加利福尼亚州

(72)发明人 T·E·詹金斯 C·O·胡斯菲尔德

J·D·塞洛基 J·W·雷

(74)专利代理机构 上海专利商标事务所有限公司 31100

代理人 余颖

(51)Int.Cl.

G07D 489/08(2006.01)

A61K 31/485(2006.01)

A61P 25/04(2006.01)

(56)对比文件

US 2009013768 A1,2009.05.28,

US 2009013768 A1,2009.05.28,

US 20050176644 A1,2005.08.11,

US 7060290 B1,2006.06.13,

US 20090209569 A1,2009.08.20,

US 20090136980 A1,2009.05.28,

审查员 吴永英

权利要求书3页 说明书102页 附图16页

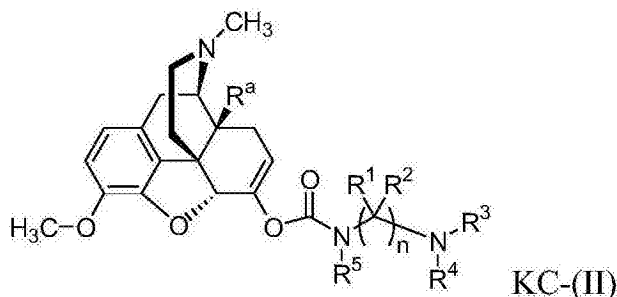
(54)发明名称

包括酶可剪切的酮改性的阿片样物质药物前体以及其可任选的抑制剂的组合物

(57)摘要

在此披露了一种使用药物前体为患者提供包含酮的阿片样物质的方法,该药物前体一旦酶活化和分子内环化就能释放包含酮的阿片样物质。本披露还提供了这类药物前体化合物以及包括这类化合物的药用组合物。这类药用组合物可以可任选地包括一种酶抑制剂,该酶抑制剂与这种或这些酶相互作用以介导该包含酮的阿片样物质从该药物前体的酶控制释放,以便改善该药物前体的酶的剪切。还包括使用这类化合物以及药用组合物的方法。

1. 一种化合物,是具有式KC-(II)的化合物或其盐:



其中:

R^a 是氢或羟基;

R^5 选自(1-6C)烷基、 $-C(O)OR^{60}$ 取代的(1-6C)烷基,其中 R^{60} 是氢或(1-6C)烷基;

每个 R^1 独立地选自氢、(1-6C)烷基和 $-C(O)NR^{21}R^{22}$,其中 R^{21} 和 R^{22} 各自选自氢,(1-6C)烷基, $-C(O)OR^{60}$ 取代的(1-6C)烷基,其中 R^{60} 是氢;

每个 R^2 独立地选自氢、(1-6C)烷基和 $-C(O)NR^{21}R^{22}$,其中 R^{21} 和 R^{22} 各自选自氢,(1-6C)烷基, $-C(O)OR^{60}$ 取代的(1-6C)烷基,其中 R^{60} 是氢;

n 是2或3;

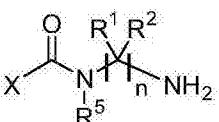
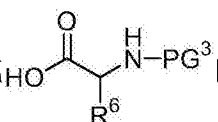
R^3 是氢;

R^4 是一个N-酰基L-氨基酸的残基,所述L-氨基酸选自:丙氨酸、精氨酸、天冬酰胺、天冬氨酸、半胱氨酸、甘氨酸、谷氨酰胺、谷氨酸、组氨酸、异亮氨酸、亮氨酸、赖氨酸、甲硫氨酸、苯丙氨酸、脯氨酸、丝氨酸、苏氨酸、色氨酸、酪氨酸、以及缬氨酸,所述酰基为 $-C(O)R^{30}$, R^{30} 选自氢、(1-6C)烷基或 $-C(O)OR^{60}$ 取代的(1-6C)烷基,其中 R^{60} 是氢或(1-6C)烷基。

2. 如权利要求1所述的化合物,其中 R^4 选自N-酰基L-赖氨酸或N-酰基L-精氨酸。

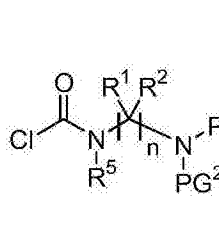
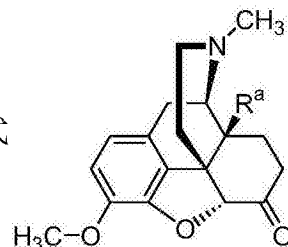
3. 如权利要求2所述的化合物,其中 R^4 是N-酰基L-精氨酸。

4. 一种用于制备如权利要求1所述的化合物的方法,该方法包括:

使具有式:  的化合物与具有式  的化合物接触,其中 PG^3 是

一种氨基保护基,其中X是一种含酮阿片样物质。

5. 一种用于制备如权利要求1所述的化合物的方法,该方法包括:

使具有式:  的化合物与具有式  的化合物接触,

其中 PG^1 和 PG^2 是氨基保护基。

6. 一种药用组合物,包括

一种如权利要求1至3中任何一项所述的化合物,以及

一种药学上可接受的载体。

7. 一种组合物,包括:如权利要求1-3中任一项所述的化合物,该药物前体提供酶控释

放的含酮阿片样物质,以及一种胰蛋白酶抑制剂。

8.一种组合物,包括:

一种包括共价地结合到一个前体部分的含酮阿片样物质的如权利要求1-3中任一项所述的化合物,所述前体部分包括一个胰蛋白酶可剪切的部分,其中通过胰蛋白酶剪切该胰蛋白酶可剪切的部分介导所述含酮阿片样物质的释放;以及

一种胰蛋白酶抑制剂,该胰蛋白酶抑制剂与胰蛋白酶相互作用,所述胰蛋白酶介导所述含酮阿片样物质在所述组合物摄入之后从所述化合物的酶控制释放。

9.一种制备如权利要求8所述组合物的方法,该方法包括:

将如权利要求1-3中任一项所述的化合物与胰蛋白酶抑制剂组合;

其中所述化合物以及胰蛋白酶抑制剂在所述组合物中的量足以减少含酮阿片样物质从所述化合物的释放,从而使得患者多剂次的摄入不提供与之成比例的含酮阿片样物质释放。

10.一种用于鉴定适合于配制在一起的酮改性的阿片样物质药物前体和胰蛋白酶抑制剂的方法,该方法包括:

使如权利要求1-3中任一项所述的化合物、一种胰蛋白酶抑制剂、以及一种胰蛋白酶在一个反应混和物中组合,或

将如权利要求1-3中任一项所述的化合物和一种胰蛋白酶抑制剂给予一个动物或动物组织,

其中所述化合物是酮改性的阿片样物质药物前体,包括共价地结合到一个前体部分的含酮阿片样物质,所述前体部分包括一个胰蛋白酶可剪切的部分,其中通过胰蛋白酶剪切该胰蛋白酶可剪切的部分介导了所述含酮阿片样物质的释放;并且

检测所述化合物的转化率,

其中在胰蛋白酶抑制剂存在下所述化合物转化率与在没有胰蛋白酶抑制剂存在下所述化合物转化率相比下降表明该化合物和胰蛋白酶抑制剂是适合于配制在一起的酮改性的阿片样物质药物前体和胰蛋白酶抑制剂。

11.如权利要求1-3中任何一项所述的化合物或如权利要求6-8中任何一项所述的组合物用于制造在对其有需要的患者中治疗疼痛的药物的用途。

12.如权利要求1-3中任何一项所述的一种化合物或如权利要求6-8中任何一项所述的一种组合物用于制造一种在对其有需要的患者中防止疼痛的药物的用途。

13.权利要求1-3中任一项所述的化合物与胰蛋白酶抑制剂组合用于制造药物的用途,所述药物用于减少含酮改性的阿片样物质药物前体的组合物的药物滥用潜在性,其中该胰蛋白酶抑制剂降低了使用者通过添加胰蛋白酶而从该酮改性的阿片样物质药物前体释放该酮改性的阿片样物质的能力。

14.如权利要求1-3中任一项所述的化合物,其中的化合物选自:

羟考酮6-(N-甲基-N-(2-N'-乙酰基精氨酸))乙基氨基甲酸酯,即化合物KC-2,

N-((S)-4-胍基-1-[2-(甲基-[(5R,9R,13S,14S)-4,5a-环氧-6,7-二脱氢-14-羟基-3-甲氧基-17-甲基吗啡烷-6-氧]羰基-氨基)-乙基氨基甲酰基]-丁基)-丙酰胺酸,即化合物KC-3,

N-((S)-1-{2-[(二氢可待因-6-烯氧基羰基)-甲氨基]-乙基氨基甲酰基-4-胍基}-丁

基)-丙酰胺酸,即化合物KC-4,

6-[[2-(2-乙基氨基-5-胍基-戊酰基氨基)-乙基]-[(5R,9R,13S,14S)-4,5a-环氧-6,7-二脱氢-14-羟基-3-甲氧基-17-甲基吗啡烷-6-氧]-1-烯氧羰基-氨基}-己酸,即化合物KC-5,和

({(S)-2-((S)-2-乙酰氨基-5-胍基-戊酰基氨基)-3-[(羟考酮-烯氧羰基)-甲基-氨基]-丙酰基}-甲基-氨基)-乙酸,即化合物KC-6。

15.如权利要求7-8中任一项所述的组合物,所述胰蛋白酶抑制剂是6-甲脒基萘-2-基4-(二氨基亚甲基氨基)苯甲酸酯,即化合物109。

16.如权利要求6-8中任一项所述的组合物,包含6-甲脒基萘-2-基4-(二氨基亚甲基氨基)苯甲酸酯即化合物109和选自以下的化合物:

羟考酮6-(N-甲基-N-(2-N'-乙酰基精氨酸氨))乙基氨基甲酸酯,即化合物KC-2,

N-[(S)-4-胍基-1-[2-(甲基-[(5R,9R,13S,14S)-4,5a-环氧-6,7-二脱氢-14-羟基-3-甲氧基-17-甲基吗啡烷-6-氧]羰基-氨基)-乙基氨基甲酰基]-丁基]-丙酰胺酸,即化合物KC-3,

N-((S)-1-{2-[(二氢可待因-6-烯氧基羰基)-甲氨基]-乙基氨基甲酰基-4-胍基}-丁基)-丙酰胺酸,即化合物KC-4,

6-[[2-(2-乙基氨基-5-胍基-戊酰基氨基)-乙基]-[(5R,9R,13S,14S)-4,5a-环氧-6,7-二脱氢-14-羟基-3-甲氧基-17-甲基吗啡烷-6-氧]-1-烯氧羰基-氨基}-己酸,即化合物KC-5,和

({(S)-2-((S)-2-乙酰氨基-5-胍基-戊酰基氨基)-3-[(羟考酮-烯氧羰基)-甲基-氨基]-丙酰基}-甲基-氨基)-乙酸,即化合物KC-6。

17.如权利要求9或10所述的方法,所述胰蛋白酶抑制剂是6-甲脒基萘-2-基4-(二氨基亚甲基氨基)苯甲酸酯即化合物109,所述酮改性的阿片样物质药物前体选自:

羟考酮6-(N-甲基-N-(2-N'-乙酰基精氨酸氨))乙基氨基甲酸酯,即化合物KC-2,

N-[(S)-4-胍基-1-[2-(甲基-[(5R,9R,13S,14S)-4,5a-环氧-6,7-二脱氢-14-羟基-3-甲氧基-17-甲基吗啡烷-6-氧]羰基-氨基)-乙基氨基甲酰基]-丁基]-丙酰胺酸,即化合物KC-3,

N-((S)-1-{2-[(二氢可待因-6-烯氧基羰基)-甲氨基]-乙基氨基甲酰基-4-胍基}-丁基)-丙酰胺酸,即化合物KC-4,

6-[[2-(2-乙基氨基-5-胍基-戊酰基氨基)-乙基]-[(5R,9R,13S,14S)-4,5a-环氧-6,7-二脱氢-14-羟基-3-甲氧基-17-甲基吗啡烷-6-氧]-1-烯氧羰基-氨基}-己酸,即化合物KC-5,和

({(S)-2-((S)-2-乙酰氨基-5-胍基-戊酰基氨基)-3-[(羟考酮-烯氧羰基)-甲基-氨基]-丙酰基}-甲基-氨基)-乙酸,即化合物KC-6。

包括酶可剪切的酮改性的阿片样物质药物前体以及其可任选的抑制剂的组合物

[0001] 前言

[0002] 包含酮的阿片样物质是易于受到误用、滥用、或用药过量的影响。因此需要控制对这些药物的使用和接近。控制对这些药物的接近对于管理是昂贵的并且可能导致他们自身不能给药的患者的治疗的否定。例如,用阿片样物质治疗患有急性痛的患者可能被否定除非他们被送到医院。此外,对使用的控制经常是无效的,从而导致实质性的发病率以及有害的社会后果。

[0003] 概述

[0004] 这些实施方案包括多种组合物,这些组合物包括一种酮改性的阿片样物质药物前体,其中该酮改性的阿片样物质药物前体包括一种包含酮的与一种前体部分共价结合的阿片样物质,该前体部分包括一种胰蛋白酶可剪切的部分(moiety),其中通过胰蛋白酶剪切胰蛋白酶部分介导了包含酮的阿片样物质的释放;以及一种与胰蛋白酶相互作用的胰蛋白酶抑制剂,该抑制剂介导了在该组合物的摄食后该包含酮的阿片样物质从该酮改性的阿片样物质药物前体的酶控制释放。这种剪切可以启动、促进或影响包含酮的阿片样物质的释放。

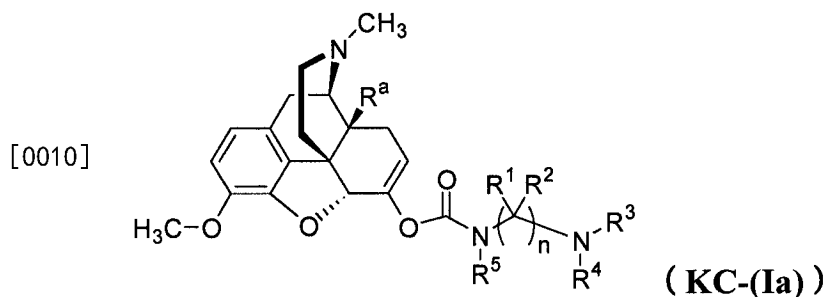
[0005] 这些实施方案包括多个剂量单位,这些剂量单位包括多种组合物,这些组合物包括一种酮改性的阿片样物质药物前体以及一种胰蛋白酶抑制剂,其中该酮改性的阿片样物质药物前体以及胰蛋白酶抑制剂按一个有效量存在于该剂量单位中以在摄食之后提供一种预先选定的药物动力学(PK)曲线。在此外的实施方案中,该预先选定的PK曲线包括至少一个PK参数值,该PK参数值小于在没有抑制剂的情况下在摄食酮改性的阿片样物质药物前体的等效剂量之后释放的包含酮的阿片样物质的PK参数值。在此外的实施方案中,该PK参数值是选自一个包含酮的阿片样物质C_{max}值、包含酮的阿片样物质暴露值以及一个(1/包含酮的阿片样物质T_{max})值。

[0006] 在某些实施方案中,该剂量单位在摄食至少两个剂量单位之后提供了一种预先选定的PK曲线。在相关的实施方案中,这类剂量单位的预先选定的PK曲线是相对于在没有抑制剂时摄食等效剂量的酮改性的阿片样物质药物前体之后的PK曲线而改变的。在相关实施方案中,这一剂量单位提供了渐增数目的剂量单位的摄食提供一种线性PK曲线。在相关实施方案中,这一剂量单位提供了渐增数目的剂量单位的摄食提供一种非线性PK曲线。在相关的实施方案中,这一剂量单位的该PK曲线的PK参数值是选自一个包含酮的阿片样物质C_{max}值、一个(1/包含酮的阿片样物质T_{max})值、以及包含酮的阿片样物质暴露值。

[0007] 这些实施方案包括多种组合物,这些组合物包括一个容器(适合于包含一种用于对一位患者给药的组合物);以及一个如在此所说明的被安置在该容器之内的剂量单位。

[0008] 这些实施方案包括一种酮改性的阿片样物质药物前体的剂量单位以及一种胰蛋白酶抑制剂,其中该剂量单位具有从1微克到2克的总重量。这些实施方案包括一种酮改性的阿片样物质药物前体和一种胰蛋白酶抑制剂的多种药用组合物,其中酮改性的阿片样物质药物前体和胰蛋白酶抑制剂的总重量是从每克该组合物的0.1%到99%。

[0009] 这些实施方案包括多种组合物和剂量单位,其中该酮改性的阿片样物质药物前体是具有以下式KC-(Ia)的化合物:



[0011] 其中:

[0012] R^a是氢或羟基;

[0013] R⁵是选自烷基、取代的烷基、芳烷基、取代的芳烷基、芳基以及取代的芳基;

[0014] 每个R¹独立地选自氢、烷基、取代的烷基、芳基、取代的芳基、酰基、以及氨酰基;

[0015] 每个R²独立地选自氢、烷基、取代的烷基、芳基、取代的芳基、酰基、以及氨酰基;

[0016] 或R¹和R²连同它们所附接的碳形成一个环烷基、取代的环烷基、芳基、或取代的芳基,或在相邻碳原子上的两个R¹或R²基团连同它们所附接的碳原子形成一个环烷基、取代的环烷基、芳基、或取代的芳基;

[0017] n是从2至4的一个整数;

[0018] R³是氢;

[0019] R⁴是 $\left[\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{C} \\ | \\ \text{R}^6 \end{array} \right] \text{W} \left[\begin{array}{c} \text{R}^7 \end{array} \right]_p$;

[0020] 每个R⁶独立地选自氢、烷基、取代的烷基、芳基、取代的芳基、芳烷基、取代的芳烷基、杂烷基、取代的杂烷基、杂芳基、取代的杂芳基、杂芳基烷基、以及取代的杂芳基烷基,或可任选地R⁶和R⁷连同它们结合的原子形成一个环杂烷基或取代的环杂烷基的环;

[0021] 每个W独立地是-NR⁸、-O-、或-S-;

[0022] 每个R⁸独立地选自氢、烷基、取代的烷基、芳基以及取代的芳基,或可任选地每个R⁶和R⁸独立地连同它们结合的原子形成一个环杂烷基或取代的环杂烷基的环;

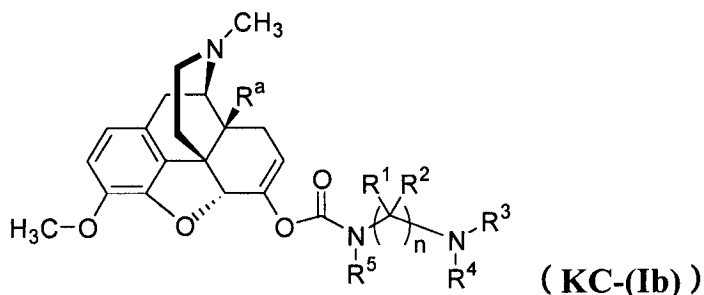
[0023] p是从1至100的一个整数;并且

[0024] R⁷是选自氢、烷基、取代的烷基、酰基、取代的酰基、烷氧羰基、取代的烷氧羰基、芳基、取代的芳基、芳烷基、以及取代的芳烷基;

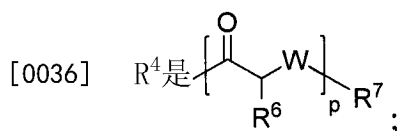
[0025] 或其一种盐、水合物或溶剂化物。

[0026] 这些实施方案包括多种组合物和剂量单位,其中该酮改性的阿片样物质药物前体是具有以下式KC-(Ib)的化合物:

[0027]



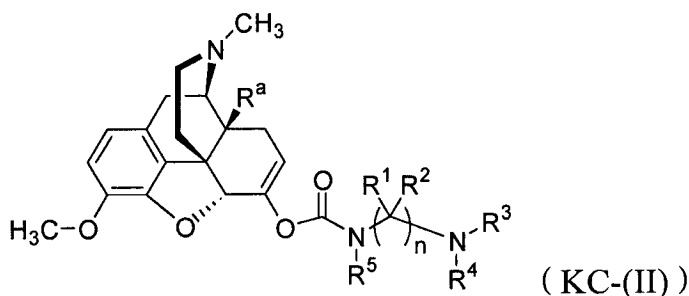
[0028] 其中：

[0029] R^a 是氢或羟基；[0030] R^5 是选自烷基、取代的烷基、芳烷基、取代的芳烷基、芳基以及取代的芳基；[0031] 每个 R^1 独立地选自氢、烷基、取代的烷基、芳基、取代的芳基、酰基、以及氨基酰基；[0032] 每个 R^2 独立地选自氢、烷基、取代的烷基、芳基、取代的芳基、酰基、以及氨基酰基；[0033] 或 R^1 和 R^2 与它们附连到其上的碳一起形成一个环烷基或取代的环烷基基团，或在邻近的碳原子上的两个 R^1 或 R^2 基团与它们附连到其上的这些碳原子一起形成一个环烷基或取代的环烷基基团；[0034] n 是从2至4的一个整数；[0035] R^3 是氢；[0037] 每个 R^6 是独立地选自氢、烷基、取代的烷基、芳基、取代的芳基、芳烷基、取代的芳烷基、杂烷基、取代的杂烷基、杂芳基、取代的杂芳基、杂芳基烷基、以及取代的杂芳基烷基，或可任选地 R^6 和 R^7 连同它们结合的原子形成一个环杂烷基或取代的环杂烷基的环；[0038] 每个 W 独立地是 $-NR^8-$ 、 $-O-$ 、或 $-S-$ ；[0039] 每个 R^8 独立地选自氢、烷基、取代的烷基、芳基以及取代的芳基，或可任选地每个 R^6 和 R^8 独立地连同它们结合的原子形成一个环杂烷基或取代的环杂烷基的环；[0040] p 是从1到100的一个整数；并且[0041] R^7 是选自氢、烷基、取代的烷基、酰基、取代的酰基、烷氧羰基、取代的烷氧羰基、芳基、取代的芳基、芳烷基、以及取代的芳烷基；

[0042] 或其一种盐、水合物或溶剂化物。

[0043] 这些实施方案包括多种组合物和剂量单位，其中该酮改性的阿片样物质药物前体是具有以下式KC-(II)的化合物：

[0044]



[0045] 其中：

[0046] R^a 是氢或羟基；

[0047] R^5 是选自(1-6C)烷基、(1-6C)取代的烷基、 $-(CH_2)_q(C_6H_4)-COOH$ 、 $-(CH_2)_q(C_6H_4)-COOCH_3$ 、以及 $-(CH_2)_q(C_6H_4)-COOCH_2CH_3$ ，其中 q 是从1至10的一个整数；

[0048] 每个 R^1 独立地选自氢、烷基、取代的烷基、芳基、取代的芳基、酰基、以及氨酰基；

[0049] 每个 R^2 独立地选自氢、烷基、取代的烷基、芳基、取代的芳基、酰基、以及氨酰基；

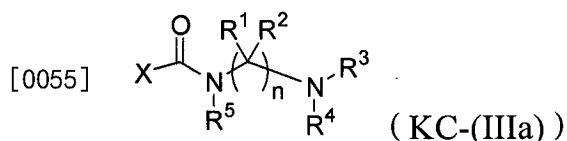
[0050] 或 R^1 和 R^2 与它们附连到其上的碳一起形成一个环烷基或取代的环烷基基团，或在邻近的碳原子上的两个 R^1 或 R^2 基团与它们附连到其上的这些碳原子一起形成一个环烷基或取代的环烷基基团；

[0051] n 是2或3；

[0052] R^3 是氢；

[0053] R^4 是一个选自：丙氨酸、精氨酸、天冬酰胺、天冬氨酸、半胱氨酸、甘氨酸、谷氨酰胺、谷氨酸、组氨酸、异亮氨酸、亮氨酸、赖氨酸、甲硫氨酸、苯丙氨酸、脯氨酸、丝氨酸、苏氨酸、色氨酸、酪氨酸、以及缬氨酸的L-氨基酸的残基，或任何所述氨基酸的N-酰基衍生物的一个残基；或由至少两个独立地选自：丙氨酸、精氨酸、天冬酰胺、天冬氨酸、半胱氨酸、甘氨酸、谷氨酰胺、谷氨酸、组氨酸、异亮氨酸、亮氨酸、赖氨酸、甲硫氨酸、苯丙氨酸、脯氨酸、丝氨酸、苏氨酸、色氨酸、酪氨酸、以及缬氨酸的L-氨基酸残基构成的肽的一个残基或其N-酰基衍生物的一个残基。

[0054] 这些实施方案包括多种组合物和剂量单位，其中该酮改性的阿片样物质药物前体是具有以下式KC-(IIIa)的化合物：



[0056] 其中：

[0057] X 代表一个包含酮的阿片样物质的残基，其中该酮的对应的烯醇的基团的氢原子被一个共价键替换为 $-C(O)-NR^5-(C(R^1)(R^2))_n-NR^3R^4$ ；

[0058] R^5 是选自烷基、取代的烷基、芳烷基、取代的芳烷基、芳基以及取代的芳基；

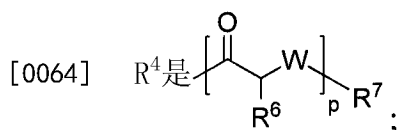
[0059] 每个 R^1 独立地选自氢、烷基、取代的烷基、芳基、取代的芳基、酰基、以及氨酰基；

[0060] 每个 R^2 独立地选自氢、烷基、取代的烷基、芳基、取代的芳基、酰基、以及氨酰基；

[0061] 或 R^1 和 R^2 连同它们所附接的碳形成一个环烷基、取代的环烷基、芳基、或取代的芳基，或在相邻碳原子上的两个 R^2 或 R^3 基团连同它们所附接的碳原子形成一个环烷基、取代的环烷基、芳基、或取代的芳基；

[0062] n 是从2至4的一个整数；

[0063] R^3 是氢；



[0065] 每个 R^6 是独立地选自氢、烷基、取代的烷基、芳基、取代的芳基、芳烷基、取代的芳烷基、杂烷基、取代的杂烷基、杂芳基、取代的杂芳基、杂芳基烷基、以及取代的杂芳基烷基，或可任选地 R^6 和 R^7 连同它们结合的原子形成一个环杂烷基或取代的环杂烷基的环；

[0066] 每个W独立地是-NR⁸-、-O-、或-S-；

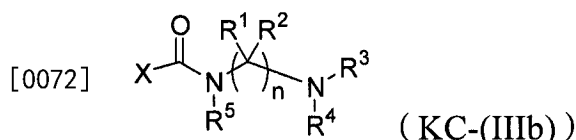
[0067] 每个R⁸独立地选自氢、烷基、取代的烷基、芳基、以及取代的芳基，或可任选地每个R⁶和R⁸独立地连同它们结合的原子形成一个环杂烷基或取代的环杂烷基的环；

[0068] p是从1到100的一个整数；并且

[0069] R⁷是选自氢、烷基、取代的烷基、酰基、取代的酰基、烷氧羰基、取代的烷氧羰基、芳基、取代的芳基、芳烷基、以及取代的芳烷基；

[0070] 或其一种盐、水合物或溶剂化物。

[0071] 这些实施方案包括多种组合物和剂量单位，其中该酮改性的阿片样物质药物前体是具有以下式KC-(IIIb)的化合物：



[0073] 其中：

[0074] X代表一个包含酮的阿片样物质的残基，其中该酮的对应的烯醇的基团的氢原子被一个共价键替换为-C(O)-NR⁵-(C(R¹)(R²))_n-NR³R⁴；

[0075] R⁵是选自烷基、取代的烷基、芳烷基、取代的芳烷基、芳基以及取代的芳基；

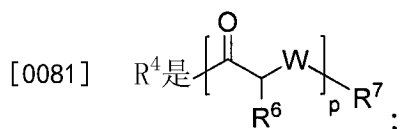
[0076] 每个R¹独立地选自氢、烷基、取代的烷基、芳基、取代的芳基、酰基、以及氨酰基；

[0077] 每个R²独立地选自氢、烷基、取代的烷基、芳基、取代的芳基、酰基、以及氨酰基；

[0078] 或R¹和R²与它们附连到其上的碳一起形成一个环烷基或取代的环烷基基团，或在邻近的碳原子上的两个R¹或R²基团与它们附连到其上的这些碳原子一起形成一个环烷基或取代的环烷基基团；

[0079] n是从2至4的一个整数；

[0080] R³是氢；



[0082] 每个R⁶是独立地选自氢、烷基、取代的烷基、芳基、取代的芳基、芳烷基、取代的芳烷基、杂烷基、取代的杂烷基、杂芳基、取代的杂芳基、杂芳基烷基、以及取代的杂芳基烷基，或可任选地R⁶和R⁷连同它们结合的原子形成一个环杂烷基或取代的环杂烷基的环；

[0083] 每个W独立地是-NR⁸-、-O-、或-S-；

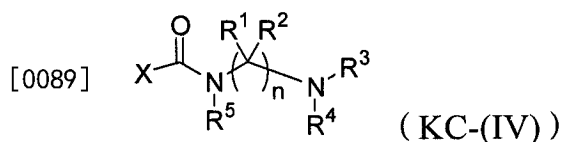
[0084] 每个R⁸独立地选自氢、烷基、取代的烷基、芳基、以及取代的芳基，或可任选地每个R⁶和R⁸独立地连同它们结合的原子形成一个环杂烷基或取代的环杂烷基的环；

[0085] p是从1到100的一个整数；并且

[0086] R⁷是选自氢、烷基、取代的烷基、酰基、取代的酰基、烷氧羰基、取代的烷氧羰基、芳基、取代的芳基、芳烷基、以及取代的芳烷基；

[0087] 或其一种盐、水合物或溶剂化物。

[0088] 这些实施方案包括多种组合物和剂量单位，其中该酮改性的阿片样物质药物前体是具有以下式KC-(IV)的化合物：



[0090] 其中：

[0091] X代表一个包含酮的阿片样物质的残基，其中该酮的对应的烯醇的基团的氢原子被一个共价键替换为 $-C(O)-NR^5-(C(R^1)(R^2))_n-NR^3R^4$ ；

[0092] R^5 是选自(1-6C)烷基、(1-6C)取代的烷基、 $-(CH_2)_q(C_6H_4)-COOH$ 、 $-(CH_2)_q(C_6H_4)-COOCH_3$ 、以及 $-(CH_2)_q(C_6H_4)-COOCH_2CH_3$ ，其中q是从1至10的一个整数；

[0093] 每个 R^1 独立地选自氢、烷基、取代的烷基、芳基、取代的芳基、酰基、以及氨酰基；

[0094] 每个 R^2 独立地选自氢、烷基、取代的烷基、芳基、取代的芳基、酰基、以及氨酰基；

[0095] 或 R^1 和 R^2 与它们附连到其上的碳一起形成一个环烷基或取代的环烷基基团，或在邻近的碳原子上的两个 R^1 或 R^2 基团与它们附连到其上的这些碳原子一起形成一个环烷基或取代的环烷基基团；

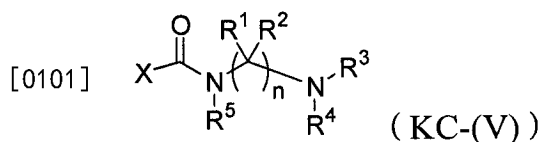
[0096] n是2或3；

[0097] R^3 是氢；

[0098] R^4 是一个选自：丙氨酸、精氨酸、天冬酰胺、天冬氨酸、半胱氨酸、甘氨酸、谷氨酰胺、谷氨酸、组氨酸、异亮氨酸、亮氨酸、赖氨酸、甲硫氨酸、苯丙氨酸、脯氨酸、丝氨酸、苏氨酸、色氨酸、酪氨酸、以及缬氨酸的L-氨基酸的残基，或任何所述氨基酸的N-酰基衍生物的一个残基；或由至少两个独立地选自：丙氨酸、精氨酸、天冬酰胺、天冬氨酸、半胱氨酸、甘氨酸、谷氨酰胺、谷氨酸、组氨酸、异亮氨酸、亮氨酸、赖氨酸、甲硫氨酸、苯丙氨酸、脯氨酸、丝氨酸、苏氨酸、色氨酸、酪氨酸、以及缬氨酸的L-氨基酸残基构成的肽的一个残基或其N-酰基衍生物的一个残基；

[0099] 或其一种盐、水合物或溶剂化物。

[0100] 这些实施方案包括多种组合物和剂量单位，其中该酮改性的阿片样物质药物前体是具有以下式KC-(V)的化合物：



[0102] 其中：

[0103] X代表一个包含酮的阿片样物质的残基，其中该酮的对应的烯醇的基团的氢原子被一个共价键替换为 $-C(O)-NR^5-(C(R^1)(R^2))_n-NR^3R^4$ ；

[0104] R^5 是选自烷基、取代的烷基、芳烷基、取代的芳烷基、芳基以及取代的芳基；

[0105] 每个 R^1 独立地选自氢、烷基、取代的烷基、芳基、取代的芳基、酰基、以及氨酰基；

[0106] 每个 R^2 独立地选自氢、烷基、取代的烷基、芳基、取代的芳基、酰基、以及氨酰基；

[0107] 或 R^1 和 R^2 连同它们所附接的碳形成一个环烷基、取代的环烷基、芳基、或取代的芳基，或在相邻碳原子上的两个 R^1 或 R^2 基团连同它们所附接的碳原子形成一个环烷基、取代的环烷基、芳基、或取代的芳基；

[0108] n是从2至4的一个整数；

[0109] R^3 是氢；

[0110] R^4 是一个胰蛋白酶可剪切的部分；

[0111] 或其一种盐、水合物或溶剂化物。

[0112] 这些实施方案包括用于治疗患者的多种方法，这些方法包括将如在此所描述的任一组合物或剂量单位给予需要它的患者。这些实施方案包括用于减少治疗副作用的多种方法，这些方法包括将如在此所描述的任一组合物或剂量单位给予需要它的患者。这些实施方案包括用于提高患者对由临床医生所开处方治疗的顺应性的多种方法，这些方法包括将如在此所描述的任一组合物或剂量单位给予需要它的患者。这类实施方案可以提供与使用药物和/或使用药物前体而没有抑制剂同具有抑制剂的药物前体相比的患者相比，患者对所开处方治疗的改进的顺应性。

[0113] 这些实施方案包括用于减少非故意过量的包含酮的阿片样物质的风险率，这些方法包括将如在此所描述的任一药用组合物或剂量单位直接给予需要治疗的患者。

[0114] 这些实施方案包括制造一个剂量单位的多种方法，这些方法包括将一个酮改性的阿片样物质药物前体与一个胰蛋白酶抑制剂组合在一个剂量单位中，其中该酮改性的阿片样物质药物前体以及胰蛋白酶抑制剂按一个有效量存在于该剂量单位中以减少该包含酮的阿片样物质从该酮改性的阿片样物质药物前体释放。

[0115] 这些实施方案包括阻止误用或滥用多个剂量单位的酮改性的阿片样物质药物前体的多种方法，这些方法包括将一种酮改性的阿片样物质药物前体与一种胰蛋白酶抑制剂组合在一个剂量单位中，其中该酮改性的阿片样物质药物前体以及胰蛋白酶抑制剂按一个有效量存在于该剂量单位中以减少该包含酮的阿片样物质从该酮改性的阿片样物质药物前体的释放，这样使得由患者摄食多个剂量单位之后不提供成比例的包含酮的阿片样物质的释放。在此外的实施方案中，与在没有抑制剂的情况下由等效剂量药物前体的药物释放相比，药物释放被减少。

[0116] 一个实施方案是用于鉴定一种药物前体和GI酶抑制剂适合于配制在一个剂量单位中的方法。这种方法例如可以在体外测定、体内测定、或活体外测定中进行。

[0117] 这些实施方案包括用于鉴定适合于配制在一个剂量单位中的酮改性的阿片样物质药物前体和胰蛋白酶抑制剂的多种方法，这些方法包括将一种酮改性的阿片样物质药物前体、一种胰蛋白酶抑制剂以及胰蛋白酶在一种反应混合物中组合，并且检测酮改性的阿片样物质药物前体转化率，其中与在没有该胰蛋白酶抑制剂的情况下酮改性的阿片样物质药物前体转化率相比，在该胰蛋白酶抑制剂存在下酮改性的阿片样物质药物前体转化率的下降表明该酮改性的阿片样物质药物前体与胰蛋白酶抑制剂适合于配制在一个剂量单位中。

[0118] 这些实施方案包括用于鉴定适合于配制在一个剂量单位中的酮改性的阿片样物质药物前体和胰蛋白酶抑制剂的多种方法，这些方法包括将一种酮改性的阿片样物质药物前体和一种胰蛋白酶抑制剂给予一个动物，并且检测酮改性的阿片样物质药物前体转化率，其中与在没有该胰蛋白酶抑制剂的情况下包含酮的阿片样物质药物前体转化率相比，在该胰蛋白酶抑制剂存在下包含酮的阿片样物质药物前体转化率的下降表明该酮改性的阿片样物质药物前体与胰蛋白酶抑制剂适合于配制在一个剂量单位中。在某些实施方案中，该给予包括将渐增剂量的抑制剂与一个选定的固定剂量酮改性的阿片样物质药物前体共剂量给药该动物。检测药物前体转化率可以有助于鉴定用于提供预先选定的药物动力学

(PK)曲线的抑制剂的一个剂量和酮改性的阿片样物质药物前体的一个剂量。这类方法例如可以在体内测定或活体外测定中实施。

[0119] 这些实施方案包括用于鉴定适合于配制在一个剂量单位中的酮改性的阿片样物质药物前体和胰蛋白酶抑制剂的多种方法,这些方法包括将一种酮改性的阿片样物质药物前体和一种胰蛋白酶抑制剂给予一个动物组织,并且检测酮改性的阿片样物质药物前体转化率,其中与在没有该胰蛋白酶抑制剂的情况下酮改性的阿片样物质药物前体转化率相比,在该胰蛋白酶抑制剂存在下酮改性的阿片样物质药物前体转化率的下降表明该酮改性的阿片样物质药物前体与胰蛋白酶抑制剂适合于配制在一个剂量单位中。

[0120] 附图简要说明

[0121] 图1是一个示意图,表示对于一个固定剂量的药物前体,一种GI酶抑制剂(“抑制剂”,X轴)渐增水平对PK参数(例如药物C_{max})(Y轴)的影响。抑制剂对一种药物前体PK参数的影响可以是范围从不可检测的到中等、到完全抑制(即没有可检测出的药物释放)。

[0122] 图2提供了在血浆中药物浓度(Y轴)随着时间(X轴)的示意图。图A是药物前体(具有一种GI酶抑制剂)的摄食之后的药物动力学(PK)曲线(虚线)的示意图,其中该药物C_{max}相对于没有抑制剂的药物前体的PK曲线(实线)被改进。图B是药物前体(具有抑制剂)的摄食之后的药物动力学(PK)曲线(虚线)的示意图,其中该药物C_{max}和药物T_{max}相对于没有抑制剂的药物前体的PK曲线(实线)被改进。图C是药物前体(具有抑制剂)的摄食之后的PK曲线(虚线)的示意图,其中该药物T_{max}相对于没有抑制剂的药物前体的PK曲线(实线)被改进。

[0123] 图3提供的示意图代表不同浓度剂量PK曲线,它们可以由本披露的多个剂量单位(X轴)的给药而产生。可以通过调整包含在一个单剂量单位中药物前体与GI酶抑制剂的相对量值或通过在该剂量单位中使用不同药物前体或抑制剂而提供不同PK曲线(如在此对于一种代表性的PK参数,药物C_{max}(Y轴)示例的)。

[0124] 图4示出了在大鼠中口服(PO)一种羟考酮药物前体后羟考酮产物的血浆浓度随时间的过程。

[0125] 图5示出了在大鼠中静脉注射(IV)一种羟考酮药物前体后的羟考酮产物的一种血浆浓度随时间的过程。

[0126] 图6示出了暴露于多种可立即可供使用的日用化学品或酶制剂时羟考酮从一种羟考酮药物前体的释放。

[0127] 图7示出了在胰蛋白酶抑制剂不存在或存在时,在体外孵育该药物前体和胰蛋白酶之后羟考酮药物前体的消失和羟考酮的存在。

[0128] 图8比较了在将药物前体化合物KC-2单独地以及化合物KC-2与胰蛋白酶抑制剂化合物109P0给予大鼠之后随着时间羟考酮的平均血浆浓度。

[0129] 图9比较了在将渐增剂量的药物前体化合物KC-2给予大鼠之后随着时间羟考酮释放的平均血浆浓度。

[0130] 图10比较了在将药物前体化合物KC-2与增加量的共剂量的胰蛋白酶抑制剂化合物109P0给予大鼠之后随着时间羟考酮释放的平均血浆浓度。

[0131] 图11比较了在将增加量的化合物KC-3P0给予大鼠之后随着时间羟考酮释放的平均血浆浓度。

[0132] 图12示出了在大鼠中静脉注射(IV)药物前体化合物KC-3后具有羟考酮产物的一种血浆浓度随时间的过程。

[0133] 图13比较了在将药物前体化合物KC-3与增加量的共剂量的胰蛋白酶抑制剂化合物109P0给予大鼠之后随着时间羟考酮释放的平均血浆浓度。

[0134] 图14表明了暴露于多种日用化学品和酶制剂时羟考酮从药物前体化合物KC-3的释放。

[0135] 图15示出了在大鼠中静脉注射(IV)药物前体化合物KC-4后羟考酮产物的血浆浓度随时间的过程。

[0136] 图16比较了在将药物前体化合物KC-4与或不与共剂量的胰蛋白酶抑制剂P0给予大鼠之后随着时间羟考酮释放的平均血浆浓度。

[0137] 图17表明了将化合物KC-5P0给予大鼠之后随着时间羟考酮释放的平均血浆浓度。

[0138] 图18示出了在大鼠中静脉注射(IV)药物前体化合物KC-5后羟考酮产物的血浆浓度随时间的过程。

[0139] 图19表明了将化合物KC-6P0给予大鼠之后随着时间羟考酮释放的平均血浆浓度。

[0140] 图20示出了在大鼠中静脉注射(IV)药物前体化合物KC-6后羟考酮产物的血浆浓度随时间的过程。

[0141] 定义

[0142] 以下术语具有以下含义,除非另外指出。任何未定义的术语具有它们领域公认的含义。

[0143] 如在此使用的,术语“烷基”本身或作为另一个取代基的一部分是指通过从一个母体烷的一个单个碳原子上去除一个氢原子而得到的一个饱和的分支的或直链的单价烃基。典型的烷基基团包括但不限于甲基、乙基、丙基,例如丙烷-1-基或丙烷-2-基;以及丁基,例如丁烷-1-基、丁烷-2-基、2-甲基-丙烷-1-基或2-甲基-丙烷-2-基。在某些实施方案中,烷基基团包括从1至20个碳原子。在其他实施方案中,烷基基团包括从1至10个碳原子。在又另外的实施方案中,烷基基团包括从1至6个碳原子,例如从1至4个碳原子。

[0144] “饱和烷基”(Alkanyl)本身或作为另一个取代基的一部分是指通过从一个烷的一个单个碳原子上去除一个氢原子而得到的一个饱和的、分支的或直链的或环的烷基。典型的饱和烷基包括但不限于甲烷基;乙烷基;丙烷基类,例如丙-1-烷-1-基、丙-2-烷-基(异丙基)、环丙烷-1-基等;丁烷基类,例如丁烷-1-基、丁烷-2-基(仲丁烷基)、2-甲基-丙烷-1-基(异丁基)、2-甲基-丙烷-2-基(叔丁基)、环丁烷-1-基、等;以及类似物。

[0145] “烯基”是指一个分支的或无支链的饱和烃链,通常具有从1到40个碳原子,更通常具有从1到10个碳原子,并且更通常具有1到6个碳原子。这个术语是通过诸如亚甲基(-CH₂-)、亚乙基(-CH₂CH₂-)、亚丙基异构体(例如-CH₂CH₂CH₂-和-CH(CH₃)CH₂-)以及类似基团示例的。

[0146] “烯基”本身或作为另一个取代基的一部分是指通过从一个烯的一个单个的碳原子上去除一个氢原子而得到的具有至少一个碳-碳双键的一个不饱和的支链的、直链的或环的烷基。该基团可以是围绕这个或这些双键的顺式构象或反式构象。典型的烯基基团包

括但不限于乙烯基;丙烯基,例如丙-1-烯-1-基、丙-1-烯-2-基、丙-2-烯-1-基(烯丙基)、丙-2-烯-2-基、环丙-1-烯-1-基、环丙-2-烯-1-基;丁烯基,例如丁-1-烯-1-基、丁-1-烯-2-基、2-甲基-丙-1-烯-1-基、丁-2-烯-1-基、丁-2-烯-1-基、丁-2-烯-2-基、丁-1,3-二烯-1-基、丁-1,3-二烯-2-基、环丁-1-烯-1-基、环丁-1-烯-3-基、环丁-1,3-二烯-1-基,等;以及类似物。

[0147] “炔基”本身或作为另一个取代基的一部分是指通过从一个炔的一个单个的碳原子上去除一个氢原子而得到的具有至少一个碳-碳三键的一个不饱和的支链的、直链的或环的烷基。典型的炔基基团包括但不限于乙炔基;丙炔基类,例如丙-1-炔-1-基、丙-2-炔-1-基、等;丁炔基类,例如丁-1-炔-1-基、丁-1-炔-3-基、丁-3-炔-1-基、等;以及类似物。

[0148] “酰基”本身或作为另一个取代基的一部分是指一个基团-C(O)R³⁰,其中R³⁰是如在此定义的氢、烷基、环烷基、环杂烷基、芳基、芳烷基、杂烷基、杂芳基、杂芳基烷基以及它们的取代的形式。代表性的实例包括但不限于甲酰基、乙酰基、环己基羰基、环己基甲基羰基、苯甲酰基、苄基羰基、胡椒基、琥珀酰基、和丙二酰基以及类似物。

[0149] 术语“氨酰基”是指基团-C(O)NR²¹R²²,其中R²¹和R²²是独立地选自下组,该组由以下各项组成:氢、烷基、取代的烷基、烯基、取代的烯基、炔基、取代的炔基、芳基、取代的芳基、环烷基、取代的环烷基、环烯基、取代的环烯基、杂芳基、取代的杂芳基、杂环以及取代的杂环并且其中R²¹和R²²任选地与结合到其上的氮连接在一起从而形成一个杂环或取代的杂环基团,并且其中烷基、取代的烷基、烯基、取代的烯基、炔基、取代的炔基、环烷基、取代的环烷基、环烯基、取代的环烯基、芳基、取代的芳基、杂芳基、取代的杂芳基、杂环以及取代的杂环是如在此定义的。

[0150] “烷氧基”自身或作为另一个取代基的一部分是指一个基团-OR³¹,其中R³¹代表如在此定义的一个烷基或环烷基基团。代表性的实例包括但不限于甲氧基、乙氧基、丙氧基、丁氧基、环己氧基以及类似物。

[0151] “烷氧基羰基”自身或作为另一个取代基的一部分是指一个基团-C(O)OR³¹,其中R³¹代表如在此定义的一个烷基或环烷基基团。代表性的实例包括但不限于甲氧基羰基、乙氧基羰基、丙氧基羰基、丁氧基羰基、环己氧基羰基以及类似物。

[0152] “芳基”自身或作为另一个取代基的一部分是指通过从一个芳香族环系统的一个单个的碳原子上去除一个氢原子而得到的一个单价的芳香族烃基。典型的芳基基团包括但不限于从下组衍生的基团,该组的组成为:醋蒎烯、茛、醋菲烯、蒽、萘、苯、屈、蒾、荧蒽、芴、并六苯、己芬、并环己二烯(hexalene)、as-茛满烯(as-indacene)、s-茛满烯(s-indacene)、茛满、茛、蔡、并八苯(octacene)、辛芬(octaphene)、并环辛二烯(octalene)、卵苯、戊-2,4-二烯、并五苯、并环戊二烯、戊芬、茛、菲、菲、七曜烯、茛、吡蒽、玉红省、三亚苯、三蔡以及类似物。在某些实施方案中,芳基基团包括从6至20个碳原子。在某些实施方案中,芳基基团包括从6至12个碳原子。芳基基团的实例是苯基和蔡基。

[0153] “芳烷基”本身或作为另一个取代基的一部分是指一个非环状的烷基基团,其中键合到一个碳元素上(典型地一个末端或sp³碳原子)的多个氢原子之一被一个芳基基团替换。典型的芳烷基基团包括但不限于苄基、2-苯乙烷-1-基(2-phenylethan-1-yl)、2-苯乙烷-1-基、蔡基甲基、2-蔡乙烷-1-基(2-naphthylethan-1-yl)、2-蔡乙烷-1-基、蔡并苄基(naphthobenzyl)、2-蔡并苯基乙烷-1-基(2-naphthophenylethan-1-yl)以及类似物。当旨

在是特异性烷基部分时,使用以下命名芳基饱和烷基(arylalkanyl)、芳基链烯基、和/或芳基链炔基(arylalkynyl)。在某些实施方案中,芳烷基基团是(C₇-C₃₀)芳烷基,例如该芳烷基基团的饱和烷基(alkanyl)、链烯基(alkenyl)或链炔基(alkynyl)部分是(C₁-C₁₀)并且该芳基部分是(C₆-C₂₀)。在某些实施方案中,芳烷基基团是(C₇-C₂₀)芳烷基,例如该芳烷基基团的饱和烷基、链烯基或链炔基部分是(C₁-C₈)并且该芳基部分是(C₆-C₁₂)。

[0154] “芳芳基”(Arylaryl)自身或作为另一个取代基的一部分是指通过从一个环系统的一个单个的碳原子上去除一个氢原子而得到的一个单价的烃基,在该环系统中两个或更多个相同的或不相同的芳环系统直接通过一个单键相连,其中这类直接环连接的数目比所包括的芳环系统少一个。典型的芳芳基基团包括但不限于联苯基、三苯基、苯基-萘基、联萘基、联苯基-萘基以及类似物。在一个烷芳基基团中的碳原子数目是特定的时,该数目是指包括每个芳环的碳原子。例如,(C₅-C₁₄)芳芳基是一种芳芳基基团,其中各芳环包括从5到14个碳,例如、联苯基、三苯基、联萘基、苯萘基(phenylnapthyl)等等。在某些实施方案中,一个芳芳基基团的每个芳环系统独立是(C₅-C₁₄)芳香族的。在某一个实施方案中,一种芳芳基基团的每个芳环系统独立是(C₅-C₁₀)芳香族的。在某些实施方案中,每个芳环系统是相同的,例如联苯基、三苯基、联萘基、三萘基。

[0155] “环烷基”本身或作为另一个取代基的一部分是指一个饱和的或不饱和的环烷基。当旨在是一个特异性饱和水平时,使用以下命名“环饱和烷基”或“环烯基”。典型地环烷基基团包括但不限于从环丙烷、环丁烷、环戊烷、环己烷以及类似物衍生的基团。在某些实施方案中,环烷基基团是(C₃-C₁₀)环烷基。在某些实施方案中,环烷基基团是(C₃-C₇)环烷基。

[0156] “环杂烷基”或“杂环基”本身或作为另一个取代基的部分是指一个饱和的或不饱和的环烷基,其中一个或多个碳原子(以及任何相关的氢原子)独立地被相同的或不同的杂原子替换。用于替换这个或这些碳原子的典型的杂原子包括但不限于N、P、O、S、Si、等。当旨在是一个特异性饱和水平时,使用以下命名“环杂饱和烷基”或“杂环烯基”。典型地环杂烷基基团包括但不限于从环氧化合物、氮杂类(azirines)、硫杂环丙烷、咪唑烷、吗啉、哌嗪、哌啶、吡啶烷、吡咯烷、奎宁环定以及类似物衍生的基团。

[0157] “杂烷基、杂饱和烷基(Heteroalkanyl)杂烯基以及杂炔基”本身或作为另一个取代基的一部分对应地是烷基、饱和烷基、链烯基以及炔基基团,其中一个或多个碳原子(以及任何相关的氢原子)独立地被相同的或不同的杂原子替换。可以被包括在这些基团中的典型的杂原子基团包括但不限于-O-、-S-、-S-S-、-O-S-、-NR³⁷R³⁸-、-N=N-、-N=N-、-N=N-NR³⁹R⁴⁰-、-PR⁴¹-、-P(O)₂-、-POR⁴²-、-O-P(O)₂-、-S-O-、-S-(O)-、-SO₂-、-SnR⁴³R⁴⁴-以及类似物,其中R³⁷、R³⁸、R³⁹、R⁴⁰、R⁴¹、R⁴²、R⁴³、以及R⁴⁴独立地是氢、烷基、取代的烷基、芳基、取代的芳基、芳烷基、取代的芳烷基、环烷基、取代的环烷基、环杂烷基、取代的环杂烷基、杂烷基、取代的杂烷基、杂芳基、取代的杂芳基、杂芳烷基或取代的杂芳烷基。

[0158] “杂芳基”自身或作为另一个取代基的一部分是指通过从一个杂芳香族环系统的一个单独的原子上去除一个氢原子而得到的一个单价的杂芳香族基团。典型的杂芳基基团包括但不限于从下组衍生的基团,该组的组成为:吡啶、噻吩、呋喃、 β -呋喃、色满、色烯、噻吩、呋喃、咪唑、吡唑、吡啶、吡啶啉、吡啶、异苯并呋喃、异色烯、异吡啶、异吡啶啉、异噻吩、异噻吩、噻吩、噻吩二唑、噻吩、噻吩间二氮杂苯、菲啶、菲咯啉、吩嗪、酞嗪、蝶啶、嘌呤、吡喃、吡嗪、吡啶、吡嗪、吡啶、吡咯、吡咯里嗪、噻吩啉、噻吩、噻吩、噻吩啉、四唑、

噻二唑、噻唑、噻吩、三唑、咕吨、苯并二噁茂(benzodioxole)以及类似物。在某些实施方案中,该杂芳基基团是从5至20元的杂芳基。在某些实施方案中,该杂芳基基团是从5至10元的杂芳基。在某些实施方案中,杂芳基基团是从下组衍生的那些,该组由以下各项组成:噻吩、吡咯、苯并噻吩、苯并呋喃、吡啶、喹啉、咪唑、噁唑以及吡嗪。

[0159] “杂芳烷基”本身或作为另一个取代基的一部分是指一个非环状的烷基基团,其中键合到一个碳元素上(典型地一个末端或 sp^3 碳原子)的多个氢原子之一被一个杂芳基基团替换。当旨在是一个特异性烷基部分时,使用以下命名杂芳基饱和烷基(heteroarylalkanyl)、杂芳基链烯基、和/或杂芳基链炔基(heteroarylalkynyl)。在某些实施方案中,该杂芳烷基基团是一个6至30元的杂芳烷基,例如该杂芳烷基的饱和烷基、烯基、或炔基部分是1至10元的并且该杂芳基部分是一个5至20元的杂芳基。在某些实施方案中,该杂芳烷基基团是一个6至20元的杂芳烷基,例如该杂芳烷基的饱和烷基、烯基、或炔基部分是1至8元的并且该杂芳基部分是一个5至12元的杂芳基。

[0160] “芳香族环系统”本身或作用另一个取代基的一部分是指具有共轭的 π 电子系统的一个不饱和的环的或多环的环系统。具体地,包含在“芳香族环系统”的定义内的是多个稠环系统,其中一个或多个环是芳香族的并且一个或多个环是饱和的或不饱和的,像例如茛、茛满、茛、非那啉、等。典型的芳香族环系统包括但不限于醋蒽烯、茛、醋菲烯、蒽、萘、苯、屈、蒽、茛、茛、并六苯、己芬、并环己二烯(hexalene)、 α -茛满烯、 s -茛满烯、茛满、茛、茛、并八苯、辛芬、并环辛二烯、卵苯、戊-2,4-二烯、并五苯、并环戊二烯、戊芬、茛、非那啉、菲、茛、七曜烯、茛、吡蒽、玉红省、三亚苯、三茛、以及类似物。

[0161] “杂芳香族环系统”本身或作为另一个取代基的一部分是指一个芳香族环系统,其中一个或多个碳原子(以及任何相关的氢原子)独立地被相同的或不同的杂原子替换。用于替换这些碳原子的典型的杂原子包括但不限于N、P、O、S、Si、等。具体地,包括在“杂芳香族环系统”的定义内的是多个稠环系统,其中一个或多个环是芳香族的并且一个或多个环是饱和的或不饱和的,像例如砷啉、苯并二噁烷、苯并呋喃、色满、色烯、吡啶、吡啶啉、咕吨、等。典型的杂芳香族环系统包括但不限于:砷啉、咪唑、 β -咪啉、色满、色烯、噻啉、呋喃、咪唑、吡啶、吡啶啉、吡啶、异苯并呋喃、异色烯、异吡啶、异吡啶啉、异噻啉、异噻唑、异噻唑啉、茛、噻二唑、噻唑、茛嵌间二氮杂苯、菲啉、菲咯啉、吩嗪、酞嗪、蝶啉、嘌呤、吡喃、吡嗪、吡啶、吡嗪、吡啶、吡啶、吡咯、吡咯里嗪(pyrrolizine)、喹啉、喹啉、喹啉、喹啉、四唑、噻二唑、噻唑、噻吩、三唑、咕吨、以及类似物。

[0162] “取代的”是指一个基团,其中一个或多个氢原子独立地被相同的一个或多个取代基替换。典型的取代基包括但不限于亚烷二氧基(例如亚甲二氧基)、 $-M$ 、 $-R^{60}$ 、 $-O^-$ 、 $=O$ 、 $-OR^{60}$ 、 $-SR^{60}$ 、 $-S^-$ 、 $=S$ 、 $-NR^{60}R^{61}$ 、 $=NR^{60}$ 、 $-CF_3$ 、 $-CN$ 、 $-OCN$ 、 $-SCN$ 、 $-NO$ 、 $-NO_2$ 、 $=N_2$ 、 $-N_3$ 、 $-S(O)_2O^-$ 、 $-S(O)_2OH$ 、 $-S(O)_2R^{60}$ 、 $-OS(O)_2O^-$ 、 $-OS(O)_2R^{60}$ 、 $-P(O)(O^-)_2$ 、 $P(O)(OR^{60})(O^-)$ 、 $-OP(O)(OR^{60})(OR^{61})$ 、 $-C(O)R^{60}$ 、 $-C(S)R^{60}$ 、 $-C(O)OR^{60}$ 、 $-C(O)NR^{60}R^{61}$ 、 $-C(O)O^-$ 、 $-C(S)OR^{60}$ 、 $-NR^{62}C(O)NR^{60}R^{61}$ 、 $-NR^{62}C(S)NR^{60}R^{61}$ 、 $-NR^{62}C(NR^{63})NR^{60}R^{61}$ 以及 $-C(NR^{62})NR^{60}R^{61}$,其中M是卤素; R^{60} 、 R^{61} 、 R^{62} 以及 R^{63} 独立地是氢、烷基、取代的烷基、烷氧基、取代的烷氧基、环烷基、取代的环烷基、环杂烷基、取代的环杂烷基、芳基、取代的芳基、杂芳基或取代的杂芳基、或任选地 R^{60} 和 R^{61} 与它们键连到其上的氮原子一起形成一个环杂烷基、或取代的环杂烷基环; R^{64} 和 R^{65} 独立地是氢、烷基、取代的烷基、芳基、环烷基、取代的环烷基、环杂烷基、取代的环杂烷基、芳基、取代

的芳基、杂芳基或取代的杂芳基,或任选地 R^{64} 和 R^{65} 与它们键合到其上的氮原子一起形成一个环杂烷基或取代的环杂烷基环。在某些实施方案中,取代基包括 $-M$ 、 $-R^{60}$ 、 $=O$ 、 $-OR^{60}$ 、 $-SR^{60}$ 、 $-S^-$ 、 $=S$ 、 $-NR^{60}R^{61}$ 、 $=NR^{60}$ 、 $-CF_3$ 、 $-CN$ 、 $-OCN$ 、 $-SCN$ 、 $-NO$ 、 $-NO_2$ 、 $=N_2$ 、 $-N_3$ 、 $-S(O)_2R^{60}$ 、 $-OS(O)_2O^-$ 、 $-OS(O)_2R^{60}$ 、 $-P(O)(O^-)_2$ 、 $-P(O)(OR^{60})(O^-)$ 、 $-OP(O)(OR^{60})(OR^{61})$ 、 $-C(O)R^{60}$ 、 $-C(S)R^{60}$ 、 $-C(O)OR^{60}$ 、 $-C(O)NR^{60}R^{61}$ 、 $-C(O)O^-$ 、 $-NR^{62}C(O)NR^{60}R^{61}$ 。在某些实施方案中,取代基包括 $-M$ 、 $-R^{60}$ 、 $=O$ 、 $-OR^{60}$ 、 $-SR^{60}$ 、 $-NR^{60}R^{61}$ 、 $-CF_3$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-S(O)_2R^{60}$ 、 $-P(O)(OR^{60})(O^-)$ 、 $-OP(O)(OR^{60})(OR^{61})$ 、 $-C(O)R^{60}$ 、 $-C(O)OR^{60}$ 、 $-C(O)NR^{60}R^{61}$ 、 $-C(O)O^-$ 。在某些实施方案中,取代基包括 $-M$ 、 $-R^{60}$ 、 $=O$ 、 $-OR^{60}$ 、 $-SR^{60}$ 、 $-NR^{60}R^{61}$ 、 $-CF_3$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-S(O)_2R^{60}$ 、 $-P(O)(OR^{60})(O^-)$ 、 $-OP(O)(OR^{60})(OR^{61})$ 、 $-C(O)R^{60}$ 、 $-C(O)OR^{60}$ 、 $-C(O)NR^{60}R^{61}$ 、 $-C(O)O^-$,其中 R^{60} 、 R^{61} 以及 R^{62} 是如上定义的。例如,一个取代的基团可以携带一个亚甲二氧基取代基或选自以下的一个、两个、或三个取代基:氢原子、(1-4C)烷基以及(1-4C)烷氧基基团。

[0163] 如在此使用的“剂量单位”是指GI酶可剪切的药物前体(例如胰蛋白酶可剪切的药物前体)与GI酶抑制剂(例如胰蛋白酶抑制剂)的组合。“单剂量单位”是指GI酶可剪切的药物前体(例如胰蛋白酶可剪切的药物前体)与GI酶抑制剂(例如胰蛋白酶抑制剂)的组合,其中该单剂量单位提供治疗有效量的药物(即有效治疗效果的量的药物,例如在对应药物治疗窗口或治疗范围内的剂量)。“多剂量单位”或“多个剂量单位”或“剂量单位的多个”是指至少两个单剂量单位。

[0164] “PK曲线”是指在血液或血浆中药物浓度的曲线。这一种曲线可以是药物浓度随着时间的一种关系(即“浓度-时间PK曲线”)或药物浓度与摄食剂量数的一种关系(即“浓度-剂量PK曲线”)。一个PK曲线特征在于PK参数。

[0165] “PK参数”是指在血液或血浆中药物浓度的测度,如:1)“药物 C_{max} ”,在血液或血浆中获得的药物最大浓度;2)“药物 T_{max} ”,在摄食达到 C_{max} 之后经过的时间;以及3)“药物暴露”,经过选择的一段时间药物存在于血液或血浆的总浓度,它可以使用在经过所选择的一段时间(t)药物释放的一个时程的曲线(AUC)之下的面积而测量。一个或多个PK参数的改变提供了一种改进的PK曲线。“药效的(PD)曲线”是指一种药物在患者(或受试者或使用人)中的疗效的一种曲线,其通过PD参数表征。“PD参数”包括“药物 E_{max} ”(最大药物疗效)、“药物 EC_{50} ”(在该 E_{max} 的50%下的药物浓度)以及副作用。

[0166] “胃肠道的酶”或“GI酶”是指位于胃肠道(GI)内的一种酶,胃肠道涵盖从口到肛门的解剖学位点。胰蛋白酶是GI酶的一个实例。

[0167] “胃肠道的酶可剪切的部位”或“GI酶可剪切的部位”是指一种基团,该基团包括易于被GI酶可剪切的位点。例如,一个“胰蛋白酶可剪切的部位”是指一种基团,该基团包括易于被胰蛋白酶可剪切的位点。

[0168] “胃肠道酶抑制剂”或“GI酶抑制剂”是指能够抑制胃肠道蛋白酶对底物的作用的任何试剂。该术语还涵盖胃肠道的酶抑制剂的盐类。例如,“胰蛋白酶抑制剂”是指能够抑制胰蛋白酶对底物的作用的任何试剂。

[0169] “药用组合物”是指与该化合物一起给予患者的至少一种化合物,而且可以进一步包括一种药学上可接受的载体。

[0170] “药学上可接受的盐”是指具有该化合物的所希望的药理学活性的化合物的盐。这些盐包括:(1)与无机酸类一起形成的酸加成盐,这些无机酸例如是盐酸、氢溴酸、硫酸、硝

酸、磷酸、以及类似物；或与有机酸类一起形成的酸加成盐，这些有机酸例如是乙酸、丙酸、己酸、环戊基丙酸、乙醇酸、丙酮酸、乳酸、丙二酸、琥珀酸、苹果酸、马来酸、富马酸、酒石酸、柠檬酸、苯甲酸、3-(4-羟基苯甲酰基)苯甲酸、肉桂酸、扁桃酸、甲磺酸、乙磺酸、1,2-乙烷-二磺酸、2-羟基乙磺酸、苯磺酸、4-氯苯磺酸、2-萘磺酸、4-甲苯磺酸、樟脑磺酸、4-甲基二环[2.2.2]-辛-2-烯-1-羧酸、葡庚糖酸、3-苯基丙酸、三甲基乙酸、叔丁基乙酸、月桂基硫酸、葡萄糖酸、谷氨酸、羟萘甲酸、水杨酸、硬脂酸、粘康酸、以及类似物；或(2)当存在于母体化合物中的酸性质子被金属离子替换时所形成的盐类，这些金属离子例如是碱金属离子、碱土金属离子、或铝离子；或与有机碱一起形成的配合物，例如乙醇胺、二乙醇胺、三乙醇胺、N-甲葡萄糖胺、以及类似物。

[0171] 如在此所使用的术语“溶剂化物”是指由一种或多种溶质分子(例如药物前体或其一种药学上可接受的盐)与一种或多种溶剂分子所形成的复合物或聚集体。这类溶剂化物典型地是具有基本上固定的溶质和溶剂的摩尔比率的结晶固体。作为举例代表性的溶剂包括水、甲醇、乙醇、异丙醇、乙酸、以及类似物。当溶剂是水时，所形成的溶剂化物是一种水合物。

[0172] “药学上可接受的载体”是指与一种化合物一起给予的，或在其中化合物得以给予的一种稀释剂、辅助剂、赋形剂或载体。

[0173] “防止”或“预防作用”或“预防”是指降低一种病症的出现的风险，例如疼痛。

[0174] “药物前体”是指需要在体内转化以释放活性剂的活性剂衍生物。在某些实施方案中，该转化是酶转化。通常地，尽管不是必须地，药物前体直至被转化为活性剂时是药理学惰性的。

[0175] “前体部分”是指当用于掩盖活性剂内的官能团时的保护基团的形式，其将活性剂转化为药物前体。典型地，该前体部分将通过一个或多个键被附连到药物上，该一个或多个键被体内酶或非酶的方式切割。

[0176] 对任何病症例如疼痛的“治疗”或“治疗作用”在某些实施方案中是指改善该病症(即阻止或减少该病症的发展)。在某些实施方案中“治疗”或“治疗作用”是指改善患者不可分辨的至少一个物理参数。在某些实施方案中，“治疗”或“治疗作用”是指或者在身体上(例如，可辨别症状的稳定)、生理上(例如，物理参数的稳定)亦或在这两个方面抑制该病症。在某些实施方案中，“治疗”或“治疗作用”是指延迟该病症的发作。

[0177] “治疗有效量”是指当给予患者用于预防或治疗病症例如疼痛时足以影响该治疗的一种化合物(例如药物前体)的量。“治疗有效量”将根据化合物、病症及其严重性以及患者的年龄、体重、等而改变。

[0178] 详细说明

[0179] 在进一步描述本发明之前，应当理解的是本发明不限于如这些所述的具体实施方案，当然可以改变。还应当理解的是至少所使用的术语仅是为了描述具体实施方案的目的并且不旨在进行限制，因为本发明的范围将仅被随附的权利要求所限制。

[0180] 必须注意的是如在此和在随附的权利要求中所使用的，单数形式“一个(a)”、“一种(an)”以及“该”包括复数指示物，除非上下文中另外清楚地指出。进一步值得注意的是可以起草这些权利要求以排除任何任选的要素。这样，该陈述旨在用作用于与权利要求要素的叙述相结合使用例如“仅”、“唯一”等这样的排他性术语、或使用“否定”限制的前置基础。

[0181] 应当理解的是如在此所使用的术语“一个或一种(a/an)”实体是指该实体的一个或多个。例如,一种合物是指一种或多种化合物。这样,术语“一个或一种(a/an)”、“一个或多个”以及“至少一个”是可以互换地使用的。类似地,术语“包含”、“包括”以及“具有”可以互换地使用。

[0182] 提供了在此所讨论的公开物仅仅是因为它们披露是在本申请的提交日期之前。在此绝不是承认由于在先发明而使本发明没有先于这样的公开物的资格。而且,所提供的公开日期可以是与实际公开日期不同的,这可能需要独立地证实。

[0183] 除非另外定义,否则在此所使用的所有技术以及科学术语具有与本发明所属领域的普通技术人员所通常理解的相同的含义。尽管还可以将类似或等效于在此所描述的那些的任何方法和材料用于实践或本发明的测试中,现在对优选的方法和材料进行描述。在此所提及的所有公开物通过引用结合在此用于与这些引用的公开物相结合来披露和描述方法和/或材料。

[0184] 除非另外指明,总体上按照本领域所熟知的常规方法并且如在各种一般的或更具体的引用中所述来完成本发明的实施方案的方法和技术,这些引用是贯穿本说明书进行引用和讨论的。参见,例如Loudon的有机化学(organic Chemistry),第四版,纽约:牛津大学出版社2002,第360-361,1084-1085页;Smith和March的March's高级有机化学(March's Advanced organic Chemistry):反应、机理以及结构,第五版,Wiley-Interscience,2001。

[0185] 在此使用的用于命名这些主题化合物的命名图示说明于此处的实例中。当可能时,总体上使用可商购的AutoNom软件(圣加利福尼亚州莱安德罗的MDL)来得到该术语表。

[0186] 还将应当理解的是:(为了清楚)在分开的实施方案的上下文中所说明的本发明的某些特征还可以在一个单一实施方案中以组合来提供。相反的,(为了简便)在一个单一实施方案中的上下文中所说明的本发明的不同特征还可以分开的或以任何适当的子组合来提供。与由这些变量表示的化学基团有关的这些实施方案的所有组合由本发明具体地包含,并且在此披露为恰如各自以及每个组合被单独并且明确披露一样,其程度使这类组合包括那些稳定的多种化合物(即那些可以被分离、表征、并且用于生物活性检验的多种化合物)。此外,在说明这类变体的这些实施方案中列出的这些化学基团的全部子组合也由本发明具体地包含,并且在此披露为恰如各自以及化学基团的每个这种子组合被单独并且明确披露一样。

[0187] 通用合成步骤

[0188] 提供了常见的已知的化学合成方案和对合成这些所披露的化合物有用的条件的许多综合说明书是可获得的(例如见Smith and March, March's高级有机化学(March's Advanced organic Chemistry):反应、机理以及结构,第五版,Wiley-Interscience,2001;或Vogel, A的实用有机化学教科书(Textbook of Practical Organic Chemistry),包括定性有机分析(Including Qualitative Organic Analysis)第四版,纽约Longman,1978)。

[0189] 如在此所说明的多种化合物可以通过任何在本领域中已知的手段而被纯化,包括色谱手段,如高效液相色谱法(HPLC)、制备性薄层色谱法、闪蒸塔色谱法以及离子交换色谱法。可以使用任何适当的固定相,包括正常以及反相连同离子树脂。参见例如,L.R.Snyder and J.J.Kirkland的现代液相色谱法导论(Introduction to Modern Liquid Chromatography)第二版,John Wiley and Sons,1979;以及薄层色谱(Thin Layer

Chromatography), ed E. Stahl, Springer-Verlag, 纽约, 1969。

[0190] 在用于制备本披露的这些化合物的任何这些工艺过程中,可能必需和/或希望保护在所涉及的任何这些分子上的敏感或反应基团。这可以借助于传统的保护基获得,如在标准著作中所说明的,如T.W. Greene和P.G.M. Wuts,的“有机合成中的保护基团(Protective Groups in Organic Synthesis)”,第四版Wiley, 纽约, 2006。这些保护基可以使用本领域所已知的多种方法在合适的随后阶段而被去除。

[0191] 在此所述的这些化合物可以包含一个或多个手性中心和/或双键,并且因此可以作为立体异构体,例如双键异构体(即,几何异构体)、对映异构体或非对映异构体而存在。因此,包括立体异构体纯形式(例如,几何纯、对映异构体纯或非对映异构体纯)以及对映异构体和立体异构体混合物的这些化合物的所有可能的对映异构体和立体异构体都包括在在此所述的这些化合物的描述中。可以使用熟练技术人员所熟知的分离技术或手性合成技术将对映异构体和立体异构体混合物拆分成其组分对映异构体或立体异构体。这些化合物还能够以数个互变异构的形式存在,包括烯醇式、酮式以及它们的混合物。因此,在此所述的化学结构包括所说明的化合物的所有可能的互变异构的形式。所描述的这些化合物还包括同位素标记的化合物,其中一个或多个原子具有与在自然界中常规发现的原子质量不同的原子质量。可以结合到在此所披露的化合物中的同位素的实例包括但不限于 ^2H 、 ^3H 、 ^{11}C 、 ^{13}C 、 ^{14}C 、 ^{15}N 、 ^{18}O 、 ^{17}O 、等。这些化合物能够以未溶剂化的形式以及溶剂化的形式(包括水合的形式)而存在。总体上,化合物可以被水合或溶剂化。某些化合物能够以多种结晶或无定形形式存在。总体上,所有的物理形式对于在此所考虑的用途是等效的并且旨在包括在本披露的范围内。

[0192] 代表性实施方案

[0193] 现在将详细提及不同的实施方案。应当理解的是发明并不限于这些实施方案。相反,旨在覆盖可能包括在所允许的权利要求书的精神和范围之内的替代方案、变体、以及等效物。

[0194] 本披露提供了多种药用组合物,以及它们的使用方法,其中这些药用组合物包括:一种酮改性的阿片样物质药物前体,该药物前体提供了酮改性的阿片样物质的酶控释放;以及一种任选的酶抑制剂,该抑制剂与介导从该药物前体中酶控释放该酮改性的阿片样物质的一种或多种酶相互作用,从而减弱了该药物前体的酶切。本披露提供了多种药用组合物,这些组合物包含一种可任选的胰蛋白酶抑制剂以及一种酮改性的阿片样物质药物前体,该药物前体包含一个胰蛋白酶可剪切的部分,当切开时,该胰蛋白酶可剪切的部分有助于酮改性的阿片样物质的释放。

[0195] 根据一个方面,这些实施方案包括多种药用组合物,它们包括一种胰蛋白酶可剪切的酮改性的阿片样物质药物前体以及一种可任选的胰蛋白酶抑制剂。以下描述了酮改性的阿片样物质药物前体以及胰蛋白酶抑制剂的实例。包含酮的阿片样物质

[0196] 一种“阿片样物质”是指通过与阿片受体相互作用来发挥其药理学作用的一种化学物质。一种阿片样物质可以是一种分离的天然产物、一种合成化合物或一种半合成化合物。“包含酮的阿片样物质”是指包含一个酮基团的阿片样物质的一个子集。如在此所使用的,包含酮的阿片样物质是一种包含一个烯醇化酮基的阿片样物质。一种包含酮的阿片样物质是一种具有药效基团的化合物,该药效团以一种具有建筑学特征的离散方式给予该阿

片受体一个芳基以及一个脂族胺基团上。参见例如, T.L.Lemke和D.A.Williams的Foye医学原理(Foye's Principles of Medicinal Chemistry), 第六版Lippincott Williams & Wilkins, 2008, 特别是第24章, 第653-678页。

[0197] 例如包含酮的阿片样物质包括但不限于乙酰基吗啡酮、氢可酮、氢吗啡酮、凯托米酮、美沙酮、纳洛酮、N-甲基纳洛酮、纳曲酮、N-甲基纳曲酮、羟考酮、羟吗啡酮、以及戊吗啡酮。

[0198] 在某些实施方案中, 该包含酮的阿片样物质是氢可酮或羟考酮。

[0199] 考虑到了那些带有至少一些在此所说明的官能度的阿片样物质将被研制; 这类阿片样物质作为这项披露的范围的一部分被包括。

[0200] 酮改性的阿片样物质药物前体

[0201] 本披露提供了一种酮改性的阿片样物质药物前体, 该药物前体提供了包含酮的阿片样物质的酶控释放。在一个酮改性的阿片样物质药物前体中, 一个前体部分通过该酮部分的烯醇的氧原子被附接到该包含酮的阿片样物质上。在一个酮改性的阿片样物质药物前体中, 该包含酮的阿片样物质的对应烯醇基团的氢原子被一个共价键替代成一个前体部分。

[0202] 如在此所披露的, 一个胰蛋白酶可剪切的酮改性的阿片样物质药物前体是一个酮改性的阿片样物质药物前体, 该药物前体包括一个前体部分, 该前体部分包括一个胰蛋白酶可剪切的, 即具有易受胰蛋白酶剪切影响的位点的一个部分。这样一个药物前体包括一个共价地结合到一个前体部分的包含酮的阿片样物质, 该前体部分包括一个胰蛋白酶可剪切的, 其中通过胰蛋白酶对该胰蛋白酶可剪切的的部分的剪切介导了该药物的释放。剪切可以启动、促进或影响药物的释放。

[0203] 具有前体部分(包括可环化间隔基离去基团和可剪切的)的酮改性的阿片样物质药物前体

[0204] 根据某些实施方案, 提供了一种酮改性的阿片样物质药物前体, 该药物前体提供了包含酮的阿片样物质的酶控释放。本披露提供了一种酮改性的阿片样物质, 其中该前体部分包括一个可环化间隔基离去基团和一个可剪切的。在某些实施方案中, 该包含酮的阿片样物质是一种对应的化合物, 其中该烯醇氧原子已经被带有氮亲核体的间隔离去基团所取代, 该离去基团被一个可酶切割的部分来保护, 该间隔离去基团和该氮亲核体的构型是使得当酶切割该可切割的部分时, 该氮亲核体能够形成环脲, 从该间隔离去基团中释放该化合物, 从而提供一种包含酮的阿片样物质。

[0205] 对应的药物前体提供该包含酮的阿片样物质的给药后活化、控制释放。该药物前体要求酶的剪切以启动包含酮的阿片样物质的释放, 并且因此包含酮的阿片样物质的释放率取决于酶的剪切率以及环化反应率。因此, 该药物前体具有降低了的对意外过量或滥用的敏感性, 不论通过故意过量加剂、经由一种不适当的途径给药(如通过注入)、或是通过使用现成的可供使用的日用化学品的化学修饰。将该药物前体被配置为使得假如它被不适当的给药而不会提供有活性药物的过度高血浆水平, 并且除了通过酶剪切后跟随受控的环化反应以外不能容易地被分解以提供有活性的药物。

[0206] 经由一个酰胺键连接至氮亲核体的这个酶可剪切的可以是例如一种氨基酸或一种肽的一个残基、或一种氨基酸或肽的一个(α)N-酰基衍生物(例如具有一个药学上可接受的羧酸的一个N-酰基衍生物)。该肽可以包含例如高达约100个氨基酸残基。每种氨基

酸有利地可以是一种天然产生的氨基酸,如一种L-氨基酸。天然产生的氨基酸的实例为:丙氨酸、精氨酸、天冬酰胺、天冬氨酸、半胱氨酸、甘氨酸、谷氨酰胺、谷氨酸、组氨酸、异亮氨酸、亮氨酸、赖氨酸、甲硫氨酸、苯丙氨酸、脯氨酸、丝氨酸、苏氨酸、色氨酸、酪氨酸、以及缬氨酸。相应地,酶可剪切的部分的实例包括:在上文列出的L-氨基酸的残基以及它们的N-酰基衍生物。

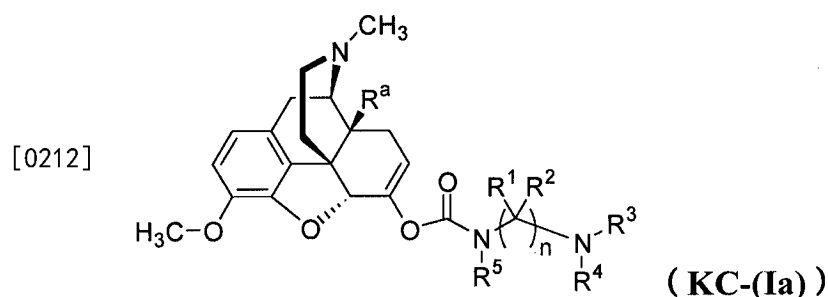
[0207] 在该包含酮的阿片样物质被释放时形成该环基团是适当的药学上可接受的,特别是一种药学上可接受的环脲。应当理解的是那些环脲总体是很稳定并且具有低毒性。

[0208] 式KC-(I)和KC-(II)

[0209] 本披露的这些组合物包括如下所示的式KC-(I)和KC-(II)的多种化合物。具有式KC-(I)和KC-(II)的多种化合物是羟考酮和氢可酮的药物前体。本披露的这些药用组合物和方法还考虑到具有式KC-(I)和KC-(II)的多种化合物。

[0210] 式KC-(I)

[0211] 在其组合物方面之一中,所提出的多个实施方案提供一种具有式KC-(Ia)的化合物:



[0213] 其中:

[0214] R^a 是氢或羟基;

[0215] R^5 是选自烷基、取代的烷基、芳烷基、取代的芳烷基、芳基以及取代的芳基;

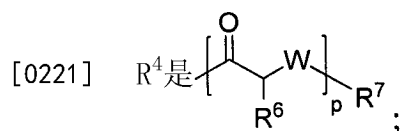
[0216] 每个 R^1 独立地选自氢、烷基、取代的烷基、芳基、取代的芳基、酰基、以及氨酰基;

[0217] 每个 R^2 独立地选自氢、烷基、取代的烷基、芳基、取代的芳基、酰基、以及氨酰基;

[0218] 或 R^1 和 R^2 连同它们所附接的碳形成一个环烷基、取代的环烷基、芳基、或取代的芳基,或在相邻碳原子上的两个 R^1 或 R^2 基团连同它们所附接的碳原子形成一个环烷基、取代的环烷基、芳基、或取代的芳基;

[0219] n 是从2至4的一个整数;

[0220] R^3 是氢;



[0222] 每个 R^6 是独立地选自氢、烷基、取代的烷基、芳基、取代的芳基、芳烷基、取代的芳烷基、杂烷基、取代的杂烷基、杂芳基、取代的杂芳基、杂芳基烷基、以及取代的杂芳基烷基,或可任选地 R^6 和 R^7 连同它们结合的原子形成一个环杂烷基或取代的环杂烷基的环;

[0223] 每个 W 独立地是 $-\text{NR}^8-$ 、 $-\text{O}-$ 、或 $-\text{S}-$;

[0224] 每个 R^8 独立地选自氢、烷基、取代的烷基、芳基、以及取代的芳基,或可任选地每个 R^6 和 R^8 独立地连同它们结合的原子形成一个环杂烷基或取代的环杂烷基的环;

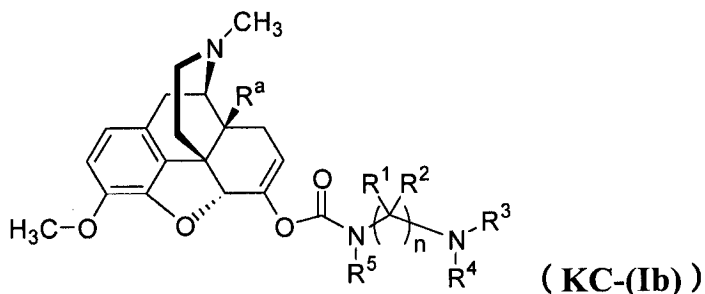
[0225] p是从1到100的一个整数；并且

[0226] R^7 是选自氢、烷基、取代的烷基、酰基、取代的酰基、烷氧羰基、取代的烷氧羰基、芳基、取代的芳基、芳烷基、以及取代的芳烷基；

[0227] 或其一种盐、水合物或溶剂化物。

[0228] 在其组合物方面之一中，所提出的多个实施方案提供一种具有式KC-(Ib)的化合物：

[0229]



[0230] 其中：

[0231] R^a 是氢或羟基；

[0232] R^5 是选自烷基、取代的烷基、芳烷基、取代的芳烷基、芳基以及取代的芳基；

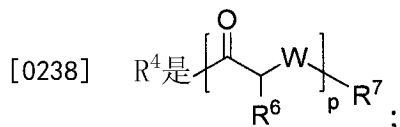
[0233] 每个 R^1 独立地选自氢、烷基、取代的烷基、芳基、取代的芳基、酰基、以及氨酰基；

[0234] 每个 R^2 独立地选自氢、烷基、取代的烷基、芳基、取代的芳基、酰基、以及氨酰基；

[0235] 或 R^1 和 R^2 与它们附连到其上的碳一起形成一个环烷基或取代的环烷基基团，或在邻近的碳原子上的两个 R^1 或 R^2 基团与它们附连到其上的这些碳原子一起形成一个环烷基或取代的环烷基基团；

[0236] n是从2至4的一个整数；

[0237] R^3 是氢；



[0239] 每个 R^6 是独立地选自氢、烷基、取代的烷基、芳基、取代的芳基、芳烷基、取代的芳烷基、杂烷基、取代的杂烷基、杂芳基、取代的杂芳基、杂芳基烷基、以及取代的杂芳基烷基，或可任选地 R^6 和 R^7 连同它们结合的原子形成一个环杂烷基或取代的环杂烷基的环；

[0240] 每个W独立地是 $-\text{NR}^8-$ 、 $-\text{O}-$ 、或 $-\text{S}-$ ；

[0241] 每个 R^8 独立地选自氢、烷基、取代的烷基、芳基、以及取代的芳基，或可任选地每个 R^6 和 R^8 独立地连同它们结合的原子形成一个环杂烷基或取代的环杂烷基的环；

[0242] p是从1到100的一个整数；并且

[0243] R^7 是选自氢、烷基、取代的烷基、酰基、取代的酰基、烷氧羰基、取代的烷氧羰基、芳基、取代的芳基、芳烷基、以及取代的芳烷基；

[0244] 或其一种盐、水合物或溶剂化物。

[0245] 提及式KC-(I)意思是包括具有式KC-(Ia)和KC-(Ib)的多种化合物。

[0246] 在式KC-(I)中， R^a 可以是氢或羟基。在某些情况下， R^a 是氢。在另一些情况下， R^a 是羟基。

[0247] 在式KC-(I)中， R^5 可以选自烷基、取代的烷基、芳烷基、取代的芳烷基、芳基以及取

代的芳基。在某些实例中， R^5 是(1-6C)烷基。在其他实例中， R^5 是(1-4C)烷基。在其他实例中， R^5 是甲基或乙基。在其他实例中， R^5 是甲基。在某些实例中， R^5 是乙基。

[0248] 在某些实例中， R^5 是取代的烷基。在某些实例中， R^5 是一个用羧基(如羧酸、羧酸酯或羧酸酰胺)取代的烷基基团。在某些实例中， R^5 是 $-(CH_2)_n-COOH$ 、 $-(CH_2)_n-COOCH_3$ 、或 $-(CH_2)_n-COOCH_2CH_3$ ，其中 n 是从1到10的一个数。在某些实例中， R^1 是 $-(CH_2)_5-COOH$ 、 $-(CH_2)_5-COOCH_3$ 、或 $-(CH_2)_5-COOCH_2CH_3$ 。

[0249] 在某些实例中，在式KC-(I)中， R^5 是芳烷基或取代的芳烷基。在某些实例中，在式KC-(I)中， R^5 是芳烷基。在某些实例中， R^5 是取代的芳烷基。在某些实例中， R^5 是一个用羧基(如羧酸、羧酸酯或羧酸酰胺)取代的芳烷基基团。在某些实例中， R^5 是 $-(CH_2)_q(C_6H_4)-COOH$ 、 $-(CH_2)_q(C_6H_4)-COOCH_3$ 、或 $-(CH_2)_q(C_6H_4)-COOCH_2CH_3$ ，其中 q 是从1至10的一个整数。在某些实例中， R^5 是 $-CH_2(C_6H_4)-COOH$ 、 $-CH_2(C_6H_4)-COOCH_3$ 、或 $-CH_2(C_6H_4)-COOCH_2CH_3$ 。

[0250] 在某些实例中，在式KC-(I)中， R^5 是芳基。在某些实例中， R^5 是取代的芳基。在某些实例中， R^5 是一个用羧基(如羧酸、羧酸酯或羧酸酰胺)取代的邻、间、对芳基基团。在某些实例中， R^5 是 $-(C_6H_4)-COOH$ 、 $-(C_6H_4)-COOCH_3$ 、或 $-(C_6H_4)-COOCH_2CH_3$ 。

[0251] 在式KC-(I)中，每个 R^1 可以独立地选自氢、烷基、取代的烷基、芳基、取代的芳基、酰基、以及氨酰基。在某些实例中， R^1 是氢或烷基。在某些实例中， R^1 是氢。在某些实例中， R^1 是烷基。在某些实例中， R^1 是酰基。在某些实例中， R^1 是氨酰基。

[0252] 在式KC-(I)中，每个 R^2 可以独立地选自氢、烷基、取代的烷基、芳基、取代的芳基、酰基、以及氨酰基。在某些实例中， R^2 是氢或烷基。在某些实例中， R^2 是氢。在某些实例中， R^2 是烷基。在某些实例中， R^2 是酰基。在某些实例中， R^2 是氨酰基。

[0253] 在某些实例中， R^1 和 R^2 是氢。在某些实例中，在同一碳上的 R^1 和 R^2 两者都是烷基。在某些实例中，在同一碳上的 R^1 和 R^2 是甲基。在某些实例中，在同一碳上的 R^1 和 R^2 是乙基。

[0254] 在某些实例中，邻位的 R^1 和 R^1 两者都是烷基并且邻位的 R^2 和 R^2 两者都是氢。在某些实例中，邻位的 R^1 和 R^1 两者都是乙基并且邻位的 R^2 和 R^2 两者都是氢。在某些实例中，邻位的 R^1 和 R^1 两者都是甲基并且邻位的 R^2 和 R^2 两者都是氢。

[0255] 在某些实例中，在式KC-(I)中具有 $-[C(R^1)(R^2)]_n$ -链，不是每一个碳都被取代。在某些实例中，在 $-[C(R^1)(R^2)]_n$ -链中，具有不同烷基(如甲基或乙基)取代的组合。

[0256] 在某些实例中， R^1 和 R^2 之一是甲基、乙基或其他烷基并且 R^5 是烷基。在某些实例中，邻位的 R^1 和 R^1 两者都是烷基并且邻位的 R^2 和 R^2 两者都是氢并且 R^5 是烷基。在某些实例中，邻位的 R^1 和 R^1 两者都是乙基并且邻位的 R^2 和 R^2 两者都是氢并且 R^5 是烷基。在某些实例中，邻位的 R^1 和 R^1 两者都是甲基并且邻位的 R^2 和 R^2 两者都是氢并且 R^5 是烷基。

[0257] 在某些实例中， R^1 和 R^2 之一是甲基、乙基或其他烷基并且 R^5 是取代的烷基。在某些实例中， R^1 和 R^2 之一是甲基、乙基或其他烷基，并且 R^5 是一个用羧基(如羧酸、羧酸酯或羧酸酰胺)取代的烷基基团。在某些实例中， R^1 和 R^2 之一是甲基、乙基或其他烷基，并且 R^5 是 $-(CH_2)_q(C_6H_4)-COOH$ 、 $-(CH_2)_q(C_6H_4)-COOCH_3$ 、或 $-(CH_2)_q(C_6H_4)-COOCH_2CH_3$ ，其中 q 是从1至10的一个整数。在某些实例中， R^1 和 R^2 之一是甲基、乙基或其他烷基并且 R^5 是一个用甲酰胺取代的烷基基团。

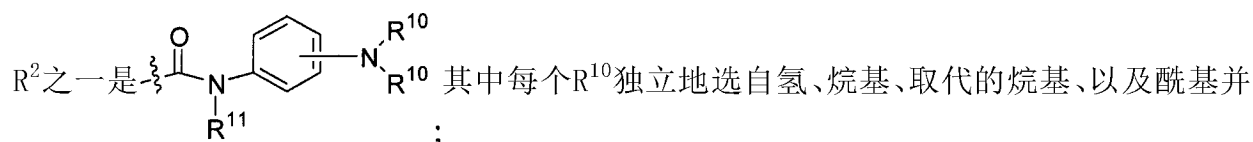
[0258] 在式KC-(I)中， R^1 和 R^2 与它们附连到其上的碳一起可以形成一个环烷基或取代的环烷基基团，或在邻近的碳原子上的两个 R^1 或 R^2 基团与它们附连到其上的碳原子一起可以

形成一个环烷基或取代的环烷基基团。在某些实例中, R^1 和 R^2 与它们附连到其上的碳一起可以形成一个环烷基基团。因此, 在某些实例中, 在同一碳上的 R^1 和 R^2 形成一个螺环。在某些实例中, R^1 和 R^2 与它们附连到其上的碳一起可以形成一个取代的环烷基基团。在某些实例中, 邻近碳原子上的两个 R^1 或 R^2 基团与它们附连到其上的这些碳原子一起可以形成一个环烷基基团。在某些实例中, 邻近碳原子上的两个 R^1 或 R^2 基团与它们附连到其上的这些碳原子一起可以形成一个取代的环烷基基团。

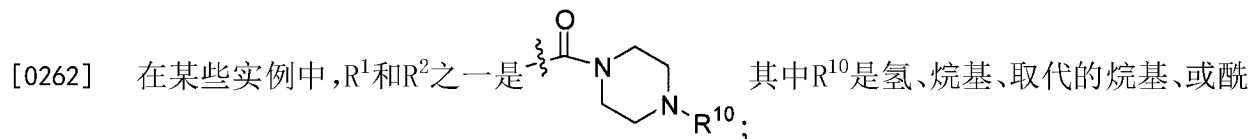
[0259] 在式 KC-(I) 中, R^1 和 R^2 与它们附连到其上的碳一起可以形成一个芳基或取代的芳基基团, 或在邻近的碳原子上的两个 R^1 或 R^2 基团与它们附连到其上的碳原子一起可以形成一个芳基或取代的芳基基团。在某些实例中, 邻近碳原子上的两个 R^1 或 R^2 基团与它们附连到其上的这些碳原子一起可以形成一个苯环。在某些实例中, 邻近碳原子上的两个 R^1 或 R^2 基团与它们附连到其上的这些碳原子一起可以形成一个取代的苯环。在某些实例中, 邻近碳原子上的两个 R^1 或 R^2 基团与它们附连到其上的这些碳原子一起可以形成一个萘环。

[0260] 在某些实例中, R^1 和 R^2 之一是氨酰基。

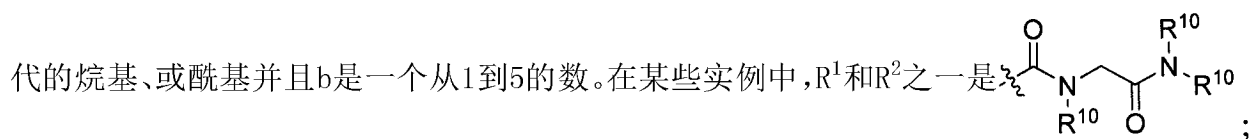
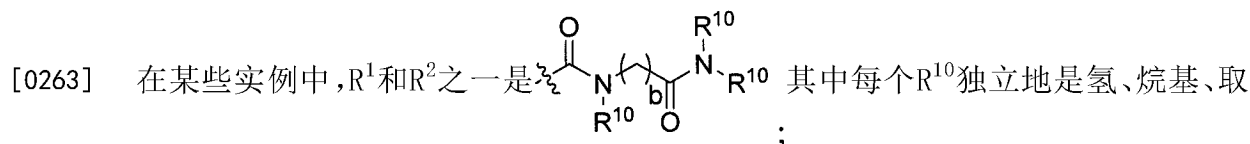
[0261] 在某些实例中, R^1 和 R^2 之一或二者都是包含苯二胺的氨酰基。在某些实例中, R^1 和



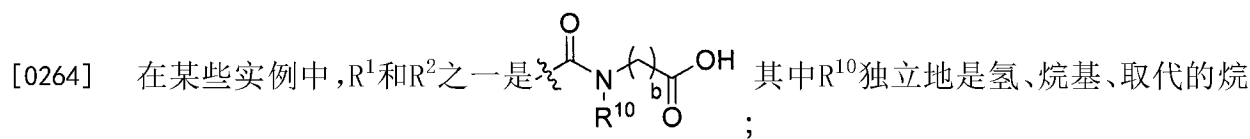
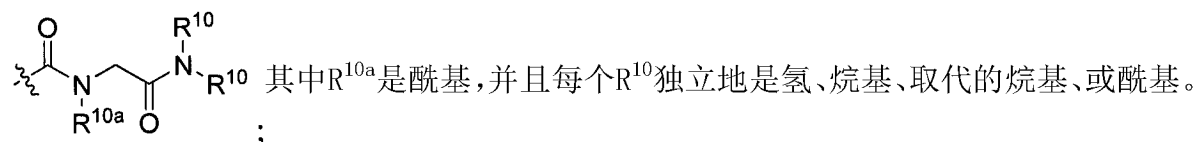
且 R^{11} 是烷基或取代的烷基。在某些实例中, 至少一个 R^{10} 是酰基。在某些实例中, 至少一个 R^{10} 是烷基或取代的烷基。在某些实例中, 至少一个 R^{10} 是氢。在某些实例中, 两个 R^{10} 都是氢。



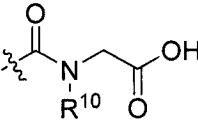
在某些实例中, R^{10} 是酰基。在某些实例中, R^{10} 是烷基或取代的烷基。在某些实例中, R^{10} 是氢。



其中每个 R^{10} 独立地是氢、烷基、取代的烷基、或酰基。在某些实例中, R^1 和 R^2 之一是



基、或酰基并且 b 是一个从 1 到 5 的数。

[0265] 在某些实例中, R^1 和 R^2 之一是  其中 R^{10} 独立地是氢、烷基、取代的烷基、或酰基。

[0266] 在某些实例中, R^1 和 R^2 之一是一个氨酰基, 如 $-C(O)NR^{10a}R^{10b}$; 其中每个 R^{10a} 和 R^{10b} 独立地选自氢、烷基、取代的烷基、以及酰基。在某些实例中, R^1 和 R^2 之一是一个氨酰基, 如 $-C(O)NR^{10a}R^{10b}$; 其中 R^{10a} 是一个烷基并且 R^{10b} 是一个取代的烷基。在某些实例中, R^1 和 R^2 之一是一个氨酰基, 如 $-C(O)NR^{10a}R^{10b}$; 其中 R^{10a} 是一个烷基并且 R^{10b} 是一个用羧酸或羧酸酯取代的烷基。在某些实例中, R^1 和 R^2 之一是一个氨酰基, 如 $-C(O)NR^{10a}R^{10b}$; 其中 R^{10a} 是甲基并且 R^{10b} 是一个用羧酸或羧酸酯取代的烷基。

[0267] 在某些实例中, R^1 或 R^2 可以调节分子内环化的速率。当与其中 R^1 和 R^2 都是氢的相应的分子比较时 R^1 或 R^2 可以加速分子内环化的速率。在某些实例中, R^1 或 R^2 包括一个吸电子基团或一个供电子基团。在某些实例中, R^1 或 R^2 包含一个吸电子基团。在某些实例中, R^1 或 R^2 包含一个供电子基团。

[0268] 能够作为吸电子取代基发挥作用的原子和基团是有机化学领域内熟知的。它们包括负电性的原子和包含负电性的原子的基团。这些基团通过诱导性吸引电子密度起作用来降低 β 位置处亲核性氮的碱性或质子化状态。还可以将这类基团定位在沿着该烯烃链的其他位置上。实例包括卤素原子(例如, 一个氟原子)、酰基基团(例如一个链烷酰基基团、一个芳酰基基团、一个羧基基团、一个烷氧基羰基基团、一个芳氧基羰基基团或一个氨羰基基团(例如一个氨基甲酰基、烷氨基羰基、二烷氨基羰基或芳基氨羰基基团))、一个氧代($=O$)取代基、一个氰基基团、一个硝基基团、醚基团(例如一个烷氧基基团)以及在邻位、对位或邻位和对位两者上带有取代基的苯基基团, 每个取代基是独立地选自下组, 该组由以下各项组成: 一个卤原子、一个氟烷基基团(例如三氟甲基)、一个硝基基团、一个氰基基团以及一个羧基基团。吸电子取代基的每一个可以独立地选自这些。

[0269] 在某些实例中, $-[C(R^1)(R^2)]_n-$ 是选自 $-\text{CH}(\text{CH}_2\text{F})\text{CH}(\text{CH}_2\text{F})-$; $-\text{CH}(\text{CHF}_2)\text{CH}(\text{CHF}_2)-$; $-\text{CH}(\text{CF}_3)\text{CH}(\text{CF}_3)-$; $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CF}_3)-$; $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CHF}_2)-$; $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_2\text{F})-$; $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{F})\text{CH}_2-$; $-\text{CH}_2\text{C}(\text{F}_2)\text{CH}_2-$; $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{C}(\text{O})\text{NR}^{20}\text{R}^{21})-$; $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{C}(\text{O})\text{OR}^{22})-$; $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{C}(\text{O})\text{OH})-$; $-\text{CH}(\text{CH}_2\text{F})\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_2\text{F})-$; $-\text{CH}(\text{CHF}_2)\text{CH}_2\text{CH}(\text{CHF}_2)-$; $-\text{CH}(\text{CF}_3)\text{CH}_2\text{CH}(\text{CF}_3)-$; $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}(\text{CF}_3)-$; $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}(\text{CHF}_2)-$; $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_2\text{F})-$; $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}(\text{C}(\text{O})\text{NR}^{23}\text{R}^{24})-$; $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}(\text{C}(\text{O})\text{OR}^{25})-$; 以及 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}(\text{C}(\text{O})\text{OH})-$, 其中 R^{20} 、 R^{21} 、 R^{22} 和 R^{23} 各自独立地代表氢或(1-6C)烷基, 并且 R^{24} 和 R^{25} 各自独立地代表(1-6C)烷基。

[0270] 在式KC-(I)中, n 可以是2至4的一个整数。在某些实例中, n 是2。在其他实例中, n 是3。在其他实例中, n 是4。

[0271] 在式KC-(I)中, R^4 是一个选自: 丙氨酸、精氨酸、天冬酰胺、天冬氨酸、半胱氨酸、甘氨酸、谷氨酰胺、谷氨酸、组氨酸、异亮氨酸、亮氨酸、赖氨酸、甲硫氨酸、苯丙氨酸、脯氨酸、丝氨酸、苏氨酸、色氨酸、酪氨酸、以及缬氨酸的L-氨基酸的残基, 或任何所述氨基酸的N-酰基衍生物的一个残基; 或由至少两个独立地选自: 丙氨酸、精氨酸、天冬酰胺、天冬氨酸、半胱氨酸、甘氨酸、谷氨酰胺、谷氨酸、组氨酸、异亮氨酸、亮氨酸、赖氨酸、甲硫氨酸、苯丙氨酸、脯氨酸、丝氨酸、苏氨酸、色氨酸、酪氨酸、以及缬氨酸的L-氨基酸残基构成的肽的一个

残基或其N-酰基衍生物的一个残基。这种肽在长度上可以从2到约100个氨基酸。N-酰基衍生物的实例包括乙酰基、苯甲酰基、丙二酰基、胡椒基、或琥珀酰基衍生物。

[0272] 在某些实例中， R^4 是L-精氨酸或L-赖氨酸的一个残基，或L-精氨酸或L-赖氨酸的N-酰基衍生物的一个残基。

[0273] 在某些实例中，在式KC-(I)中，当p是大于1时，那么 $-N(R^3)(R^4)$ 的氮相邻的 R^4 是L-精氨酸或L-赖氨酸的残基。在某些实例中，当p是大于1时，那么 $-N(R^3)(R^4)$ 的氮相邻的 R^4 是L-精氨酸或L-赖氨酸的残基，并且第一个残基被连接到至少一个加成的L-氨基酸残基上，该氨基酸残基独立地选自：丙氨酸、精氨酸、天冬酰胺、天冬氨酸、半胱氨酸、甘氨酸、谷氨酰胺、谷氨酸、组氨酸、异亮氨酸、亮氨酸、赖氨酸、甲硫氨酸、苯丙氨酸、脯氨酸、丝氨酸、苏氨酸、色氨酸、酪氨酸、以及缬氨酸。该肽的末端残基可以是这类L-氨基酸的任何一种N-酰基衍生物。在某些实例中， R^4 是一种二肽或其一种N-酰基衍生物。在某些实例中，R是一种三肽或其一种N-酰基衍生物。

[0274] 在式KC-(I)中， R^4 是

$$\left[\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{---} \text{C} \text{---} \text{C} \text{---} \text{W} \text{---} \\ | \quad | \\ \text{R}^6 \quad \text{p} \quad \text{R}^7 \end{array} \right]_p$$

[0275] 在式KC-(I)中，每个 R^6 可以是独立地选自氢、烷基、取代的烷基、芳基、取代的芳基、芳烷基、取代的芳烷基、杂烷基、取代的杂烷基、杂芳基、取代的杂芳基、杂芳基烷基、以及取代的杂芳基烷基，或可任选地 R^6 和 R^7 连同它们结合的原子形成一个环杂烷基或取代的环杂烷基的环。

[0276] 在某些实例中，在式KC-(I)中， R^6 是选自氢、烷基、取代的烷基、芳基、取代的芳基、芳烷基、取代的芳烷基、杂烷基、取代的杂烷基、杂芳基、取代的杂芳基、杂芳基烷基以及取代的杂芳基烷基。在某些实例中， R^6 是选自氢、烷基、取代的烷基、芳烷基、取代的芳烷基、杂芳基烷基以及取代的杂芳基烷基。在某些实例中， R^6 是氢。在某些实例中， R^6 是烷基。在某些实例中， R^6 是取代的烷基。在某些实例中， R^6 是芳烷基或取代的芳烷基。在某些实例中， R^6 是杂芳烷基或取代的杂芳烷基。

[0277] 在某些实例中， R^6 是一个氨基酸的侧链，该氨基酸是例如：丙氨酸、精氨酸、天冬酰胺、天冬氨酸、半胱氨酸、甘氨酸、谷氨酰胺、谷氨酸、组氨酸、异亮氨酸、亮氨酸、赖氨酸、甲硫氨酸、苯丙氨酸、脯氨酸、丝氨酸、苏氨酸、色氨酸、酪氨酸、或缬氨酸。在某些实例中， R^6 是一个L-氨基酸的侧链，该氨基酸是例如：L-丙氨酸、L-精氨酸、L-天冬酰胺、L-天冬氨酸、L-半胱氨酸、L-甘氨酸、L-谷氨酰胺、L-谷氨酸、L-组氨酸、L-异亮氨酸、L-亮氨酸、L-赖氨酸、L-甲硫氨酸、L-苯丙氨酸、L-脯氨酸、L-丝氨酸、L-苏氨酸、L-色氨酸、L-酪氨酸、或L-缬氨酸。

[0278] 在某些实例中， R^6 是 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}(\text{C}=\text{NH})\text{NH}_2$ 或 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$ 。

[0279] 在式KC-(I)中，每个W可以独立地是 $-\text{NR}^8-$ 、 $-\text{O}-$ 、或 $-\text{S}-$ 。在某些情况中，W是 $-\text{NR}^8-$ 。在某些情况中，W是 $-\text{O}-$ 。在某些情况中，W是 $-\text{S}-$ 。

[0280] 在式KC-(I)中，每个 R^8 可以独立地是氢、烷基、取代的烷基、芳基、或取代的芳基，或可任选地每个 R^6 和 R^8 独立地连同它们结合的原子形成一个环杂烷基或取代的环杂烷基的环。

[0281] 在某些实例中，在式KC-(I)中， R^8 是氢或烷基。在某些实例中， R^8 是氢。在某些实例

中, R^8 是烷基。在某些实例中, R^8 是芳基。在某些实例中, R^6 和 R^8 独立地与它们附连到其上的原子一起形成一个环杂烷基或取代的环杂烷基的环。

[0282] 在式 KC-(I) 中, p 可以是 1 到 100 的一个整数, 并且每个 R^6 可以独立地选自任何氨基酸的一个侧链。在某些实例中, p 是从 1 至 50 的一个整数。在某些实例中, p 是从 1 至 90、80、70、60、50、40、30、20、或 10 的一个整数。在某些实例中, p 是约 100。在某些实例中, p 是约 75。在某些实例中, p 是约 50。在某些实例中, p 是约 25。在某些实例中, p 是约 20。在某些实例中, p 是约 15。在某些实例中, p 是约 10。在某些实例中, p 是约 9。在某些实例中, p 是约 8。在某些实例中, p 是约 7。在某些实例中, p 是约 6。在某些实例中, p 是约 5。在某些实例中, p 是约 4。在某些实例中, p 是约 3。在某些实例中, p 是约 2。在某些实例中, p 是约 1。

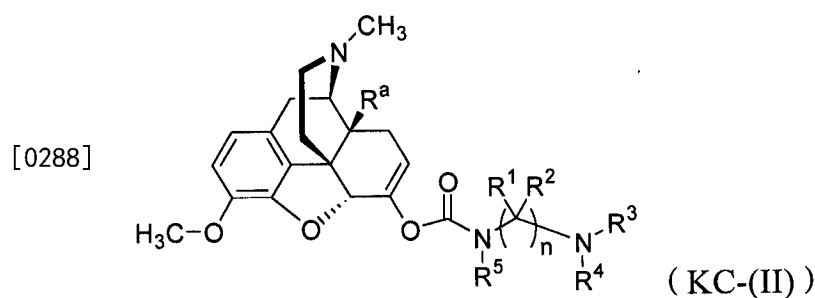
[0283] 在某些实例中, $-N(R^3)(R^4)$ 的氮相邻的 R^4 的 R^6 是 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}(\text{C}=\text{NH})\text{NH}_2$ 或 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$, 并且任何另外的 R^6 可以是任何氨基酸的一个侧链, 该氨基酸独立地选自: 丙氨酸、精氨酸、天冬酰胺、天冬氨酸、半胱氨酸、甘氨酸、谷氨酰胺、谷氨酸、组氨酸、异亮氨酸、亮氨酸、赖氨酸、甲硫氨酸、苯丙氨酸、脯氨酸、丝氨酸、苏氨酸、色氨酸、酪氨酸、或缬氨酸。

[0284] 在式 KC-(I) 中, R^7 可以选自氢、烷基、取代的烷基、酰基、取代的酰基、烷氧羰基、取代的烷氧羰基、芳基、取代的芳基、芳烷基、以及取代的芳烷基;

[0285] 在某些实例中, R^7 是氢、烷基、酰基或取代的酰基。在某些实例中, R^7 是氢。在某些实例中, R^7 是烷基。在某些实例中, R^7 是酰基或取代的酰基。在某些实例中, R^7 是酰基。在某些实例中, R^7 是取代的酰基。在某些实例中, R^7 可以是乙酰基、苯甲酰基、丙二酰基、胡椒基或琥珀酰基。

[0286] 式 KC-(II)

[0287] 具有式 KC-(II) 的化合物是具有式 KC-(I) 的多种化合物, 其中 R^5 是选自 (1-6C) 烷基、(1-6C) 取代的烷基、 $-(\text{CH}_2)_q(\text{C}_6\text{H}_4)-\text{COOH}$ 、 $-(\text{CH}_2)_q(\text{C}_6\text{H}_4)-\text{COOCH}_3$ 、以及 $-(\text{CH}_2)_q(\text{C}_6\text{H}_4)-\text{COOCH}_2\text{CH}_3$, 其中 q 是从 1 至 10 的一个整数; n 是 2 或 3; R^3 是氢; R^4 是一个 L-氨基酸或肽, 其中该肽可以由多个 L-氨基酸构成。在其组合物方面之一中, 所提出的多个实施方案提供一种具有式 KC-(II) 的化合物:



[0289] 其中:

[0290] R^a 是氢或羟基;

[0291] R^5 是选自 (1-6C) 烷基、(1-6C) 取代的烷基、 $-(\text{CH}_2)_q(\text{C}_6\text{H}_4)-\text{COOH}$ 、 $-(\text{CH}_2)_q(\text{C}_6\text{H}_4)-\text{COOCH}_3$ 、以及 $-(\text{CH}_2)_q(\text{C}_6\text{H}_4)-\text{COOCH}_2\text{CH}_3$, 其中 q 是从 1 至 10 的一个整数;

[0292] 每个 R^1 独立地选自氢、烷基、取代的烷基、芳基、取代的芳基、酰基、以及氨酰基;

[0293] 每个 R^2 独立地选自氢、烷基、取代的烷基、芳基、取代的芳基、酰基、以及氨酰基;

[0294] 或 R^1 和 R^2 与它们附连到其上的碳一起形成一个环烷基或取代的环烷基基团, 或在

邻近的碳原子上的两个 R^1 或 R^2 基团与它们附连到其上的这些碳原子一起形成一个环烷基或取代的环烷基基团；

[0295] n 是2或3；

[0296] R^3 是氢；

[0297] R^4 是一个选自：丙氨酸、精氨酸、天冬酰胺、天冬氨酸、半胱氨酸、甘氨酸、谷氨酰胺、谷氨酸、组氨酸、异亮氨酸、亮氨酸、赖氨酸、甲硫氨酸、苯丙氨酸、脯氨酸、丝氨酸、苏氨酸、色氨酸、酪氨酸、以及缬氨酸的L-氨基酸的残基，或任何所述氨基酸的N-酰基衍生物的一个残基；或由至少两个独立地选自：丙氨酸、精氨酸、天冬酰胺、天冬氨酸、半胱氨酸、甘氨酸、谷氨酰胺、谷氨酸、组氨酸、异亮氨酸、亮氨酸、赖氨酸、甲硫氨酸、苯丙氨酸、脯氨酸、丝氨酸、苏氨酸、色氨酸、酪氨酸、以及缬氨酸的L-氨基酸残基构成的肽的一个残基或其N-酰基衍生物的一个残基。

[0298] 在某些实例中，在式KC-(II)中， R^4 是一个选自精氨酸和赖氨酸的L-氨基酸的一个残基。

[0299] 在某些实例中，在式KC-(II)中，当 R^4 是一个由大于一个氨基酸组成的肽时，那么-N(R^3)(R^4)的氮相邻的 R^4 是L-精氨酸或L-赖氨酸的残基。在某些实例中， R^4 是一种二肽或其一种N-酰基衍生物。在某些实例中， R^4 是一种三肽或其一种N-酰基衍生物。

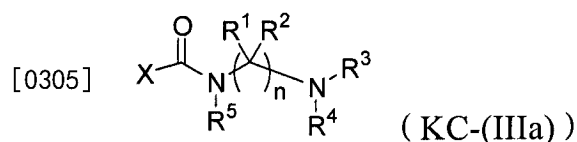
[0300] 在某些实例中，在式KC-(II)中， R^4 是其一种N-酰基衍生物残基。在某些实例中， R^4 是其一种N-酰基衍生物残基，其中该N-酰基衍生物是取代的，例如但不限于丙二酰和琥珀酰。

[0301] 式KC-(III)和KC-(V)

[0302] 本披露的这些组合物包括具有如下所示的式KC-(III)至KC-(V)的多种化合物。本披露的这些药用组合物和方法还考虑到具有式KC-(III)至KC-(V)的多种化合物。

[0303] 式KC-(III)

[0304] 在其组合物方面之一中，所提出的多个实施方案提供一种具有式KC-(IIIa)的化合物：



[0306] 其中：

[0307] X 代表一个包含酮的阿片样物质的残基，其中该酮的对应的烯醇的基团的氢原子被一个共价键替换为 $-C(O)-NR^5-(C(R^1)(R^2))_n-NR^3R^4$ ；

[0308] R^5 是选自烷基、取代的烷基、芳烷基、取代的芳烷基、芳基以及取代的芳基；

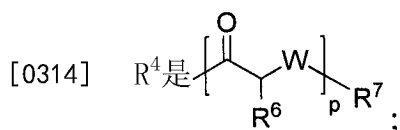
[0309] 每个 R^1 独立地选自氢、烷基、取代的烷基、芳基、取代的芳基、酰基、以及氨酰基；

[0310] 每个 R^2 独立地选自氢、烷基、取代的烷基、芳基、取代的芳基、酰基、以及氨酰基；

[0311] 或 R^1 和 R^2 连同它们所附接的碳形成一个环烷基、取代的环烷基、芳基、或取代的芳基，或在相邻碳原子上的两个 R^2 或 R^3 基团连同它们所附接的碳原子形成一个环烷基、取代的环烷基、芳基、或取代的芳基；

[0312] n 是从2至4的一个整数；

[0313] R^3 是氢；



[0315] 每个 R^6 是独立地选自氢、烷基、取代的烷基、芳基、取代的芳基、芳烷基、取代的芳烷基、杂烷基、取代的杂烷基、杂芳基、取代的杂芳基、杂芳基烷基、以及取代的杂芳基烷基，或可任选地 R^6 和 R^7 连同它们结合的原子形成一个环杂烷基或取代的环杂烷基的环；

[0316] 每个 W 独立地是 $-\text{NR}^8-$ 、 $-\text{O}-$ 、或 $-\text{S}-$ ；

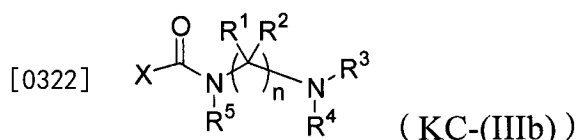
[0317] 每个 R^8 独立地选自氢、烷基、取代的烷基、芳基、以及取代的芳基，或可任选地每个 R^6 和 R^8 独立地连同它们结合的原子形成一个环杂烷基或取代的环杂烷基的环；

[0318] p 是从1到100的一个整数；并且

[0319] R^7 是选自氢、烷基、取代的烷基、酰基、取代的酰基、烷氧羰基、取代的烷氧羰基、芳基、取代的芳基、芳烷基、以及取代的芳烷基；

[0320] 或其一种盐、水合物或溶剂化物。

[0321] 在其组合物方面之一中，所提出的多个实施方案提供一种具有式KC-(IIIb)的化合物：



[0323] 其中：

[0324] X 代表一个包含酮的阿片样物质的残基，其中该酮的对应的烯醇的基团的氢原子被一个共价键替换为 $-\text{C}(\text{O})-\text{NR}^5-(\text{C}(\text{R}^1)(\text{R}^2))_n-\text{NR}^3\text{R}^4$ ；

[0325] R^5 是选自烷基、取代的烷基、芳烷基、取代的芳烷基、芳基以及取代的芳基；

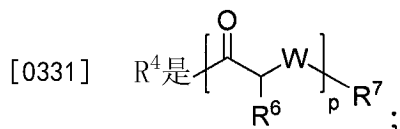
[0326] 每个 R^1 独立地选自氢、烷基、取代的烷基、芳基、取代的芳基、酰基、以及氨酰基；

[0327] 每个 R^2 独立地选自氢、烷基、取代的烷基、芳基、取代的芳基、酰基、以及氨酰基；

[0328] 或 R^1 和 R^2 与它们附连到其上的碳一起形成一个环烷基或取代的环烷基基团，或在邻近的碳原子上的两个 R^1 或 R^2 基团与它们附连到其上的这些碳原子一起形成一个环烷基或取代的环烷基基团；

[0329] n 是从2至4的一个整数；

[0330] R^3 是氢；



[0332] 每个 R^6 是独立地选自氢、烷基、取代的烷基、芳基、取代的芳基、芳烷基、取代的芳烷基、杂烷基、取代的杂烷基、杂芳基、取代的杂芳基、杂芳基烷基、以及取代的杂芳基烷基，或可任选地 R^6 和 R^7 连同它们结合的原子形成一个环杂烷基或取代的环杂烷基的环；

[0333] 每个 W 独立地是 $-\text{NR}^8-$ 、 $-\text{O}-$ 、或 $-\text{S}-$ ；

[0334] 每个 R^8 独立地选自氢、烷基、取代的烷基、芳基、以及取代的芳基，或可任选地每个 R^6 和 R^8 独立地连同它们结合的原子形成一个环杂烷基或取代的环杂烷基的环；

[0335] p 是从1到100的一个整数；并且

[0336] R^7 是选自氢、烷基、取代的烷基、酰基、取代的酰基、烷氧羰基、取代的烷氧羰基、芳基、取代的芳基、芳烷基、以及取代的芳烷基；

[0337] 或其一种盐、水合物或溶剂化物。

[0338] 提及式KC-(III)意思是包括具有式KC-(IIIa)和KC-(IIIb)的多种化合物。

[0339] 在式KC-(III)中, R^5 可以选自烷基、取代的烷基、芳烷基、取代的芳烷基、芳基以及取代的芳基。在某些实例中, R^5 是(1-6C)烷基。在其他实例中, R^5 是(1-4C)烷基。在其他实例中, R^5 是甲基或乙基。在其他实例中, R^5 是甲基。在某些实例中, R^5 是乙基。

[0340] 在某些实例中, R^5 是取代的烷基。在某些实例中, R^5 是一个用羧基(如羧酸、羧酸酯或羧酸酰胺)取代的烷基基团。在某些实例中, R^5 是 $-(CH_2)_n-COOH$ 、 $-(CH_2)_n-COOCH_3$ 、或 $-(CH_2)_n-COOCH_2CH_3$,其中n是从1到10的一个数。在某些实例中, R^1 是 $-(CH_2)_5-COOH$ 、 $-(CH_2)_5-COOCH_3$ 、或 $-(CH_2)_5-COOCH_2CH_3$ 。

[0341] 在某些实例中,在式KC-(III)中, R^5 是芳烷基或取代的芳烷基。在某些实例中,在式KC-(III)中, R^5 是芳烷基。在某些实例中, R^5 是取代的芳烷基。在某些实例中, R^5 是一个用羧基(如羧酸、羧酸酯或羧酸酰胺)取代的芳烷基基团。在某些实例中, R^5 是 $-(CH_2)_q(C_6H_4)-COOH$ 、 $-(CH_2)_q(C_6H_4)-COOCH_3$ 、或 $-(CH_2)_q(C_6H_4)-COOCH_2CH_3$,其中q是从1至10的一个整数。在某些实例中, R^5 是 $-CH_2(C_6H_4)-COOH$ 、 $-CH_2(C_6H_4)-COOCH_3$ 、或 $-CH_2(C_6H_4)-COOCH_2CH_3$ 。

[0342] 在某些实例中,在式KC-(III)中, R^5 是芳基。在某些实例中, R^5 是取代的芳基。在某些实例中, R^5 是一个用羧基(如羧酸、羧酸酯或羧酸酰胺)取代的邻、间、对芳基基团。在某些实例中, R^5 是 $-(C_6H_4)-COOH$ 、 $-(C_6H_4)-COOCH_3$ 、或 $-(C_6H_4)-COOCH_2CH_3$ 。

[0343] 在式KC-(III)中,每个 R^1 可以独立地选自氢、烷基、取代的烷基、芳基、取代的芳基、酰基、以及氨酰基。在某些实例中, R^1 是氢或烷基。在某些实例中, R^1 是氢。在某些实例中, R^1 是烷基。在某些实例中, R^1 是酰基。在某些实例中, R^1 是氨酰基。

[0344] 在式KC-(III)中,每个 R^2 可以独立地选自氢、烷基、取代的烷基、芳基、取代的芳基、酰基、以及氨酰基。在某些实例中, R^2 是氢或烷基。在某些实例中, R^2 是氢。在某些实例中, R^2 是烷基。在某些实例中, R^2 是酰基。在某些实例中, R^2 是氨酰基。

[0345] 在某些实例中, R^1 和 R^2 是氢。在某些实例中,在同一碳上的 R^1 和 R^2 两者都是烷基。在某些实例中,在同一碳上的 R^1 和 R^2 是甲基。在某些实例中,在同一碳上的 R^1 和 R^2 是乙基。

[0346] 在某些实例中,邻位的 R^1 和 R^1 两者都是烷基并且邻位的 R^2 和 R^2 两者都是氢。在某些实例中,邻位的 R^1 和 R^1 两者都是乙基并且邻位的 R^2 和 R^2 两者都是氢。在某些实例中,邻位的 R^1 和 R^1 两者都是甲基并且邻位的 R^2 和 R^2 两者都是氢。

[0347] 在某些实例中,在式KC-(III)中具有 $-[C(R^1)(R^2)]_n$ 链,不是每一个碳都被取代。在某些实例中,在 $-[C(R^1)(R^2)]_n$ -链中,具有不同烷基(如甲基或乙基)取代的组合。

[0348] 在某些实例中, R^1 和 R^2 之一是甲基、乙基或其他烷基并且 R^5 是烷基。在某些实例中,邻位的 R^1 和 R^1 两者都是烷基并且邻位的 R^2 和 R^2 两者都是氢并且 R^5 是烷基。在某些实例中,邻位的 R^1 和 R^1 两者都是乙基并且邻位的 R^2 和 R^2 两者都是氢并且 R^5 是烷基。在某些实例中,邻位的 R^1 和 R^1 两者都是甲基并且邻位的 R^2 和 R^2 两者都是氢并且 R^5 是烷基。

[0349] 在某些实例中, R^1 和 R^2 之一是甲基、乙基或其他烷基并且 R^5 是取代的烷基。在某些实例中, R^1 和 R^2 之一是甲基、乙基或其他烷基,并且 R^5 是一个用羧基(如羧酸、羧酸酯或羧酸酰胺)取代的烷基基团。在某些实例中, R^1 和 R^2 之一是甲基、乙基或其他烷基,并且 R^5 是-

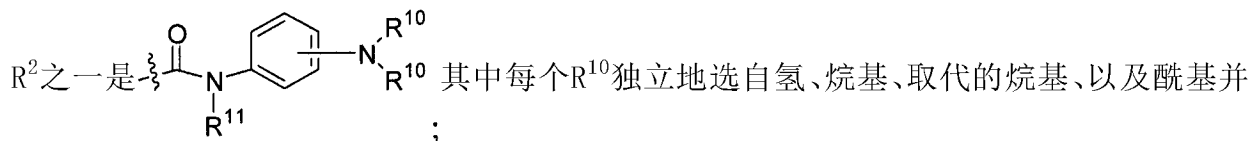
$(\text{CH}_2)_q(\text{C}_6\text{H}_4)-\text{COOH}$ 、 $-(\text{CH}_2)_q(\text{C}_6\text{H}_4)-\text{COOCH}_3$ 、或 $-(\text{CH}_2)_q(\text{C}_6\text{H}_4)-\text{COOCH}_2\text{CH}_3$ ，其中 q 是从1至10的一个整数。在某些实例中， R^1 和 R^2 之一是甲基、乙基或其他烷基并且 R^5 是一个用甲酰胺取代的烷基基团。

[0350] 在式KC-(III)中， R^1 和 R^2 与它们附连到其上的碳一起可以形成一个环烷基或取代的环烷基基团，或在邻近的碳原子上的两个 R^1 或 R^2 基团与它们附连到其上的碳原子一起可以形成一个环烷基或取代的环烷基基团。在某些实例中， R^1 和 R^2 与它们附连到其上的碳一起可以形成一个环烷基基团。因此，在某些实例中，在同一碳上的 R^1 和 R^2 形成一个螺环。在某些实例中， R^1 和 R^2 与它们附连到其上的碳一起可以形成一个取代的环烷基基团。在某些实例中，邻近碳原子上的两个 R^1 或 R^2 基团与它们附连到其上的这些碳原子一起可以形成一个环烷基基团。在某些实例中，邻近碳原子上的两个 R^1 或 R^2 基团与它们附连到其上的这些碳原子一起可以形成一个取代的环烷基基团。

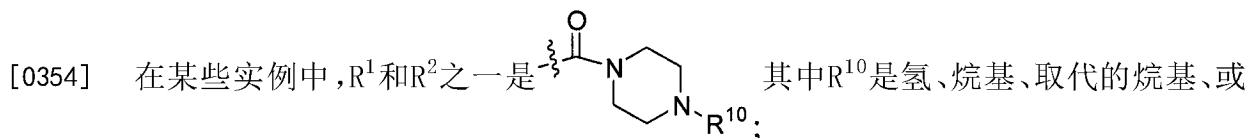
[0351] 在某些实例中， R^1 和 R^2 与它们附连到其上的碳一起可以形成一个芳基或取代的芳基基团，或在邻近的碳原子上的两个 R^1 或 R^2 基团与它们附连到其上的碳原子一起可以形成一个芳基或取代的芳基基团。在某些实例中，邻近碳原子上的两个 R^1 或 R^2 基团与它们附连到其上的这些碳原子一起可以形成一个苯环。在某些实例中，邻近碳原子上的两个 R^1 或 R^2 基团与它们附连到其上的这些碳原子一起可以形成一个取代的苯环。在某些实例中，邻近碳原子上的两个 R^1 或 R^2 基团与它们附连到其上的这些碳原子一起可以形成一个萘环。

[0352] 在某些实例中， R^1 和 R^2 之一是氨酰基。

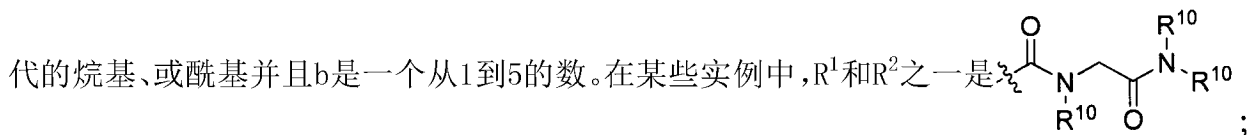
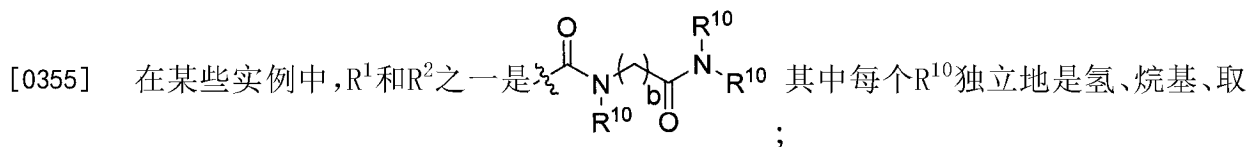
[0353] 在某些实例中， R^1 和 R^2 之一或二者都是包含苯二胺的氨酰基。在某些实例中， R^1 和



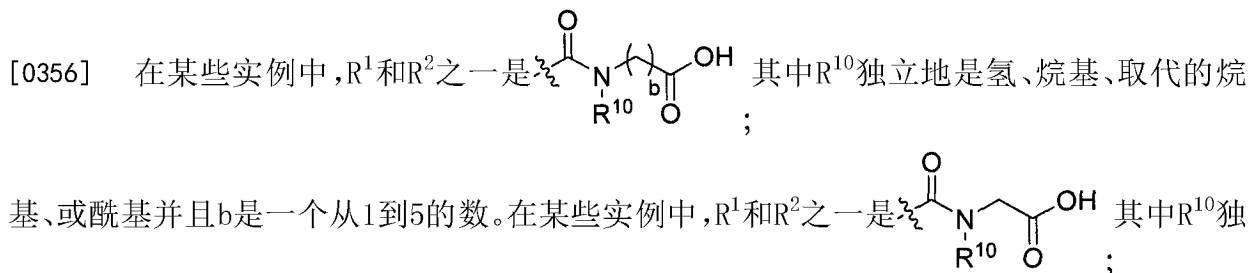
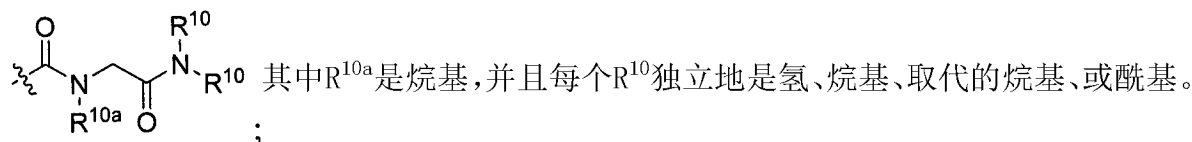
且 R^{11} 是烷基或取代的烷基。在某些实例中，至少一个 R^{10} 是酰基。在某些实例中，至少一个 R^{10} 是烷基或取代的烷基。在某些实例中，至少一个 R^{10} 是氢。在某些实例中，两个 R^{10} 都是氢。



酰基。在某些实例中， R^{10} 是酰基。在某些实例中， R^{10} 是烷基或取代的烷基。在某些实例中， R^{10} 是氢。



其中每个 R^{10} 独立地是氢、烷基、取代的烷基、或酰基。在某些实例中， R^1 和 R^2 之一是



立地是氢、烷基、取代的烷基、或酰基。

[0357] 在某些实例中, R^1 和 R^2 之一是一个氨酰基,如 $-C(O)NR^{10a}R^{10b}$;其中每个 R^{10a} 和 R^{10b} 独立地选自氢、烷基、取代的烷基、以及酰基。在某些实例中, R^1 和 R^2 之一是一个氨酰基,如 $-C(O)NR^{10a}R^{10b}$;其中 R^{10a} 是一个烷基并且 R^{10b} 是一个取代的烷基。在某些实例中, R^1 和 R^2 之一是一个氨酰基,如 $-C(O)NR^{10a}R^{10b}$;其中 R^{10a} 是一个烷基并且 R^{10b} 是一个用羧酸或羧酸酯取代的烷基。在某些实例中, R^1 和 R^2 之一是一个氨酰基,如 $-C(O)NR^{10a}R^{10b}$;其中 R^{10a} 是甲基并且 R^{10b} 是一个用羧酸或羧酸酯取代的烷基。

[0358] 在某些实例中, R^1 或 R^2 可以调节分子内环化的速率。当与其中 R^1 和 R^2 都是氢的相应的分子比较时 R^1 或 R^2 可以加速分子内环化的速率。在某些实例中, R^1 或 R^2 包括一个吸电子基团或一个供电子基团。在某些实例中, R^1 或 R^2 包含一个吸电子基团。在某些实例中, R^1 或 R^2 包含一个供电子基团。

[0359] 能够作为吸电子取代基发挥作用的原子和基团是有机化学领域内熟知的。它们包括负电性的原子和包含负电性的原子的基团。这些基团通过诱导性吸引电子密度起作用来降低 β 位置处亲核性氮的碱性或质子化状态。还可以将这类基团定位在沿着该烯烃链的其他位置上。实例包括卤素原子(例如,一个氟原子)、酰基基团(例如一个链烷酰基基团、一个芳酰基基团、一个羧基基团、一个烷氧基羰基基团、一个芳氧基羰基基团或一个氨羰基基团(例如一个氨基甲酰基、烷氨基羰基、二烷氨基羰基或芳基氨羰基基团))、一个氧代($=O$)取代基、一个氰基基团、一个硝基基团、醚基团(例如一个烷氧基基团)以及在邻位、对位或邻位和对位两者上带有取代基的苯基基团,每个取代基是独立地选自下组,该组的组成为:一个卤原子、一个氟烷基基团(例如三氟甲基)、一个硝基基团、一个氰基基团以及一个羧基基团。吸电子取代基的每一个可以独立地选自这些。

[0360] 在某些实例中, $-[C(R^1)(R^2)]_n-$ 是选自 $-\text{CH}(\text{CH}_2\text{F})\text{CH}(\text{CH}_2\text{F})-$; $-\text{CH}(\text{CHF}_2)\text{CH}(\text{CHF}_2)-$; $-\text{CH}(\text{CF}_3)\text{CH}(\text{CF}_3)-$; $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CF}_3)-$; $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CHF}_2)-$; $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_2\text{F})-$; $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{F})\text{CH}_2-$; $-\text{CH}_2\text{C}(\text{F}_2)\text{CH}_2-$; $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{C}(\text{O})\text{NR}^{20}\text{R}^{21})-$; $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{C}(\text{O})\text{OR}^{22})-$; $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{C}(\text{O})\text{OH})-$; $-\text{CH}(\text{CH}_2\text{F})\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_2\text{F})-$; $-\text{CH}(\text{CHF}_2)\text{CH}_2\text{CH}(\text{CHF}_2)-$; $-\text{CH}(\text{CF}_3)\text{CH}_2\text{CH}(\text{CF}_3)-$; $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}(\text{CF}_3)-$; $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}(\text{CHF}_2)-$; $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_2\text{F})-$; $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}(\text{C}(\text{O})\text{NR}^{23}\text{R}^{24})-$; $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}(\text{C}(\text{O})\text{OR}^{25})-$; 以及 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}(\text{C}(\text{O})\text{OH})-$,其中 R^{20} 、 R^{21} 、 R^{22} 和 R^{23} 各自独立地代表氢或(1-6C)烷基,并且 R^{24} 和 R^{25} 各自独立地代表(1-6C)烷基。

[0361] 在式KC-(III)中, n 可以是2至4的一个整数。在某些实例中, n 是2。在其他实例中, n 是3。在其他实例中, n 是4。

[0362] 在式KC-(III)中, R^4 是一个选自:丙氨酸、精氨酸、天冬酰胺、天冬氨酸、半胱氨酸、甘氨酸、谷氨酰胺、谷氨酸、组氨酸、异亮氨酸、亮氨酸、赖氨酸、甲硫氨酸、苯丙氨酸、脯氨酸、丝氨酸、苏氨酸、色氨酸、酪氨酸、以及缬氨酸的L-氨基酸的残基,或任何所述氨基酸的N-酰基衍生物的一个残基;或由至少两个独立地选自:丙氨酸、精氨酸、天冬酰胺、天冬氨酸、半胱氨酸、甘氨酸、谷氨酰胺、谷氨酸、组氨酸、异亮氨酸、亮氨酸、赖氨酸、甲硫氨酸、苯丙氨酸、脯氨酸、丝氨酸、苏氨酸、色氨酸、酪氨酸、以及缬氨酸的L-氨基酸残基构成的肽的一个残基或其N-酰基衍生物的一个残基。这种肽在长度上可以是2到约100个氨基酸。N-酰基衍生物的实例包括乙酰基、苯甲酰基、丙二酰基、胡椒基、或琥珀酰基衍生物。

[0363] 在某些实例中, R^4 是L-精氨酸或L-赖氨酸的一个残基,或L-精氨酸或L-赖氨酸的N-酰基衍生物的一个残基。

[0364] 在某些实例中,在式KC-(III)中,当p是大于1时,那么 $-N(R^3)(R^4)$ 的氮相邻的 R^4 是L-精氨酸或L-赖氨酸的残基。在某些实例中,当p是大于1时,那么 $-N(R^3)(R^4)$ 的氮相邻的 R^4 是L-精氨酸或L-赖氨酸的残基,并且第一个残基被连接到至少一个加成的L-氨基酸残基上,该氨基酸残基独立地选自:丙氨酸、精氨酸、天冬酰胺、天冬氨酸、半胱氨酸、甘氨酸、谷氨酰胺、谷氨酸、组氨酸、异亮氨酸、亮氨酸、赖氨酸、甲硫氨酸、苯丙氨酸、脯氨酸、丝氨酸、苏氨酸、色氨酸、酪氨酸、以及缬氨酸。该肽的末端残基可以是任何这类氨基酸的一种N-酰基衍生物。在某些实例中, R^4 是一种二肽或其一种N-酰基衍生物。在某些实例中, R是一种三肽或其一种N-酰基衍生物。

[0365] 在式KC-(III)中, R^4 是

$$\left[\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{C} \\ | \\ \text{R}^6 \\ | \\ \text{W} \\ | \\ \text{R}^7 \end{array} \right]_p$$

[0366] 在式KC-(III)中,每个 R^6 可以是独立地选自氢、烷基、取代的烷基、芳基、取代的芳基、芳烷基、取代的芳烷基、杂烷基、取代的杂烷基、杂芳基、取代的杂芳基、杂芳烷基、以及取代的杂芳烷基,或可任选地 R^6 和 R^7 连同它们结合的原子形成一个环杂烷基或取代的环杂烷基的环。

[0367] 在某些实例中,在式KC-(III)中, R^6 是选自氢、烷基、取代的烷基、芳基、取代的芳基、芳烷基、取代的芳烷基、杂烷基、取代的杂烷基、杂芳基、取代的杂芳基、杂芳烷基以及取代的杂芳烷基。在某些实例中, R^6 是选自氢、烷基、取代的烷基、芳烷基、取代的芳烷基、杂芳烷基以及取代的杂芳烷基。在某些实例中, R^6 是氢。在某些实例中, R^6 是烷基。在某些实例中, R^6 是取代的烷基。在某些实例中, R^6 是芳烷基或取代的芳烷基。在某些实例中, R^6 是杂芳烷基或取代的杂芳烷基。

[0368] 在某些实例中, R^6 是一个氨基酸的侧链,该氨基酸是例如:丙氨酸、精氨酸、天冬酰胺、天冬氨酸、半胱氨酸、甘氨酸、谷氨酰胺、谷氨酸、组氨酸、异亮氨酸、亮氨酸、赖氨酸、甲硫氨酸、苯丙氨酸、脯氨酸、丝氨酸、苏氨酸、色氨酸、酪氨酸、或缬氨酸。在某些实例中, R^6 是一个L-氨基酸的侧链,该氨基酸是例如:L-丙氨酸、L-精氨酸、L-天冬酰胺、L-天冬氨酸、L-半胱氨酸、L-甘氨酸、L-谷氨酰胺、L-谷氨酸、L-组氨酸、L-异亮氨酸、L-亮氨酸、L-赖氨酸、L-甲硫氨酸、L-苯丙氨酸、L-脯氨酸、L-丝氨酸、L-苏氨酸、L-色氨酸、L-酪氨酸、或L-缬氨酸。

[0369] 在某些实例中, R^6 是 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}(\text{C}=\text{NH})\text{NH}_2$ 或 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$ 。

[0370] 在式KC-(III)中,每个W可以独立地是 $-\text{NR}^8-$ 、 $-\text{O}-$ 、或 $-\text{S}-$ 。在某些情况中,W是 $-\text{NR}^8-$ 。在某些情况中,W是 $-\text{O}-$ 。在某些情况中,W是 $-\text{S}-$ 。

[0371] 在式KC-(III)中,每个 R^8 可以独立地选自氢、烷基、取代的烷基、芳基、或取代的芳基,或可任选地每个 R^6 和 R^8 独立地连同它们结合的原子形成一个环杂烷基或取代的环杂烷基的环。

[0372] 在某些实例中,在式KC-(III)中, R^8 是氢或烷基。在某些实例中, R^8 是氢。在某些实例中, R^8 是烷基。在某些实例中, R^8 是芳基。在某些实例中, R^6 和 R^8 独立地与它们附连到其上的原子一起形成一个环杂烷基或取代的环杂烷基。

[0373] 在式KC-(III)中,p可以是1到100的一个整数,并且每个 R^6 可以独立地选自任何氨基酸的一个侧链。在某些实例中,p是从1至50的一个整数。在某些实例中,p是从1至90、80、70、60、50、40、30、20、或10的一个整数。在某些实例中,p是约100。在某些实例中,p是约75。在某些实例中,p是约50。在某些实例中,p是约25。在某些实例中,p是约20。在某些实例中,p是约15。在某些实例中,p是约10。在某些实例中,p是约9。在某些实例中,p是约8。在某些实例中,p是约7。在某些实例中,p是约6。在某些实例中,p是约5。在某些实例中,p是约4。在某些实例中,p是约3。在某些实例中,p是约2。在某些实例中,p是约1。

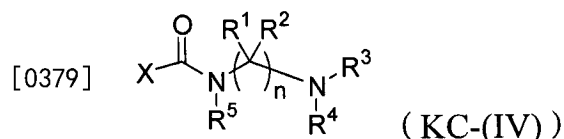
[0374] 在某些实例中, $-\text{N}(\text{R}^3)(\text{R}^4)$ 的氮相邻的 R^4 的 R^6 是 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}(\text{C}=\text{NH})\text{NH}_2$ 或 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$,并且任何另外的 R^6 可以是任何氨基酸的一个侧链,该氨基酸独立地选自:丙氨酸、精氨酸、天冬酰胺、天冬氨酸、半胱氨酸、甘氨酸、谷氨酰胺、谷氨酸、组氨酸、异亮氨酸、亮氨酸、赖氨酸、甲硫氨酸、苯丙氨酸、脯氨酸、丝氨酸、苏氨酸、色氨酸、酪氨酸、或缬氨酸。

[0375] 在式KC-(III)中, R^7 可以选自氢、烷基、取代的烷基、酰基、取代的酰基、烷氧羰基、取代的烷氧羰基、芳基、取代的芳基、芳烷基、以及取代的芳烷基。

[0376] 在某些实例中, R^7 是氢、烷基、酰基或取代的酰基。在某些实例中, R^7 是氢。在某些实例中, R^7 是烷基。在某些实例中, R^7 是酰基或取代的酰基。在某些实例中, R^7 是酰基。在某些实例中, R^7 是取代的酰基。在某些实例中, R^7 可以是乙酰基、苯甲酰基、丙二酰基、胡椒基或琥珀酰基。

[0377] 式KC-(IV)

[0378] 具有式KC-(IV)的化合物是具有式KC-(III)的多种化合物,其中 R^5 是选自(1-6C)烷基、(1-6C)取代的烷基、 $-(\text{CH}_2)_q(\text{C}_6\text{H}_4)-\text{COOH}$ 、 $-(\text{CH}_2)_q(\text{C}_6\text{H}_4)-\text{COOCH}_3$ 、以及 $-(\text{CH}_2)_q(\text{C}_6\text{H}_4)-\text{COOCH}_2\text{CH}_3$,其中q是从1至10的一个整数;n是2或3; R^3 是氢; R^4 是一个L-氨基酸或肽,其中该肽可以由多个L-氨基酸构成。在其组合物方面之一中,所提出的多个实施方案提供一种具有式KC-(IV)的化合物:



[0380] 其中:

[0381] X代表一个包含酮的阿片样物质的残基,其中该酮的对应的烯醇的基团的氢原子被一个共价键替换为 $-\text{C}(\text{O})-\text{NR}^5-(\text{C}(\text{R}^1)(\text{R}^2))_n-\text{NR}^3\text{R}^4$;

[0382] R^5 是选自(1-6C)烷基、(1-6C)取代的烷基、 $-(\text{CH}_2)_q(\text{C}_6\text{H}_4)-\text{COOH}$ 、 $-(\text{CH}_2)_q(\text{C}_6\text{H}_4)-$

COOCH₃、以及-(CH₂)_q(C₆H₄)-COOCH₂CH₃,其中q是从1至10的一个整数;

[0383] 每个R¹独立地选自氢、烷基、取代的烷基、芳基、取代的芳基、酰基、以及氨酰基;

[0384] 每个R²独立地选自氢、烷基、取代的烷基、芳基、取代的芳基、酰基、以及氨酰基;

[0385] 或R¹和R²与它们附连到其上的碳一起形成一个环烷基或取代的环烷基基团,或在邻近的碳原子上的两个R¹或R²基团与它们附连到其上的这些碳原子一起形成一个环烷基或取代的环烷基基团;

[0386] n是2或3;

[0387] R³是氢;

[0388] R⁴是一个选自:丙氨酸、精氨酸、天冬酰胺、天冬氨酸、半胱氨酸、甘氨酸、谷氨酰胺、谷氨酸、组氨酸、异亮氨酸、亮氨酸、赖氨酸、甲硫氨酸、苯丙氨酸、脯氨酸、丝氨酸、苏氨酸、色氨酸、酪氨酸、以及缬氨酸的L-氨基酸的残基,或任何所述氨基酸的N-酰基衍生物的一个残基;或由至少两个独立地选自:丙氨酸、精氨酸、天冬酰胺、天冬氨酸、半胱氨酸、甘氨酸、谷氨酰胺、谷氨酸、组氨酸、异亮氨酸、亮氨酸、赖氨酸、甲硫氨酸、苯丙氨酸、脯氨酸、丝氨酸、苏氨酸、色氨酸、酪氨酸、以及缬氨酸的L-氨基酸残基构成的肽的一个残基或其N-酰基衍生物的一个残基;

[0389] 或其一种盐、水合物或溶剂化物。

[0390] 在某些实例中,在式KC-(IV)中,R⁴是一个选自精氨酸和赖氨酸的L-氨基酸的一个残基。

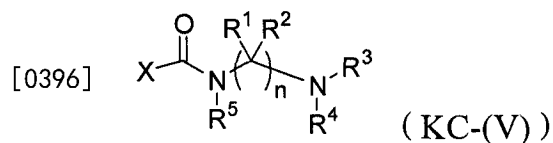
[0391] 在某些实例中,在式KC-(IV)中,当R⁴是一个由大于1个氨基酸组成的肽时,那么-N(R³)(R⁴)的氮相邻的R⁴是L-精氨酸或L-赖氨酸的残基。在某些实例中,R⁴是其一种二肽或一种N-酰基衍生物。在某些实例中,R⁴是其一种三肽或一种N-酰基衍生物。

[0392] 在某些实例中,在式KC-(IV)中,R⁴是其一个残基或一种N-酰基衍生物。在某些实例中,R⁴是其一个残基或一种N-酰基衍生物,其中该N-酰基衍生物是取代的,例如但不限于丙二酰基和琥珀酰基。

[0393] 式KC-(V)

[0394] 具有式KC-(V)的多种化合物是具有式KC-(III)的多种化合物,其中R⁴是一个胰蛋白酶可剪切的部分。

[0395] 在其组合物方面之一中,所提出的多个实施方案提供一种具有式KC-(V)的化合物:



[0397] 其中:

[0398] X代表一个包含酮的阿片样物质的残基,其中该酮的对应的烯醇的基团的氢原子被一个共价键替换为-C(O)-NR⁵-(C(R¹)(R²))_n-NR³R⁴;

[0399] R⁵是选自烷基、取代的烷基、芳烷基、取代的芳烷基、芳基以及取代的芳基;

[0400] 每个R¹独立地选自氢、烷基、取代的烷基、芳基、取代的芳基、酰基、以及氨酰基;

[0401] 每个R²独立地选自氢、烷基、取代的烷基、芳基、取代的芳基、酰基、以及氨酰基;

[0402] 或R¹和R²连同它们所附接的碳形成一个环烷基、取代的环烷基、芳基、或取代的芳

基,或在相邻碳原子上的两个 R^1 或 R^2 基团连同它们所附接的碳原子形成一个环烷基、取代的环烷基、芳基、或取代的芳基;

[0403] n 是从2至4的一个整数;

[0404] R^3 是氢;

[0405] R^4 是一个胰蛋白酶可剪切的部分;

[0406] 或其一种盐、水合物或溶剂化物。

[0407] 在式KC-(V)中, R^4 是一个胰蛋白酶可剪切的部分。一个胰蛋白酶可剪切的部分是一种能够被胰蛋白酶剪切的结构部分。在某些实例中,一个胰蛋白酶可剪切的部分包括一个带电荷的部分,该带电荷的部分可以适配于一个胰蛋白酶活性位点中,并且它能够将该药物前体定向用于在一个易切割的键而剪切。例如,该带电荷的部分可以是一个碱性的部分,该部分在生理pH下作为一个带电荷的部分存在。

[0408] 在某些实施方案中,在式KC-(V)中, R^4 是 $-C(O)-CH(R^{6a})-NH(R^{7a})$,其中 R^{6a} 代表一个氨基酸的一个侧链或一个氨基酸的一个侧链的衍生物,它影响 R^4 成为一个胰蛋白酶可剪切的部分。一个衍生物是指已经通过改性、部分取代、同源化、截短或氧化态的变化而从另一个底物改变的底物。

[0409] 例如,为了形成一个胰蛋白酶可剪切的部分, R^{6a} 可以包括但不限于以下氨基酸的一个侧链:赖氨酸(如L-赖氨酸)、精氨酸(如L-精氨酸)、高赖氨酸、高精氨酸、以及鸟氨酸。对于 R^4 的其他值可以包括但不限于精氨酸模拟物、精氨酸同系物、截短的精氨酸、具有不同氧化态的精氨酸(例如代谢物)、赖氨酸模拟物、赖氨酸同系物、截短的赖氨酸、以及具有不同氧化态的赖氨酸(例如代谢物)。精氨酸和赖氨酸模拟物的实例包括芳基胍类物质、芳基脒类物质(取代的苯甲脒)、苄胺、以及(二环[2.2.2]辛-1-基)甲胺及其衍生物。

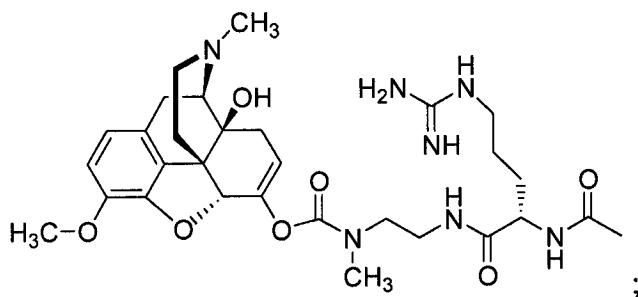
[0410] 在某些实例中,在式KC-(V)中, R^{6a} 代表 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}(\text{C}=\text{NH})\text{NH}_2$ 或 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$, R^4 附连到其上的碳原子的构型相应于在一种L-氨基酸中的构型。

[0411] 在式KC-(V)中, R^{7a} 可以选自氢、烷基、取代的烷基、酰基、取代的酰基、烷氧羰基、取代的烷氧羰基、芳基、取代的芳基、芳烷基、以及取代的芳烷基。在某些实例中, R^{7a} 是一种氨基酸或一种氨基酸的N-酰基衍生物。在某些实例中, R^{7a} 是一种肽或这个肽的N-酰基衍生物,其中该肽包括1至100个氨基酸,并且其中每个氨基酸可以独立地被取代。在某些实例中,在该肽中有1至50个氨基酸。在某些实例中,在该肽中有1至90、80、70、60、50、40、30、20、或10个氨基酸。在某些实例中,在该肽中约有100个氨基酸。在某些实例中,在该肽中约有75个氨基酸。在某些实例中,在该肽中存在约50个氨基酸。在某些实例中,在该肽中存在约25个氨基酸。在某些实例中,在该肽中存在约20个氨基酸。在某些实例中,在该肽中存在约15个氨基酸。在某些实例中,在该肽中存在约10个氨基酸。在某些实例中,在该肽中存在约9个氨基酸。在某些实例中,在该肽中存在约8个氨基酸。在某些实例中,在该肽中存在约7个氨基酸。在某些实例中,在该肽中存在约6个氨基酸。在某些实例中,在该肽中存在约5个氨基酸。在某些实例中,在该肽中存在约4个氨基酸。在某些实例中,在该肽中存在约3个氨基酸。在某些实例中,在该肽中存在约2个氨基酸。在某些实例中,在该肽中存在约1个氨基酸。

[0412] 特别感兴趣的化合物或其盐类或溶剂化物或立体异构体包括:

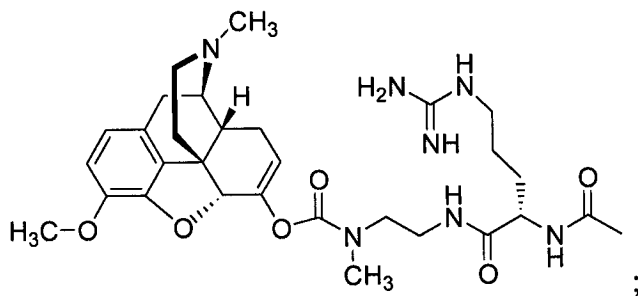
[0413] 羟考酮6-(N-甲基-N-(2-N'-乙酰基精氨酰氨))氨基乙基甲酸酯:

[0414]



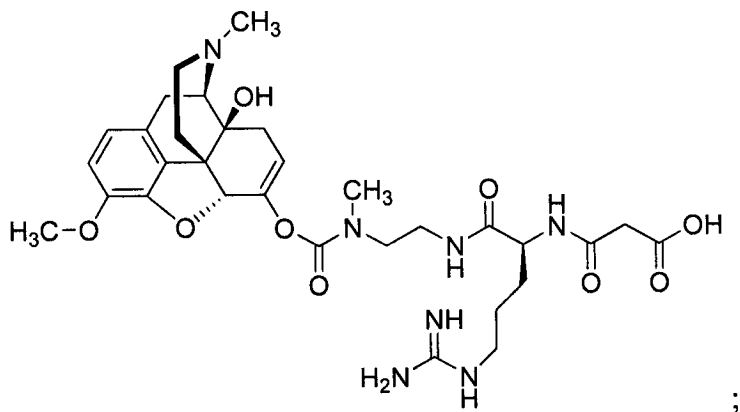
[0415] 氢考酮6-(N-甲基-N-(2-N'-乙酰基精氨酸氨))氨基乙基甲酸酯:

[0416]



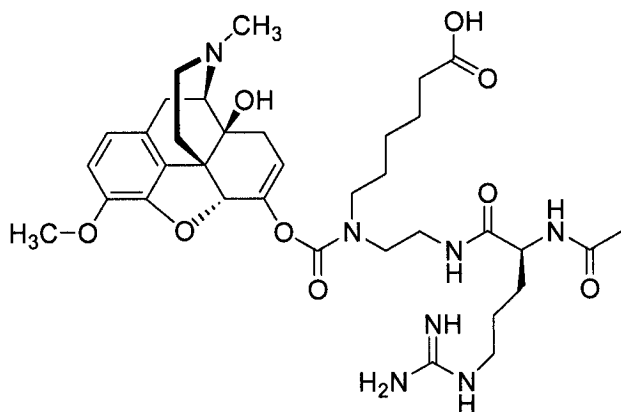
[0417] 羟考酮6-(N-甲基-N-(2-N'-丙二酰精氨酸氨))氨基乙基甲酸酯:

[0418]

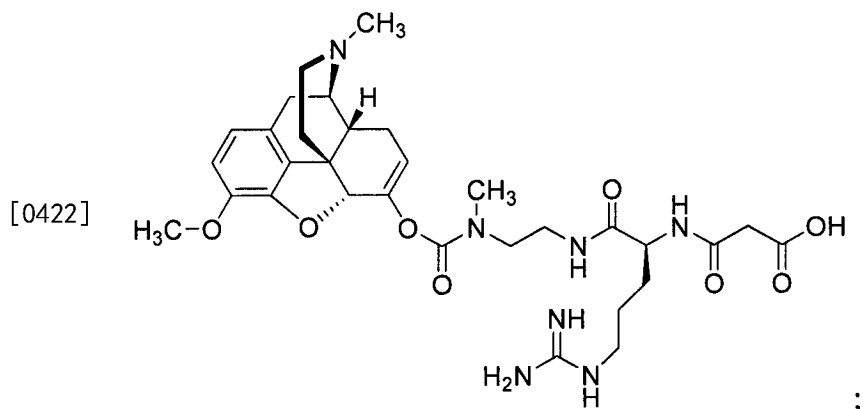


[0419] 羟考酮6-(N-5'-羧基戊基-N-(2-N'-乙酰基精氨酸氨))氨基乙基甲酸酯:

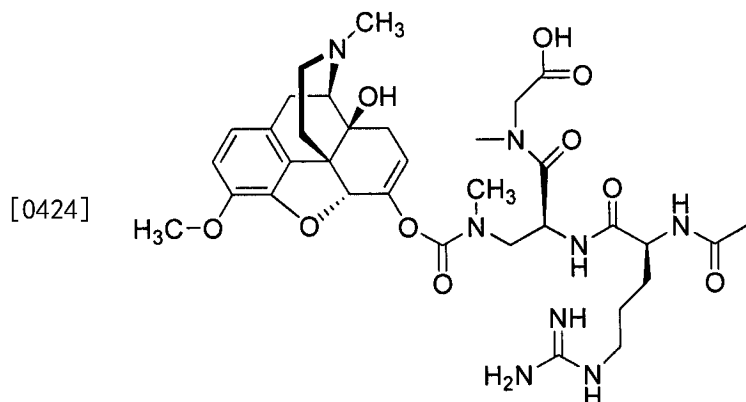
[0420]



[0421] 氢考酮6-(N-甲基-N-(2-N'-丙二酰精氨酸氨))氨基乙基甲酸酯:



[0423] 羟考酮6-(N-甲基-N-(2-N'-乙酰基精氨酸氨-2-(N-甲基-N-羧甲基-乙酰氨基))氨基乙基甲酸酯:



[0425] 其中该氨基酸残基是具有L构型的。

[0426] 这些实施方案提供了一种药用组合物,该药用组合物包括具有通式KC-(I)到KC-(II)的化合物或其一种药学上可接受的盐。

[0427] 这些实施方案提供了一种药用组合物,该药用组合物包括有通式KC-(III)到KC-(V)的化合物或其一种药学上可接受的盐。

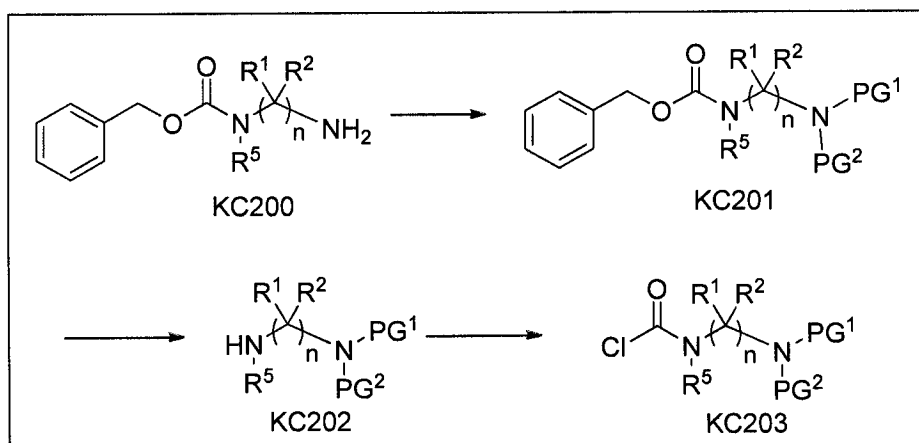
[0428] 这些实施方案提供了一种药用组合物,该药用组合物包括在此披露的除具有通式KC-(I)到KC-(II)的化合物的一种化合物或其一种药学上可接受的盐之外。

[0429] 对于式KC-(I)至KC-(VI)的总的合成步骤

[0430] 用于具有式KC-(I)和KC-(II)的多种化合物的代表性合成如下列方案所示。具有式KC-(III)到KC-(VI)的多种化合物还可以使用所披露的这些方法合成。用于化合物KC203的代表性合成如方案KC-1所示。在方案KC-1中,术语R¹、R²、R⁵以及n在此定义。术语PG¹和PG²是氨基保护基。

[0431] 方案KC-1

[0432]



[0433] 在方案KC-1中,化合物KC200是一种可商购的起始材料。可替代的,化合物KC200可以使用可商购的起始材料和/或通过传统合成方法制备的起始材料经由多种不同的合成路线而合成。

[0434] 继续参照方案KC-1,化合物KC200在氨基基团处被保护以形成化合物KC201,其中 PG^1 和 PG^2 是氨基保护基。氨基保护基团可以在T.W.Greene和P.G.M.Wuts,的“有机合成中的保护基(Protective Groups in Organic Synthesis)”,第四版,Wiley,纽约2006中找到。代表性的氨基保护基团包括但不限于甲酰基、酰基基团,例如链烷酰基,如乙酰基、烷氧基羰基基团,如叔丁氧基羰基(“Boc”);芳基甲氧基羰基基团,如苄氧基羰基(“CBZ”)以及9-苄甲氧基羰基(“Fmoc”);芳基甲基基团,如苄基(Bn)、三苄甲基(Tr)、以及1,1-二-(4'-甲氧苯基)甲基;甲硅烷基基团,如三甲基硅烷基(TMS)以及叔丁基二甲基甲硅烷基(TBS)、以及类似物。

[0435] 在某些实施方案中, PG^1 和 PG^2 是Boc基团。用于在化合物KC201上形成Boc基团的条件可以在Greene和Wuts中找到。一个方法是化合物KC200与二碳酸二叔丁酯反应。该反应可以可任选地在一种活性剂、如DMAP存在下进行。

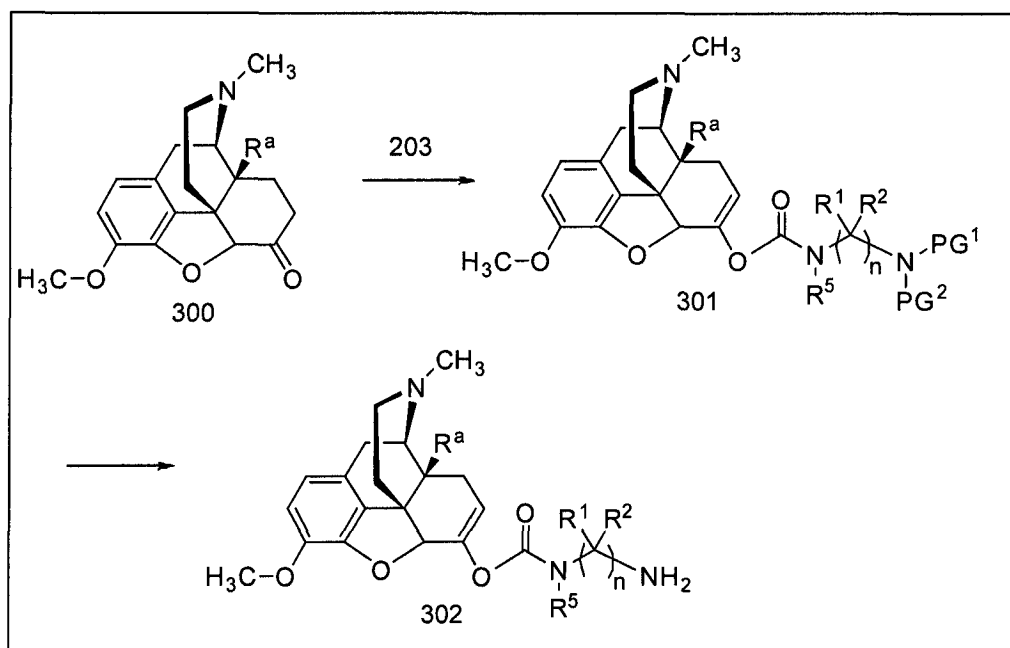
[0436] 继续参照方案KC-1,在化合物KC201上的羧基苯甲基被脱保护以形成化合物KC202。用于在去除羧基苯甲基的条件可以在Greene和Wuts中找到。去除羧基苯甲基的方法包括化合物KC201的氢解作用或用HBr处理化合物KC201。去除羧基苯甲基的一个方法是用氢和钯与化合物KC201反应。

[0437] 继续参照方案KC-1,使化合物KC202与光气反应以形成化合物KC203。与光气反应在化合物KC202的氨基上形成一种酰基氯。其他的试剂可以作为光气的代替品,如聚光气或三光气。

[0438] 用于化合物KC302的代表性合成如方案KC-2所示。在方案2中,术语 R^a 、 R^1 、 R^2 、 R^5 以及 n 在此定义。术语 PG^1 和 PG^2 是氨基保护基。

[0439] 方案KC-2

[0440]



[0441] 在方案KC-2中,化合物KC300是一种可商购的起始材料。可替代的,化合物KC300可以使用可商购的起始材料和/或通过传统合成方法制备的起始材料经由多种不同的合成路线而合成。

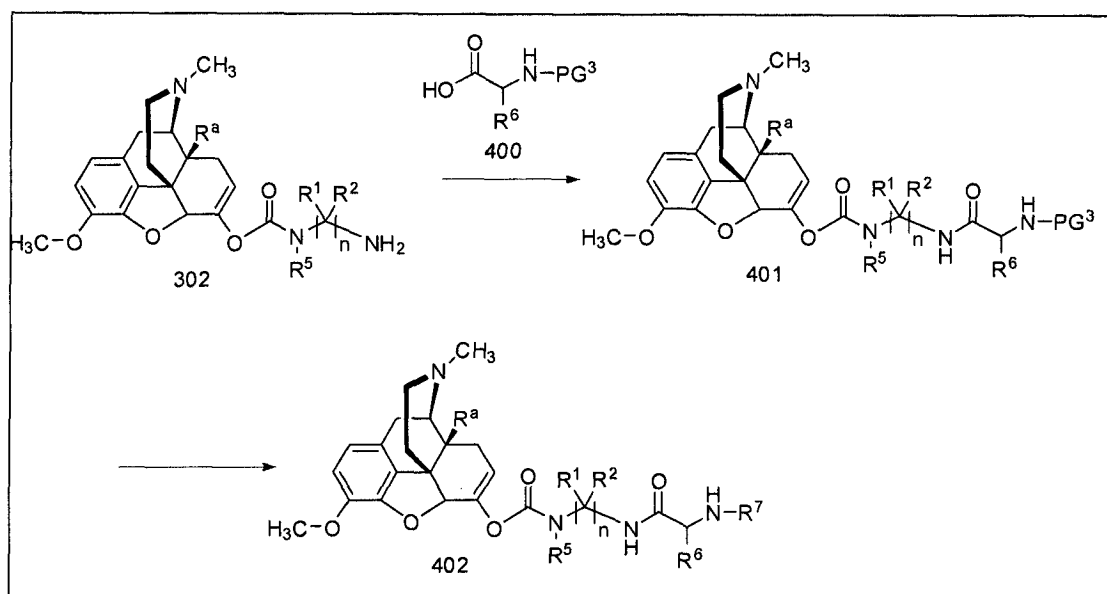
[0442] 继续参照方案KC-2,使化合物KC300与化合物KC203反应以形成化合物KC301。在这个反应中,化合物KC300的烯醇化物与化合物KC203的酰基氯反应以形成一种氨基甲酸酯。

[0443] 继续参照方案KC-2,将这些保护基 PG^1 和 PG^2 从化合物KC301去除以形成化合物KC302。去除氨基基团的条件可以在Greene和Wuts中找到。在 PG^1 和 PG^2 是Boc基团时,这些保护基可以用酸性条件去除,如用三氟乙酸处理。

[0444] 用于化合物KC402的代表性合成在方案KC-3中示出。在方案KC-3中,术语 R^a 、 R^1 、 R^2 、 R^5 、 R^6 、 R^7 以及 n 在此定义。这些术语 PG^3 是氨基保护基。

[0445] 方案KC-3

[0446]



[0447] 在方案KC-3中,化合物KC400是一种可商购的起始材料。可替代的,化合物KC400可以使用可商购获得的起始材料和/或通过传统合成方法制备的起始材料经由多种不同的合成路线而合成。

[0448] 继续参照方案KC-3,化合物KC302与化合物KC400反应以在一个肽偶联反应中形成化合物KC401。一个肽偶联反应典型地使用一种传统的肽偶联试剂,并且是在传统的偶联反应条件下进行,典型地在一种三烷基胺(如乙基二异丙胺或二异丙基乙胺(DIEA))存在下进行。可以使用的适当偶联试剂包括(举例来说)碳二亚胺(如乙基-3-(3-二甲氨基)丙基碳二亚胺(EDC)、二环己基碳二亚胺(DCC)、二异丙基碳二亚胺(DIC)和类似物以及其他熟知的偶联试剂,如N,N'-羰基二咪唑、2-乙氧基-1-乙氧碳酰基-1,2-二氢喹啉(EEDQ)、苯并三唑-1-基氧-三(二甲氨基)六氟磷酸磷(BOP)、0-(7-氮杂苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基六氟磷酸脲(HATU)以及类似物。可任选地,众所周知的偶联助催化剂助剂、如N-羟基丁二酰亚胺、1-羟基苯并三唑(HOBT)、1-羟基-7-氮杂苯并三唑(HOAT)、N,N-二甲基氨基吡啶(DMAP)以及类似物,可以在该反应中采用。典型地,这种偶联反应是在一个惰性稀释剂(如THF或DMF)中从约0℃至约60℃的温度范围下进行持续约1到约72小时。在某些实例中,化合物KC302与化合物KC400在DMF中的HATU和DIEA的存在下反应以形成化合物KC401。

[0449] 继续参照方案KC-3,去除氨基保护基团并且加入一个R⁷基团,使化合物KC401变换成化合物KC402。在某些实例中,该氨基保护基是R⁷并且可任选的将氨基保护基去除。

[0450] 如在此披露,代表性的氨基保护基团包括但不限于甲酰基、酰基基团,例如链烷酰基,如乙酰基、烷氧基羰基基团,如叔丁氧基羰基("Boc");芳基甲氧基羰基基团,如苄氧基羰基("CBZ")以及9-苄甲氧基羰基("Fmoc");芳基甲基基团,如苄基(Bn)、三苄甲基(Tr)、以及1,1-二-(4'-甲氧苯基)甲基;甲硅烷基基团,如三甲基硅烷基(TMS)以及叔丁基二甲基甲硅烷基(TBS)、以及类似物。在某些实施方案中,PG³是Boc基团。在PG³是Boc基团时,这些保护基可以用酸性条件去除,如用三氟乙酸处理。

[0451] 在某些实例中,将该R⁷基团加入到化合物KC401上。用于加入R⁷的条件取决于R⁷的个性特征(identity)并且对于本领域的普通技术人员是已知的。在某些实例中,R⁷是一个酰基,如乙酰基、苯甲酰基、丙二酰基、胡椒基或琥珀酰基。

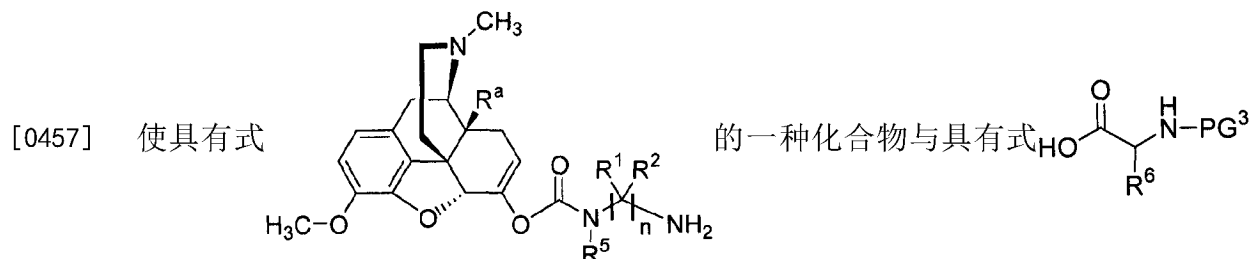
[0452] 具有式KC-(I)的这些化合物的N-酰基衍生物可以使用一种适当的酰化剂,例如一种酸酐、如乙酸酐(制备一种N-乙酰基化合物)或一种酰基卤而方便地通过具有式KC-(I)的一种对应化合物来制备。该反应在一种无反应性的碱(例如叔胺,如三乙胺)的存在下适宜地进行。合适的溶剂包括酰胺,如二甲基甲酰胺。反应进行的温度适宜地在从0到100℃的范围内,如在环境温度下。

[0453] 继续参照方案KC-3,可以进行其他保护基的去除(若使用其他的保护基),如在该R⁶部分上存在的保护基。用于去除其他保护基的条件取决于该保护基的个性特征并且对于本领域的普通技术人员是已知的。这些条件还可以在Greene和Wuts中找到。

[0454] 如在此更详细的说明,本披露提供的方法和中间产物对于制备本披露的多种化合物,或它们的盐、或溶剂化物、或立体异构物是有用的。因此,本披露提供了制备本披露的化合物的一种方法,该方法包括:



[0456] 因此如在此更详细的说明,本披露提供了制备本披露的化合物的一种方法,该方法包括:



[0458] 在一个实例中,上述方法进一步包括形成本披露的化合物的盐的步骤。多个实施方案是针对在此所说明的另一种方法;以及由任何在此所说明的方法制备的产品。

[0459] 胰蛋白酶抑制剂类

[0460] 能够剪切酮改性的阿片样物质药物前体的酶可剪切的部分的酶可以是一种蛋白酶。在某些实施方案中,该酶是一种位于胃肠(GI)道中的酶,即一种胃肠酶或GI酶。该酶可以是一种消化酶,如一种胃、肠内的、胰腺或刷状缘(brush border)酶或GI微生物群落的酶,如肽水解涉及的那些。实例包括一种胃蛋白酶,如胃蛋白酶A或胃蛋白酶B;一种胰蛋白酶;一种糜蛋白酶;一种弹性酶;一种羧肽酶,如羧基肽酶A或羧基肽酶B;一种氨基肽酶,如氨基肽酶N或氨基肽酶A;一种肽链内切酶;一种肽链外切酶;一种二肽基氨肽酶(dipeptidylaminopeptidase),如二肽基氨肽酶IV;一种二肽酶;一种三肽酶;或一种肠肽酶。在某些实施方案中,该酶是一种位于GI刷状缘上或内的细胞质的蛋白酶。在某些实施方案中,该酶是胰蛋白酶。因此,在某些实施方案中,该对应的组合物是口服给予患者的。

[0461] 本披露提供了一种包括GI酶抑制剂的组合物。这样一种抑制剂可以抑制在此所披露的任何这些GI酶类的至少一个。GI酶抑制剂的一个实例是蛋白酶抑制剂,如一种胰蛋白酶抑制剂。

[0462] 如在此使用的,术语“胰蛋白酶抑制剂”是指能够抑制胰蛋白酶对底物的作用的任何试剂。该术语“胰蛋白酶抑制剂”还涵盖胰蛋白酶抑制剂的盐类。可以使用本领域熟知的测定法来测量一种试剂抑制胰蛋白酶的能力。例如,在一个典型的测定法中,以一个苯甲酰基-L-精氨酸乙酯单位(BAEE-U)计,一个单位相当于降低胰蛋白酶活性的抑制剂的量。一个BAEE-U是在pH 7.6和25℃下将253nm处吸光度增加0.001/分钟的酶的量。例如参见K.Ozawa,M.Laskowski的1966,生物化学杂志(J.Biol.Chem.)241,3955以及Y.Birk的1976,Meth.Enzymol.45,700。在某些实例中,一种胰蛋白酶抑制剂可以与胰蛋白酶的一个活性部位相互作用,如该S1袋和S3/4袋。该S1袋具有一个天冬氨酸残基,它具有对于正电荷部分的亲合性。该S3/4袋是一个疏水的袋。本披露提供了特异性的胰蛋白酶抑制剂和非特异性的

丝氨酸蛋白酶抑制剂。

[0463] 本领域存在许多已知的胰蛋白酶抑制剂,对胰蛋白酶具有特异性的那些以及抑制胰蛋白酶和其他蛋白酶例如糜蛋白酶的那些这两者。本披露提供了作为蛋白、肽、以及小分子的胰蛋白酶抑制剂。本披露提供的胰蛋白酶抑制剂是不可逆的抑制剂或可逆的抑制剂。本披露提供的胰蛋白酶抑制剂是竞争性抑制剂、非竞争性抑制剂、或无竞争性的抑制剂。本披露提供了自然的、合成的或半合成胰蛋白酶抑制剂。

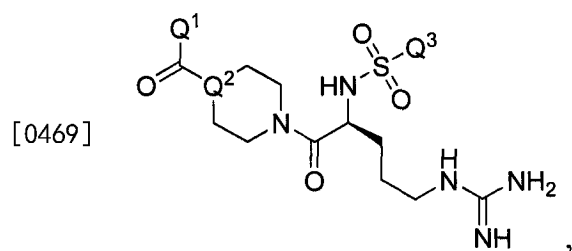
[0464] 胰蛋白酶抑制剂可以从多种动物或植物来源得到:例如大豆、玉米、利马豆以及其他豆类、南瓜、向日葵、牛以及其他动物胰脏和肺、鸡和火鸡蛋白、基于大豆的的婴儿配方、以及哺乳动物血液。胰蛋白酶抑制剂还可以是微生物来源的:例如抗痛素;参见,例如, H.Umezawa, 1976, Meth. Enzymol. 45, 678。

[0465] 在一个实施方案中,该胰蛋白酶抑制剂是从大豆中得到的。从大豆(大豆(Glycine max))得到的胰蛋白酶抑制剂是可容易地得到的并且被认为对于人类消费是安全的。它们包括但不限于抑制胰蛋白酶的SBTI,以及抑制胰蛋白酶和糜蛋白酶Bowman-Birk抑制剂。这类胰蛋白酶抑制剂是可以例如从美国密苏里州圣路易斯市西格玛奥德里奇公司得到的。

[0466] 胰蛋白酶抑制剂可以是精氨酸模拟物或赖氨酸模拟物,或是自然的或是合成的化合物。在某些实施方案中,该胰蛋白酶抑制剂是一种精氨酸模拟物或一种赖氨酸模拟物,其中该精氨酸模拟物或赖氨酸模拟物是一种合成的化合物。如在此使用的,精氨酸模拟物或赖氨酸模拟物可以包括一种化合物,该化合物能够结合到胰蛋白酶的P¹口袋上和/或干扰胰蛋白酶活性位点功能。该精氨酸或赖氨酸模拟物可以是一种可剪切的或不可剪切的的部分。

[0467] 胰蛋白酶抑制剂的实例(是精氨酸模拟物和/或赖氨酸模拟物)包括但不限于芳基胍、苯甲脒、3,4-二氯异香豆素(3,4-dichloroisocoumarin)、二异丙基氟磷酸盐、加贝酯甲磺酸盐和苯甲基磺酰氟、或其取代的形式或类似物。在某些实施方案中,胰蛋白酶抑制剂包括一个共价可修饰的基团,如一个氯酮部分、一个醛部分、或一个环氧化物部分。胰蛋白酶抑制剂的其他实例是抑肽酶、卡莫司他、以及喷他咪。

[0468] 胰蛋白酶抑制剂的其他实例包括具有下式的化合物:



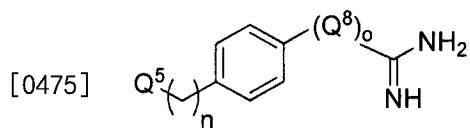
[0470] 其中:

[0471] Q¹是选自-O-Q⁴或-Q⁴-COOH,其中Q⁴是C₁-C₄烷基;

[0472] Q²是N或CH;并且

[0473] Q³是芳基或取代的芳基。

[0474] 某些胰蛋白酶抑制剂包括下式的化合物:



[0476] 其中：

[0477] Q^5 是 $-C(O)-COOH$ 或 $-NH-Q^6-Q^7-SO_2-C_6H_5$ ，其中

[0478] Q^6 是 $-(CH_2)_p-COOH$ ；

[0479] Q^7 是 $-(CH_2)_r-C_6H_5$ ；

[0480] Q^8 是NH；

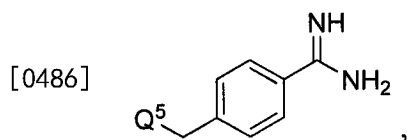
[0481] n是从0至2的一个数；

[0482] o是0或1；

[0483] p是从1到3的一个整数；并且

[0484] r是从1到3的一个整数。

[0485] 某些胰蛋白酶抑制剂包括下式的化合物：



[0487] 其中：

[0488] Q^5 是 $-C(O)-COOH$ 或 $-NH-Q^6-Q^7-SO_2-C_6H_5$ ，其中

[0489] Q^6 是 $-(CH_2)_p-COOH$ ；

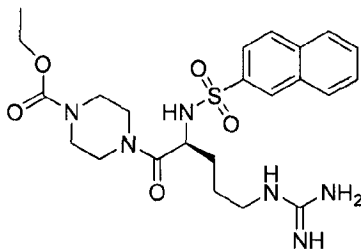
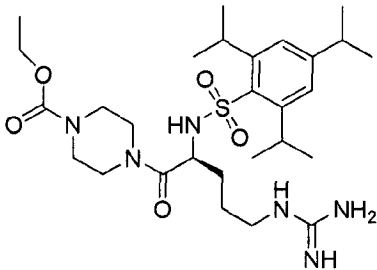
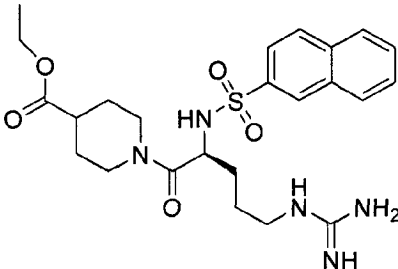
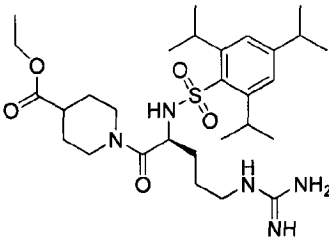
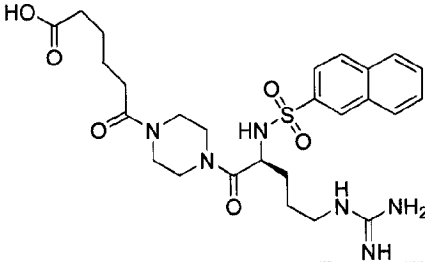
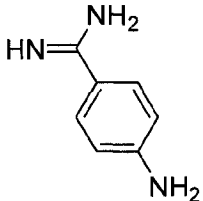
[0490] Q^7 是 $-(CH_2)_r-C_6H_5$ ；并且

[0491] p是从1到3的一个整数；并且

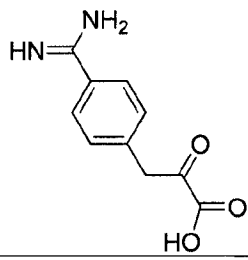
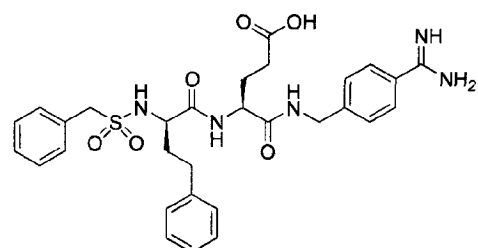
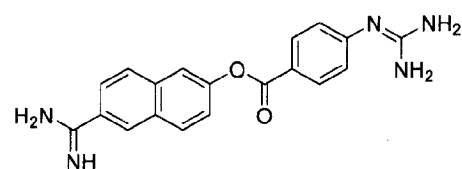
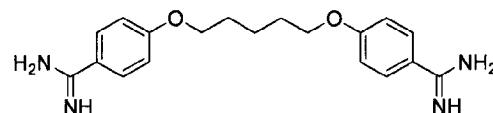
[0492] r是从1到3的一个整数。

[0493] 某些胰蛋白酶抑制剂包括以下：

[0494]

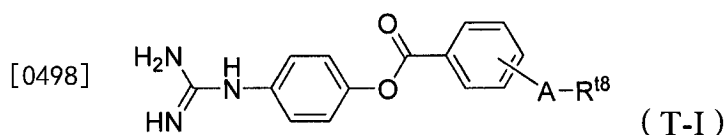
化合物 101		(S)-乙基 4-(5-胍基-2-(萘-2-亚磺酰氨基)戊酰基)哌嗪-1-羧酸酯
化合物 102		(S)-乙基 4-(5-胍基-2-(2,4,6-三异丙苯基亚磺酰氨基)戊酰基)哌嗪-1-羧酸酯
化合物 103		(S)-乙基 1-(5-胍基-2-(萘-2-亚磺酰氨基)戊酰基)哌啶-4-羧酸酯
化合物 104		(S)-乙基 1-(5-胍基-2-(2,4,6-三异丙苯基亚磺酰氨基)戊酰基)哌啶-4-羧酸酯
化合物 105		(S)-6-(4-(5-胍基-2-(萘-2-亚磺酰氨基)戊酰基)哌嗪-1-基)-6-氧代己酸
化合物 106		4-氨基苯甲脒 (还称为 4-氨基苄脒)

[0495]

化合物 107		3-(4-氨基苄基)-2-氧代丙酸
化合物 108		(S)-5-(4-氨基苄基)-5-氧-4-((R)-4-苄基-2-(苄甲基亚磺酰氨基)丁酰氨基)戊酸
化合物 109		6-氨基苄基-2-基 4-(二氨基亚甲基氨基)苯甲酸酯
化合物 110		4,4'-(戊烷-1,5-二基双(氧))二苄甲脒

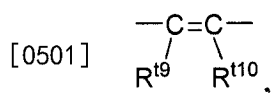
[0496] 在某些实施方案中,该胰蛋白酶抑制剂是SBTI、BBSI、化合物101、化合物106、化合物108、化合物109、或化合物110。在某些实施方案中,该胰蛋白酶抑制剂是卡莫司他。

[0497] 在某些实施方案中,该胰蛋白酶抑制剂是具有式T-I的化合物:



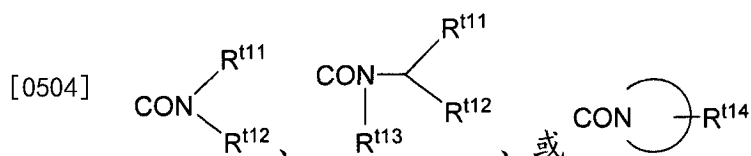
[0499] 其中

[0500] A代表具有下式的基团:



[0502] R^{t9} 和 R^{t10} 各自独立地代表一个氢原子或一个 C_{1-4} 烷基基团,

[0503] R^{t8} 代表具有下式的基团:



[0505] 其中 R^{t11} 、 R^{t12} 和 R^{t13} 各自独立地代表

[0506] (1)一个氢原子,

[0507] (2)一个苯基,

- [0508] (3)一个由苯基取代的C₁₋₄烷基，
 [0509] (4)一个C₁₋₁₀烷基；
 [0510] (5)一个C₁₋₁₀烷氧基，
 [0511] (6)一个具有1至3个双键的C₂₋₁₀链烯基，
 [0512] (7)一个具有1至2个三键的C₂₋₁₀炔基，
 [0513] (8)一个具有下式的基团： $R^{t15}-C(O)XR^{t16}$ ，
 [0514] 其中R^{t15}代表一个单键或一个C₁₋₈烯炔基团，
 [0515] X代表一个氧原子或一个NH-基团，并且
 [0516] R^{t16}代表一个氢原子、一个C₁₋₄烷基、一个苯基或一个由苯基取代的C₁₋₄烷基，或
 [0517] (9)一个C₃₋₇环烷基；

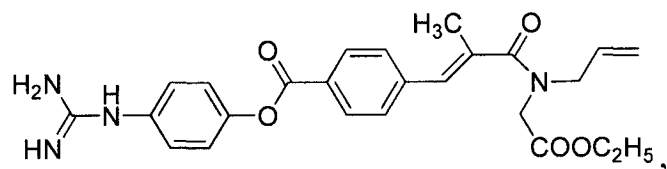
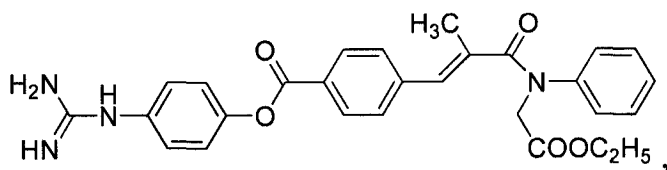
[0518] 该结构代表一个4-7元单环的杂环，它包含1到2个氮或氧原子，

[0519] R^{t14}代表一个氢原子、一个由苯基取代的C₁₋₄烷基或具有下式的基团： $COOR^{t17}$ ，其中R^{t17}代表一个氢原子、一个C₁₋₄烷基、或一个由苯基取代的C₁₋₄烷基；

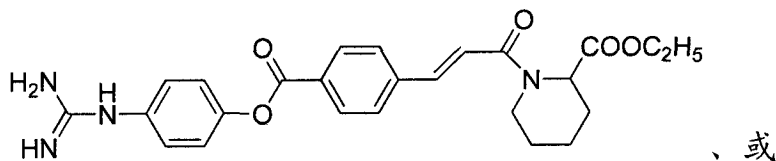
[0520] 条件是R^{t11}、R^{t12}和R^{t13}不同时代表氢原子；

[0521] 或其无毒的盐类、酸加成盐或水合物。

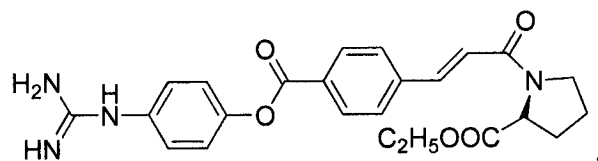
[0522] 在某些实施方案中，该胰蛋白酶抑制剂是选自以下的化合物：



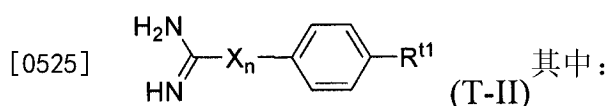
[0523]



、或



[0524] 在某些实施方案中，该胰蛋白酶抑制剂是具有式T-II的化合物：



[0526] X是NH；

[0527] n是0或1；并且

[0528] R^{t1}是选自氢、卤素、硝基、烷基、取代的烷基、烷氧基、羧基、烷氧基羰基、酰基、氨酰

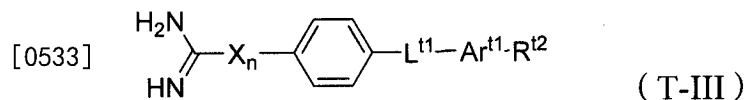
基、胍基、脒基、脍基、氨基、取代的氨基、羟基、氰基以及 $-(CH_2)_m-C(O)-O-(CH_2)_m-C(O)-N-R^{n1}R^{n2}$ ，其中各 m 独立地是0至2，并且 R^{n1} 和 R^{n2} 独立地选自氢和 C_{1-4} 烷基。

[0529] 在某些实例中，在式T-II中， R^{t1} 是胍基或脒基。

[0530] 在某些实例中，在式T-II中， R^{t1} 是 $-(CH_2)_m-C(O)-O-(CH_2)_m-C(O)-N-R^{n1}R^{n2}$ ，其中 m 是1，并且 R^{n1} 和 R^{n2} 是甲基。

[0531] 在某些实施方案中，该胰蛋白酶抑制剂是具有式T-III的化合物：

[0532] 在某些实施方案中，该胰蛋白酶抑制剂是具有式T-III的化合物：



[0534] 其中：

[0535] X是NH；

[0536] n是0或1；

[0537] L^{t1} 是选自 $-C(O)-O-$ 、 $-O-C(O)-$ 、 $-O-(CH_2)_m-O-$ 、 $-OCH_2-Ar^{t2}-CH_2O-$ 、 $-C(O)-NR^{t3}-$ 、以及 $-NR^{t3}-C(O)-$ ；

[0538] R^{t3} 是选自氢、 C_{1-6} 烷基、以及取代的 C_{1-6} 烷基；

[0539] Ar^{t1} 和 Ar^{t2} 独立地是取代的或未取代的芳基基团；

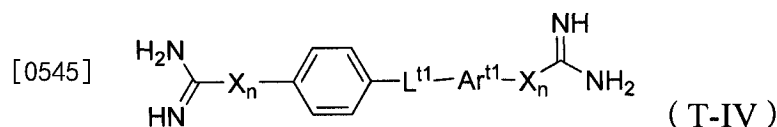
[0540] m是从1至3的一个数；并且

[0541] R^{t2} 是选自氢、卤素、硝基、烷基、取代的烷基、烷氧基、羧基、烷氧基羰基、酰基、氨酰基、胍基、脒基、脍基、氨基、取代的氨基、羟基、氰基以及 $-(CH_2)_m-C(O)-O-(CH_2)_m-C(O)-N-R^{n1}R^{n2}$ ，其中各 m 独立地是0至2，并且 R^{n1} 和 R^{n2} 独立地选自氢和 C_{1-4} 烷基。

[0542] 在某些实例中，在式T-III中， R^{t2} 是胍基或脒基。

[0543] 在某些实例中，在式T-III中， R^{t2} 是 $-(CH_2)_m-C(O)-O-(CH_2)_m-C(O)-N-R^{n1}R^{n2}$ ，其中 m 是1，并且 R^{n1} 和 R^{n2} 是甲基。

[0544] 在某些实施方案中，该胰蛋白酶抑制剂是具有式T-IV的化合物：



[0546] 其中：

[0547] 每个X是NH；

[0548] 每个n独立地是0或1；

[0549] L^{t1} 是选自 $-C(O)-O-$ 、 $-O-C(O)-$ 、 $-O-(CH_2)_m-O-$ 、 $-OCH_2-Ar^{t2}-CH_2O-$ 、 $-C(O)-NR^{t3}-$ 、以及 $-NR^{t3}-C(O)-$ ；

[0550] R^{t3} 是选自氢、 C_{1-6} 烷基、以及取代的 C_{1-6} 烷基；

[0551] Ar^{t1} 和 Ar^{t2} 独立地是取代的或未取代的芳基基团；并且

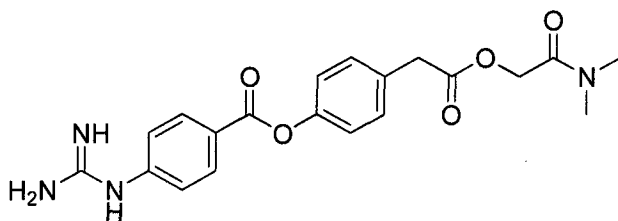
[0552] m是从1至3的一个数。

[0553] 在某些实例中，在式T-IV中， Ar^{t1} 或 Ar^{t2} 是苯基。在某些实例中，在式T-IV中， Ar^{t1} 或 Ar^{t2} 是萘基。

[0554] 在某些实施方案中，该胰蛋白酶抑制剂是化合物109。

[0555] 在某些实施方案中，该胰蛋白酶抑制剂是

[0556]



[0557] 在某些实施方案中,该胰蛋白酶抑制剂是化合物110或其双芳基脒变体;例如见J.D.Geratz,M.C.-F.Cheng和R.R.Tidwell(1976)的药物化学杂志(J Med.Chem.)19,634-639。

[0558] 应当理解的是根据这些实施方案的药用组合物可以进一步包括一种或多种其他的胰蛋白酶抑制剂。

[0559] 应当理解的是本发明还包括涉及蛋白同化作用的其他酶的抑制剂,这些抑制剂可以与在此披露的包含下组的一个氨基酸的一个药物前体相结合来使用,该组的组成为:丙氨酸、精氨酸、天冬酰胺、天冬氨酸、半胱氨酸、谷氨酸、谷氨酰胺、甘氨酸、组氨酸、异亮氨酸、亮氨酸、赖氨酸、甲硫氨酸、苯丙氨酸、脯氨酸、丝氨酸、苏氨酸、色氨酸、酪氨酸、缬氨酸或它们的变体。氨基酸变体是指一种氨基酸,该氨基酸是从一个天然发生的氨基酸改性的但是仍然包括与该天然发生的氨基酸相似的活性。

[0560] 药物前体与胰蛋白酶抑制剂的组合物

[0561] 如上所论述,本文件披露提供了多种药用组合物,这些组合物包含一种胰蛋白酶抑制剂以及一种酮改性的阿片样物质药物前体,该药物前体包含一个胰蛋白酶可剪切的部分,当切开时,该胰蛋白酶可剪切的部分有助于包含酮的阿片样物质的释放。以下描述了酮改性的阿片样物质药物前体以及胰蛋白酶抑制剂的组合物的实例。

[0562] 式KC-(I)至KC-(II)与胰蛋白酶抑制剂的组合物

[0563] 这些实施方案提供了一种药用组合物,该药用组合物包括一种胰蛋白酶抑制剂和一种具有通式KC-(I)到KC-(II)的化合物或其一种药学上可接受的盐。这些实施方案提供了一种药用组合物,该药用组合物包括一种具有式T-I到T-VI的化合物和一种具有通式KC-(I)到KC-(II)的化合物或其一种药学上可接受的盐。这些实施方案提供了一种药用组合物,该药用组合物包括化合物109和一种具有通式KC-(I)到KC-(II)的化合物或其一种药学上可接受的盐。

[0564] 某些实施方案提供了一种具有式KC-(I)的化合物与一种胰蛋白酶抑制剂的一个组合,其中式KC-(I)的包含酮的阿片样物质和胰蛋白酶抑制剂示于下表中。某些实施方案提供了一种具有式KC-(II)的化合物与一种胰蛋白酶抑制剂的一个组合,其中式KC-(II)的包含酮的阿片样物质和胰蛋白酶抑制剂也示于下表中。

[0565]

具有式 KC-(I)的药物前体, 具有指示的阿片样物质; 以及胰蛋白酶抑制剂		具有式 KC-(II)的药物前体, 具有指示的阿片样物质; 以及胰蛋白酶抑制剂	
羟考酮; SBTI	氢可酮 SBTI	羟考酮; SBTI	氢可酮 SBTI
羟考酮; BBSI	氢可酮 BBSI	羟考酮; BBSI	氢可酮 BBSI
羟考酮; 化合物 101	氢可酮 化合物 101	羟考酮; 化合物 101	氢可酮 化合物 101
羟考酮; 化合物 106	氢可酮 化合物 106	羟考酮; 化合物 106	氢可酮 化合物 106
羟考酮; 化合物 108	氢可酮 化合物 108	羟考酮; 化合物 108	氢可酮 化合物 108
羟考酮; 化合物 109	氢可酮 化合物 109	羟考酮; 化合物 109	氢可酮 化合物 109
羟考酮; 化合物 110	氢可酮 化合物 110	羟考酮; 化合物 110	氢可酮 化合物 110

[0566] 式KC-(III)至KC-(V)与胰蛋白酶抑制剂的组合物

[0567] 这些实施方案提供了一种药用组合物, 该药用组合物包括一种胰蛋白酶抑制剂和一种具有通式KC-(III)到KC-(V)的化合物或其一种药学上可接受的盐。这些实施方案提供了一种药用组合物, 该药用组合物包括一种具有式T-I到T-VI的化合物和一种具有通式KC-(III)到KC-(V)的化合物或其一种药学上可接受的盐。这些实施方案提供了一种药用组合物, 该药用组合物包括化合物109和一种具有通式KC-(III)到KC-(V)的化合物或其一种药学上可接受的盐。

[0568] 这些实施方案提供了一种药用组合物, 该药用组合物包括一种胰蛋白酶抑制剂和在此披露的除具有通式KC-(I)到KC-(II)的化合物之外的一种化合物或其一种药学上可接受的盐。

[0569] 某些实施方案提供了一种式KC-(III)的化合物与一种胰蛋白酶抑制剂的一个组合, 其中式KC-(III)的包含酮的阿片样物质和胰蛋白酶抑制剂示于下表中。某些实施方案提供了一种式KC-(IV)的化合物和一种胰蛋白酶抑制剂的一个组合, 其中式KC-(IV)的包含酮的阿片样物质和胰蛋白酶抑制剂示于下表中。某些实施方案提供了一种式KC-(V)的化合物和一种胰蛋白酶抑制剂的一个组合, 其中式KC-(V)的包含酮的阿片样物质和胰蛋白酶抑制剂示于下表中。

[0570]

具有式 KC-(III)的药物前体，具有指示的阿片样物质；以及 胰蛋白酶抑制剂		具有式 KC-(IV)的药物前体，具有指示的阿片样物质；以及 胰蛋白酶抑制剂		具有式 KC-(V)的药物前体，具有指示的阿片样物质；以及 胰蛋白酶抑制剂	
羟考酮； SBTI	氢可酮 SBTI	羟考酮； SBTI	氢可酮 SBTI	羟考酮； SBTI	氢可酮 SBTI
羟考酮； BBSI	氢可酮 BBSI	羟考酮； BBSI	氢可酮 BBSI	羟考酮； BBSI	氢可酮 BBSI
羟考酮； 化合物 101	氢可酮 化合物 101	羟考酮； 化合物 101	氢可酮 化合物 101	羟考酮； 化合物 101	氢可酮 化合物 101
羟考酮； 化合物 106	氢可酮 化合物 106	羟考酮； 化合物 106	氢可酮 化合物 106	羟考酮； 化合物 106	氢可酮 化合物 106
羟考酮； 化合物 108	氢可酮 化合物 108	羟考酮； 化合物 108	氢可酮 化合物 108	羟考酮； 化合物 108	氢可酮 化合物 108
羟考酮； 化合物 109	氢可酮 化合物 109	羟考酮； 化合物 109	氢可酮 化合物 109	羟考酮； 化合物 109	氢可酮 化合物 109
羟考酮； 化合物 110	氢可酮 化合物 110	羟考酮； 化合物 110	氢可酮 化合物 110	羟考酮； 化合物 110	氢可酮 化合物 110

[0571] 化合物KC-2与胰蛋白酶抑制剂的组合

[0572] 某些实施方案提供了化合物KC-2与胰蛋白酶抑制剂的一个组合，其中该胰蛋白酶抑制剂示于下表中。

[0573]

化合物	胰蛋白酶抑制剂
化合物KC-2	SBTI
化合物KC-2	BBSI
化合物KC-2	化合物101
化合物KC-2	化合物106
化合物KC-2	化合物108
化合物KC-2	化合物109
化合物KC-2	化合物110

[0574] 酮改性的阿片样物质药物前体与其他药物的组合

[0575] 本披露提供了一种酮改性的阿片样物质药物前体以及包含在一种药用组合物中的此外的药物前体或药物。这类药物前体或药物将提供此外的止痛或其他益处。实例包括阿片样物质、扑热息痛、非甾体抗炎药类(NSAID)以及其他镇痛药。在一个实施方案中，一个阿片样物质促效剂药物前体或药物将与一个阿片样物质拮抗剂药物前体或药物组合。其他实例包括具有除止痛之外或额外益处的药物或药物前体。这些实施方案提供了一种药用组合物，它包括一种酮改性的阿片样物质药物前体和扑热息痛以及可任选地包括一种胰蛋白酶抑制剂。还包括其药学上可接受的盐类。

[0576] 在某些实施方案中，该酮改性的阿片样物质药物前体是具有以通式KC-(I)至KC-(V)的化合物。

[0577] 在某些实施方案中，该胰蛋白酶抑制剂是选自SBTI、BBSI、化合物101、化合物106、

化合物108、化合物109、以及化合物110。在某些实施方案中，该胰蛋白酶抑制剂是卡莫司他。

[0578] 在某些实施方案中，一种药用组合物可以包括一种酮改性的阿片样物质药物前体、一种非阿片样物质药物以及至少一个阿片样物质或阿片样物质药物前体。

[0579] 药用组合物和使用方法

[0580] 根据这些实施方案的药用组合物可以进一步包括一种药学上可接受的载体。该组合物被方便地配制成一个适合用于口服(包括颊和舌下)给药的形式，例如作为片剂、胶囊、薄膜、粉末、混悬液、溶液、糖浆、分散体或乳剂。该组合物可以包含药物制剂中常规的多种组分，例如一种或多种载体、粘合剂、润滑剂、赋形剂(例如，用于提供受控释放特征)、pH调节剂、增甜剂、增量剂、着色剂或另外的活性剂。

[0581] 患者包括人并且还包括其他哺乳动物，例如家畜、动物园动物以及同伴动物，例如猫、狗或马。

[0582] 在另一方面，这些实施方案提供了一种如以上所述的药用组合物在治疗疼痛中的用途。根据这些实施方案的药用组合物例如在患有疼痛或处于患有疼痛的风险下的患者的治疗中是有用的。因此，本披露提供了在受试者中治疗或防止疼痛的方法，这些方法包括给予该受试者一种所披露的组合物。本披露提供了所披露的用于在治疗或预防或作为一种药物用途的组合物。本披露还提供所披露的组合物用于制造药物(尤其是用于制造用于治疗或防止疼痛的药物)的用途。

[0583] 本披露的组合物可被用于治疗或预防的疼痛包括但不限于包括：急性疼痛、慢性疼痛、神经性的疼痛、急性创伤的疼痛、关节炎的疼痛、骨关节炎的疼痛、类风湿性关节炎的疼痛、肌肉骨骼疼痛、牙科手术后的疼痛、牙痛、肌盘膜痛、癌症疼痛、内脏疼痛、糖尿病的疼痛、肌肉疼痛、疱疹后神经痛、慢性骨盆疼痛、子宫内膜异位疼痛、骨盆炎症性的疼痛、以及分娩相关的疼痛。急性疼痛包括但不限于急性创伤性疼痛或外科手术后的疼痛。慢性疼痛包括但不限于神经性的疼痛、关节炎的疼痛、骨关节炎的疼痛、类风湿性关节炎的疼痛、肌肉骨骼疼痛、牙痛、肌盘膜痛、癌症疼痛、糖尿病的疼痛、内脏疼痛、肌肉疼痛、疱疹后神经痛、慢性骨盆疼痛、子宫内膜异位疼痛、骨盆炎症性的疼痛、以及背痛。

[0584] 本披露提供了酮改性的阿片样物质药物前体以及胰蛋白酶抑制剂在治疗疼痛中的用途。本披露提供了酮改性的阿片样物质药物前体以及胰蛋白酶抑制剂在预防疼痛中的用途。

[0585] 本披露提供了酮改性的阿片样物质药物前体以及胰蛋白酶抑制剂在制造用于治疗疼痛的药物中的用途。本披露提供了酮改性的阿片样物质药物前体以及胰蛋白酶抑制剂在制造用于预防疼痛的药物中的用途。

[0586] 在另一方面，这些实施方案提供了治疗需要治疗的患者体内的疼痛的方法，该方法包括给予一个有效量的如上所述的药用组合物。在另一方面，这些实施方案提供了预防需要治疗的患者体内的疼痛的方法，该方法包括给予一个有效量的如上所述的药用组合物。

[0587] 有待给予患者以产生效果(即提供包含酮的阿片样物质的血液水平足以有效地治疗或预防疼痛)的在此披露的组合物的量将取决于该具体组合物的生物利用率、在肠中该具体的组合物对酶活化的敏感度、该组合物中存在的胰蛋白酶抑制剂的量和效能、以及其

他因素,例如患者的种类、年龄、体重、性别、以及身体情况、给药方式以及开处方的医师的判断。总体上,剂量可以是使得该酮改性的阿片样物质药物前体是在范围从0.01至20毫克/每千克(mg/kg)体重内。例如,能够以等效于给予游离氢羟考酮或氢可酮的剂量来给予包括羟考酮或氢可酮的残基的药物前体,其范围是从0.02至0.5mg/kg体重或0.01至10mg/kg体重或0.01至2mg/kg体重。在其中该组合物包括羟考酮或氢可酮药物前体的一个实施方案中,该组合物能以一个剂量来给予,使得在血液中所达到的羟考酮或氢可酮的水平是在从0.5ng/ml至10ng/ml的范围内。

[0588] 有待给予患者以产生效果(即当单独地给予在此披露的化合物时减弱包含酮的阿片样物质的释放将导致包含酮的阿片样物质的过量暴露)的胰蛋白酶抑制剂的量将取决于具体药物前体的有效剂量以及具体抑制剂的效能,以及其他因素,例如患者的种类、年龄、体重、性别、以及身体情况、给药的方式以及开处方的医师的判断。总体上,抑制剂的剂量可以是在此披露的在从0.05至50mg/mg的药物前体的范围内。在某一实施方案中,抑制剂的剂量可以是在此披露的在从0.001mg至50mg/mg药物前体的范围内。在一个实施方案中,抑制剂的剂量可以是在此披露的在每微摩尔药物前体从0.01纳摩尔至100微摩尔的范围内。

[0589] 具有所希望的药物动力学曲线的药物前体和抑制剂的剂量单位

[0590] 本披露提供了药物前体和抑制剂剂量单位可以提供一种希望的药物动力学(PK)曲线。多个剂量单位可以提供一种与在此所披露的一个参照PK曲线相比改进的PK曲线。应当理解的是那些一个改进PK曲线可以提供一个改进的药效学的(PD)曲线。这样一个剂量单位的多重摄食还可以提供一个所希望的PK曲线。

[0591] 除非专门另外声明,在此使用的“剂量单位”是指GI酶可剪切的药物前体(例如胰蛋白酶可剪切的药物前体)与GI酶抑制剂(例如胰蛋白酶抑制剂)的一个组合。“单剂量单位”是指GI酶可剪切的药物前体(例如胰蛋白酶可剪切的药物前体)与GI酶抑制剂(例如胰蛋白酶抑制剂)的组合,其中该单剂量单位提供治疗有效量的药物(即有效治疗效果的量的药物,例如在对应药物治疗窗或治疗范围内的剂量)。“多剂量单位”或“多个剂量单位”或“剂量单位的多个”是指至少两个单剂量单位。

[0592] 如在此所使用的“PK曲线”是指在血液或血浆中药物浓度的曲线。这一种曲线可以是药物浓度随着时间的一种关系(即“浓度-时间PK曲线”)或药物浓度与摄食剂量数的一种关系(即“浓度-剂量PK曲线”)。一个PK曲线特征在于PK参数。

[0593] 如在此所使用的“PK参数”是指在血液或血浆中药物浓度的测度,如:1)“药物C_{max}”,在血液或血浆中获得的药物最大浓度;2)“药物T_{max}”,在摄食达到C_{max}之后经过的时间;以及3)“药物暴露”,经过选择的一段时间药物存在于血液或血浆的总浓度,它可以使用在经过所选择的一段时间(t)药物释放的一个时程的曲线(AUC)之下的面积而测量。一个或多个PK参数的改变提供了一种改进的PK曲线。

[0594] 为了说明本披露的剂量单位特征的目的,定义一个PK曲线的“PK参数值”包括药物C_{max}(例如包含酮的阿片样物质的C_{max})、总的药物暴露(例如在该曲线之下的区域)(例如包含酮的阿片样物质暴露)以及1/(药物T_{max})(使得一个降低的1/T_{max}指示了相对于一个参照T_{max}的T_{max}延迟)(例如1/包含酮的阿片样物质T_{max})。因此PK参数值相对于一个参照PK参数值的下降,可以指示例如药物C_{max}的下降、药物暴露的下降、和/或延迟的T_{max}。

[0595] 本披露的剂量单位可以适配为提供一种改进的PK曲线,例如不同于从在没有抑制

剂的情况下(即没有抑制剂)一个给定剂量的药物前体给药获得的一个PK曲线。例如与以相同量但在不存在抑制剂时摄食一个剂量的药物前体相比,多个剂量单位可以提供药物C_{max}、延迟的药物T_{max}和/或降低的药物暴露中至少一个的降低。这样的一种改进是由于在该剂量单位中包含一种抑制剂。

[0596] 如在此所使用的“药效的(PD)曲线”是指一种药物在患者(或受试者或使用者)中的疗效的一种曲线,其通过PD参数表征。“PD参数”包括“药物E_{max}”(最大药物疗效)、“药物EC₅₀”(在该E_{max}的50%下的药物浓度)以及副作用。

[0597] 图1是一个示意图,展示了对于一个固定剂量的药物前体,渐增抑制剂浓度对PK参数药物C_{max}影响作用的一个例子。在低浓度抑制剂下,可能有没有可检测出的对药物释放的影响,如通过药物C_{max}(Y轴)对比抑制剂浓度(X轴)的曲线图的平台部分而说明的。随着抑制剂浓度增加,达到一个药物从药物前体释的被减少的浓度,从而引起药物C_{max}下降、或抑制。因此,对于本披露的一个剂量单位,抑制剂对一种药物前体PK参数的影响可以是范围从不可检测的到中等、到完全抑制(即没有可检测出的药物释放)。

[0598] 一个剂量单位可以适配为在摄食一个单剂量单位之后提供所希望的PK曲线(例如一个浓度-时间PK曲线)。一个剂量单位可以单剂量在摄食多个剂量单位(例如至少2、至少3、至少4、或更多个剂量单位)之后提供所希望的PK曲线(例如一个浓度-剂量PK曲线)。

[0599] 提供改进PK曲线的剂量单位

[0600] 在一个剂量单位中药物前体与抑制剂的组合可以在摄食一个单剂量单位之后提供所希望的(或“预先选定的”)PK曲线(即,浓度-时间PK曲线)。这一剂量单位的PK曲线可以通过一个或多个预先选定的药物C_{max}、预先选定的药物T_{max}、或预先选定的药物暴露而表征。与不存在抑制剂时从等效剂量的药物前体(即除了缺乏抑制剂与该剂量单位相同的剂量)获得的PK曲线相比,该剂量单位的PK曲线可以被改进。

[0601] 相对于一个参照PK参数值(例如摄食一个除了没有抑制剂之外与一个剂量单位等效的剂量之后),一个改进的PK曲线可以具有一个降低的PK参数值。例如,一个剂量单位可以提供降低的药物C_{max}、降低的药物暴露、和/或延迟的药物T_{max}。

[0602] 图2提供的示意图示出了一个单剂量单位的改进的浓度-时间PK曲线的实例。图A是在抑制剂不存在或存在下摄食药物前体一段时间之后(X轴)在血液或血浆中药物浓度(Y轴)的示意图。在图A中上部实线提供了在没有抑制剂下摄食药物前体之后药物浓度的实例。在图A中下部的虚线代表了在具有抑制剂时摄食相同剂量药物前体之后的药物浓度。相对于在不存在抑制剂下摄食同样量的药物前体产生的药物C_{max},摄食抑制剂和药物前体提供了降低的药物C_{max}。图A还展示了相对于在没有抑制剂下摄食同样量的药物前体,摄食药物前体和抑制剂之后总的药物暴露也降低了。

[0603] 图2的图B提供了具有一个改进的浓度-时间PK曲线的一个剂量单位的另一个实例。如在图A中,上部实线代表了在没有抑制剂下摄食药物前体之后在血液或血浆中随着时间的药物浓度,而下部虚线代表了在有抑制剂下摄食同样量的药物前体之后的药物浓度。在这个实例中,相对于摄食同样剂量药物前体而没有抑制剂,该剂量单位提供了具有一个降低药物C_{max}、降低药物暴露、以及一个延迟的药物T_{max}(即降低的1/药物T_{max})的PK曲线。

[0604] 图2的图C提供了具有一个改进的浓度-时间PK曲线的一个剂量单位的另一个实

例。如在图A中,实线代表在没有抑制剂下摄食药物前体之后在血液或血浆中随着时间的药物浓度,而虚线代表在有抑制剂下摄食相同量的药物前体之后的药物浓度。在这个实例中,相对于摄食同样剂量药物前体而没有抑制剂,该剂量单位提供了具有一个延迟的药物 T_{max} (即降低的 $1/\text{药物}T_{max}$)的PK曲线。

[0605] 提供一个改进的PK曲线(例如与药物的PK曲线或没有抑制剂的药物前体的PK曲线相比较,一个降低的药物 C_{max} 和/或延迟的药物 T_{max})的剂量单位,在根据患者需求(例如经由具体剂量单位的选择和/或给药方案的选择)定制药物剂量、减少副作用、和/或改进患者顺应性(与药物或与没有抑制剂的药物前体相关的副作用或患者顺应性相比较)中获得应用。如在此所使用的“患者顺应性”是指是否一位患者遵循临床医生(例如一位医师)的指导,包括摄食一个既不显著超过也不显著低于处方规定的剂量。与药物或没有抑制剂的药物前体相关联的这种或这类风险相比,这类剂量单位还降低了由患者误用、滥用或用药过量的风险。例如,与相同量的药物和/或相同量的没有抑制剂的药物前体相比,具有降低药物 C_{max} 的剂量单位提供了更少摄食的好处。

[0606] 当摄食多剂量单位时提供改进的PK曲线的剂量单位

[0607] 本披露的一个剂量单位可以适配为在摄食多个剂量单位(例如至少2、至少3、至少4、或更多个剂量单位)之后提供所希望的PK曲线(例如一个浓度-时间PK曲线或浓度-剂量PK曲线)。一个浓度-剂量PK曲线是指在一个选定的PK参数与多个摄食的单剂量单位之间的关系。这样一个曲线可以是剂量成比例的、线性的(一个线性的PK曲线)或非线性的(一个非线性的PK曲线)。一个改进的浓度-剂量PK曲线可以通过调整包含在一个单剂量单位中的药物前体与抑制剂的相对量和/或通过使用一种不同的药物前体和/或抑制剂而提供。

[0608] 图3提供了浓度-剂量PK曲线(通过药物 C_{max} 、Y轴例示)实例的示意图,这些浓度-剂量PK曲线可以通过摄食本披露的多个剂量单位(X轴)而提供。各曲线可以与通过增加单独药物的剂量所提供的浓度-剂量PK曲线相比,其中药物在血液或血浆中的量值代表一个治疗学上的有效量,该量值相当于由本披露的一个剂量单位释放到血液或血浆的药物量值。这样的“单独药物”PK曲线典型地是剂量成比例的,具有一个四十五度角正线性的斜率。还应当理解的是从摄食本披露的多个剂量单位而产生的一个浓度-剂量PK曲线还可以与其他的参照相比,比如通过摄食渐增剂量的没有抑制剂的药物前体所提供的浓度-剂量PK曲线,其中由一个单剂量药物前体在不存在抑制剂下释放到血液或血浆中的药物量值代表一个治疗学上的有效量,该量值相当于由本披露的一个剂量单位释放到血液或血浆的药物量。

[0609] 如在图2中通过药物前体与抑制剂浓度之间的关系说明的,一个剂量单位可以按在摄食之后对药物释放没有可检测的影响的一个量值包括一种抑制剂。摄食多个这种剂量单位可以提供一个浓度-剂量PK曲线,这样使得在摄食剂量单位的数目与PK参数值之间的关系是具有正斜率的线性关系,它与(例如)增加量的单独药物前体的一个剂量成比例PK曲线相似。图3的图A描绘这样一个曲线。与单独药物前体的曲线相比在活体内提供了具有这样一种不可检测的药物 C_{max} 改变的一个浓度-剂量PK曲线的多个剂量单位可以在妨碍药物前体从一个剂量单位的酶致转变中获得应用,该剂量单位具有充分的抑制剂在体外降低或防止该酶可剪切的药物前体被其对应的酶剪切。

[0610] 在图3中图B代表这样一个浓度-剂量PK曲线,使得在摄食剂量单位的数目与PK参

数值之间的关系是具有正斜率的线性关系,其中该曲线示出了相对于图A一个降低的斜率。这样一个剂量单位提供相对于一个展示剂量比例性的参照PK参数值,具有一个降低PK参数值的曲线(例如药物C_{max})。

[0611] 摄食多个剂量单位之后的浓度-剂量PK曲线可以是非线性的。在图3中的图C代表一个非线性的双相性浓度-剂量PK曲线的一个实例。在这个实例中,该双相性浓度-剂量PK曲线包含一个第一相,其中该浓度-剂量PK曲线具有正的升高,然后一个第二相,其中在摄食剂量单位的数目与一个PK参数值(例如药物C_{max})之间的关系是相对平的(基本上是具有零斜率的线性关系)。对于这样的剂量单位,例如,药物C_{max}对于一个选定数目的剂量单位(例如2、3、或4个剂量单位)可以是增加的。然而,摄食额外的剂量单位不提供药物C_{max}的显著增加。

[0612] 在图3中的图D代表一个非线性的双相性浓度-剂量PK曲线的另一个实例。在这个实例中,该双相性浓度-剂量PK曲线的表征是通过一个第一相,其中该浓度-剂量PK曲线具有正的升高,以及一个第二相,其中在摄食剂量单位的数目与一个PK参数值(例如药物C_{max})之间的关系是下降的。提供这种浓度-剂量PK曲线的剂量单位对于一个选定数目的摄食剂量单位(例如2、3、或4个剂量单位)提供了增加的药物C_{max}。然而,摄食更多额外的剂量单位不提供药物C_{max}的显著增加并且反而提供降低的药物C_{max}。

[0613] 在图3中图E代表一种浓度-剂量PK曲线,其中在摄食剂量单位的数目与一个PK参数(例如药物C_{max})之间的关系是具有零斜率的线性关系。在摄食多个剂量单位时,这类剂量单位不提供药物C_{max}的显著增加。

[0614] 在图3中图F代表一种浓度-剂量PK曲线,其中在摄食剂量单位的数目与一个PK参数值(例如药物C_{max})之间的关系是具有负斜率的线性关系。因此随着摄食剂量单位数目的增加药物C_{max}降低。

[0615] 在摄食多个剂量单位时提供浓度-剂量PK曲线的剂量单位在定制给药方案以提供治疗水平的释放药物而减少用药过量、误用、或滥用风险率中获得应用。这类风险的降低可以与一个参照相比,例如单独药物或单独药物前体的给药。在一个实施方案中,与提供一种成比例浓度-剂量PK曲线的药物或药物前体的给药相比风险被降低了。提供一种浓度-剂量PK曲线的剂量单位可以降低患者由于无意中摄食超过处方规定剂量的剂量单位而用药过量的风险。这样一个剂量单位可以降低患者误用(例如由于自身-药物治疗)的风险。这样一个剂量单位可以阻止由于故意摄食多个剂量单位的滥用。例如对于有限摄食的剂量单位,提供一个双相性浓度-剂量PK曲线的一个剂量单位可以允许药物释放增加,在此之后不能获得伴随摄食更多剂量单位的药物释放增加。在另一个实例中,提供零斜率的浓度-剂量PK曲线的一个剂量单位可以允许相似药物释放的保留而不管摄食剂量单位的数目。

[0616] 相对于在抑制剂不存在时摄食多个相同剂量(或者作为单独药物或作为一种药物前体),摄食多个剂量单位可以提供调整的一个PK参数值,这样使得例如与不存在抑制剂时摄食相同剂量相比,摄食一个选定数目(例如2、3、4或更多)的一个单剂量单位提供一个降低的PK参数值。

[0617] 药用组合物包括具有一个抑制剂以提供对于一种治疗化合物的保护作用使其免于在胃肠道中降解的那些。抑制剂可以与一个药物(即不是一个药物前体)组合以提供对于该药物的保护作用使其免于在GI系统中降解。在这个实例中,抑制剂与药物的组合物通过

增加一个PK参数提供一种改进的PK曲线。抑制剂还可以与一个易受GI酶降解并且具有GI道外作用部位的药物前体组合。在这个组合中,该抑制剂在其分布到GI道外之前在GI道中保护摄食的药物前体并且在所希望的作用部位剪切。

[0618] 被用于定义在一个剂量单位中药物前体与抑制剂相对量的方法

[0619] 可以通过使一个药物前体与一个抑制剂按有效提供药物释放(该药物由患者摄食之后提供一个希望的药物PK曲线)的相对量组合在一个剂量单位中,从而提供一个希望的PK曲线的剂量单位,如一个希望的浓度-时间PK曲线和/或一个希望的浓度-剂量PK曲线。

[0620] 可以选药物前体作为适合用于通过GI酶介导的该药物前体的药物释放能力而确定的一个剂量单位中。这可以在体外、在活体内或者在活体外完成。

[0621] 在体外的测定可以通过将一个药物前体与一个GI酶(例如胰蛋白酶)组合在一个反应混合物中而进行。该GI酶可以按足以催化该药物前体剪切的量而提供于该反应混合物中。测定在适当的条件下进行,并且可任选地可以是在模拟受试者(例如人)GI道中发现的条件下那些。“药物前体转化”是指药物从药物前体释放。药物前体转化可以通过检测药物前体转化的产物(例如释放的药物)水平和/或通过检测在GI酶存在下保持的药物前体的水平而评定。药物前体转化还可以通过检测在此的药物前体转化的产物发生或药物前体消失率而评定。释放药物的增加、或药物前体的下降表明了药物前体转化已经发生。在GI酶存在下展示了在可接受的一段时间之内可接受程度的药物前体转化的药物前体适合于在与显示介导药物前体转化的GI酶抑制剂组合的剂量单位中使用。

[0622] 在活体内的测定可以通过将药物前体给予一个动物(例如一个人或非人动物,例如大鼠、狗、猪等等)而评估在一个剂量单位中供使用的药物前体的适合性。这类给药可以是肠内的(例如口服给药)。例如可以通过检测药物前体的转化产物(例如释放的药物或释放药物的代谢物)或在给药之后在一个或多个希望的时间点检测在该动物血液或血浆中的药物前体而检测药物前体的转化率。

[0623] 在活体外的测定(如肠袢或倒置的肠袢测定(inverted gut loop assay))可以通过例如将药物前体给予一个动物结扎的肠管部分而评估在一个剂量单位中供使用的药物前体的适合性。例如可以通过检测药物前体的转化产物(例如释放的药物或释放药物的代谢物)或在给药之后在一个或多个希望的时间点检测在该动物结扎的肠袢中的药物前体而检测药物前体的转化率。

[0624] 抑制剂总体上是基于例如在与这个或这些GI酶反相互作用的活性而选择的,这个或这些GI酶介导了药物从药物前体释放,其中该抑制剂应当是共剂量的。这类测定可以是在酶存在下有或者没有药物前体而进行的。抑制剂还可以根据特性选择,如在GI系统中的半-衰期、效力、亲合力、亲和性、分子大小和/或酶抑制作用曲线(例如在酶活性测定中的抑制作用曲线的尖锐度、抑制作用起始速率)。可以通过在体外、在活体内和/或在活体外测定的用途而选择用于药物前体-抑制剂组合的抑制剂。

[0625] 一个实施方案是用于鉴定适合于配制在一个剂量单位中的药物前体和GI酶抑制剂的方法,其中该方法包括将一个药物前体(例如一个酮改性的阿片样物质药物前体)、一种GI酶抑制剂(例如一个胰蛋白酶抑制剂)、以及一种GI酶(例如胰蛋白酶)在一个反应混合物中组合并且检测药物前体转化率。对于在该药物前体、抑制剂和酶之间的相互作用测试了这样一个组合体,即测试确定该抑制剂将如何与介导该药物从药物前体酶控释放的酶相

互作用。在一个实施方案中,在GI酶抑制剂存在下药物前体转化率与在没有GI酶抑制剂存在下药物前体转化率相比下降表明了该药物前体和GI酶抑制剂适合于配制在一个剂量单位中。这个方法可以是一种在体外的测定。

[0626] 一个实施方案是用于鉴定一种药物前体和GI酶抑制剂适合于配制在一个剂量单位中的方法,其中该方法包括将一个药物前体和GI酶抑制剂给予动物并且检测药物前体转化率。在一个实施方案中,在GI酶抑制剂存在下药物前体转化率与在没有GI酶抑制剂存在下药物前体转化率相比下降表明了该药物前体和GI酶抑制剂适合于配制在一个剂量单位中。这种方法可以是一种在活体内的测定;例如可以口服给予该药物前体和GI酶抑制剂。这种方法还可以是一种在活体外的测定;例如可以口服给予该药物前体和GI酶抑制剂或到组织,如至少临时暴露的肠。检测可以在血液或血浆或对应的组织中发生。如在此所使用的组织是指该组织本身并且还可以是指在该组织内的成分。

[0627] 一个实施方案是用于鉴定一种药物前体和GI酶抑制剂适合于配制在一个剂量单位中的方法,其中该方法包括将一个药物前体和胃肠道(GI)酶抑制剂给予到从动物去除的动物组织并且检测药物前体转化率。在一个实施方案中,在GI酶抑制剂存在下药物前体转化率与在没有GI酶抑制剂存在下药物前体转化率相比下降表明了该药物前体和GI酶抑制剂适合于配制在一个剂量单位中。

[0628] 在体外的测定可以通过将一个药物前体与一个抑制剂以及一个GI酶组合在一个反应混合物中而进行。该GI酶可以按足以催化该药物前体剪切的量提供于该反应混合物中,并且在适当的条件下进行测定,可任选地可以是在模拟受试者(例如人)胃肠道中发现的那些的条件下。药物前体转化可以通过检测药物前体转化的产物(例如释放的药物)水平和/或通过检测在GI酶存在下保持的药物前体的水平而评定。药物前体转化还可以通过检测在此的药物前体转化的产物发生或药物前体消失率而评定。在抑制剂存在下药物前体转化率与在没有抑制剂存在下药物前体转化率相比的改进表明了该抑制剂适合于药物前体转化率的衰减并且适合用于一个剂量单位中。具有固定量的药物前体以及增加量抑制剂、或固定量的抑制剂以及增加量药物前体的反应混合物可用于鉴定药物前体与抑制剂的相对量,它们提供了所希望的药物前体转化率的改进。

[0629] 药物前体与抑制剂的组合在活体内测定可以通过将药物前体和抑制剂共剂量给药到动物而评估。这种共剂量给药可以是肠内的。“共剂量给药”是指药物前体和抑制剂作为分离的剂量或组合的剂量而给药(即在相同的配制品中)。例如可以通过检测药物前体的转化率(例如释放的药物或药物的代谢物)或在给药之后在一个或多个希望的时间点检测在该动物的血液或血浆中的药物前体而检测药物前体的转化率。可以鉴定提供了药物前体转化水平(该药物前体转化水平产生了所希望的PK曲线)的药物前体与抑制剂的组合,例如与药物前体而没有抑制剂相比较。

[0630] 可以通过用固定量值的药物前体和增加量的抑制剂或用固定量值的抑制剂和增加量的药物前体对动物给药而鉴定提供了所希望的PK曲线、具有药物前体与抑制剂相对量的组合。然后可以评定一个或多个PK参数,例如药物C_{max}、药物T_{max}、以及药物暴露。提供希望的PK曲线的药物前体与抑制剂的相对量被鉴定为供一个剂量单元之用的药物前体与抑制剂的量。该药物前体与抑制剂组合的PK曲线可以(例如)通过相对于药物前体而没有抑制剂的一个降低的PK参数值进行表征。相对于在给予药物前体而没有抑制剂之后一个对应的

PK参数值,一个抑制剂与药物前体的组合的PK参数值下降(例如药物C_{max}下降、1/药物T_{max}下降(即药物T_{max}的延迟)、或药物暴露下降)可以表现出能够提供希望的PK曲线的抑制剂与药物前体的组合。测定可以用不同相对量的抑制剂与药物前体来进行。

[0631] 在活体内测定可用于鉴定提供了剂量单位的药物前体与抑制剂的组合,这些剂量单位在摄食多个该剂量单位(例如至少2、至少3、至少4、或更多个)之后提供了所希望的浓度-剂量PK曲线。在活体外测定可以通过将药物前体与抑制剂直接给予动物组织(如肠)和/或其内容物而进行,包括通过注射引入结扎肠的腔(例如一个肠袢、或肠的袢、测定、或一个倒置的肠测定)。一个在活体外的测定还可以通过从一个动物切除组织和/或其内容物并且将药物前体与抑制剂引入这类组织和/或内容物而进行。

[0632] 例如,选择对于一个单剂量单位所希望的一个剂量的药物前体(例如提供一个有效的血浆药物水平的量)。然后选择了待测试的多个与一个PK参数之间关系的多个单剂量单位。例如,若一个浓度-剂量PK曲线应当设计成摄食2、3、4、5、6、7、8、9或10个剂量单位,则确定了与摄食同样数目剂量单位等效的药物前体的量(称为“高剂量”)。该多个剂量单位可以基于摄食的相对于摄食该单剂量单位药物C_{max}被改进的丸剂的数目选择。例如若该曲线是对于滥用阻碍而提供,那么该多个例如可以选择为10个。可以使用不同相对量的抑制剂与药物前体来测试多种不同的抑制剂(例如来自抑制剂的图)。测定可用于鉴定适当的抑制剂与药物前体的一个或多个组合体以获得一个治疗学上有效的单剂量单位,其中与摄食相同的多个单独的药物或药物前体(其中一个单剂量的单独药物或药物前体释放到血液或血浆中了如由一个单剂量单位释放的相同量的药物)相比,这样的组合在作为一个多剂量单位摄食时提供了改进的PK参数。

[0633] 然后将增加量的抑制剂与高剂量的药物前体对动物共剂量给药。在摄食高剂量药物前体之后提供了所希望的药物C_{max}的抑制剂的剂量水平被确定并且鉴定所生成的抑制剂与药物前体比率被确定。

[0634] 然后将药物前体与抑制剂按与在高剂量的药物前体下提供所希望的结果的抑制剂对药物前体比率等效的量共剂量给药。然后评定感兴趣的PK参数值(例如、药物C_{max})。若摄食该单剂量单位等效物之后产生一个希望的PK参数值,那么就确定了提供所希望的浓度-剂量PK曲线的单剂量单位。例如,若一个零剂量线性的曲线是所希望的,摄食单剂量单位之后的药物C_{max}在摄食多个该单剂量单位之后没有显著地增加。

[0635] 用于制造、配制、以及包装剂量单位的方法

[0636] 本披露的剂量单位可以使用本领域可得的制造方法制造,并且可以具有适合于肠(包括口服的、口腔的、以及舌下)给药的多种形式,例如作为一个片剂、胶囊、薄膜、粉末、悬浮液、溶液、糖浆、分散体或乳液。该剂量单位可以包含药物制剂中常规的多种组分,例如一种或多种载体、粘合剂、润滑剂、赋形剂(例如,用于给予受控释放特征)、pH调节剂、调味剂(例如增甜剂)、增量剂、着色剂或另外的活性剂。本披露的剂量单位可以包括一个肠溶衣或其他的一个或多个组分以促进防止胃酸的保护作用(希望时)。

[0637] 剂量单位可以具有任何适当的大小或形状。该剂量单位可以具有适合于肠内给药的任何形状,例如椭圆体、扁豆状(lenticular)、圆的、矩形的、圆柱形的、以及类似剂型。

[0638] 作为干剂量单位所提供的剂量单位可以具有从约1微克到约1克的总重量,并且可以是约5微克到1.5克、从约50微克到1克、从约100微克到1克、从50微克到750毫克、并且

可以从约1微克到2克。

[0639] 剂量单位可以按任何相对量包括多个组分。例如,剂量单位可以是每剂量单位总重量按重量计(即药物前体与抑制剂)从约0.1%到99%的活性成分(每单剂量单位总重量的0.1%到99%总的药物前体与抑制剂的组合的重量)。在一些实例中,剂量单位可以是每剂量单位总重量按重量计从10%到50%、从20%到40%、或约30%的活性成分。

[0640] 剂量单位能以多种不同的形式提供并且可任选地按一种适合于存储的方式提供。例如,可以将剂量单位安置在一个适合于包含一种药用组合物的容器内。该容器可以是例如一个瓶(例如具有闭合装置,如一个帽)、气泡包装(例如它可以提供每气泡一个或多个剂量单位的封装)、小瓶、软包装(例如密封的聚酯薄膜或塑料袋)、安瓿(用于在溶液中的单剂量单位)、滴管、薄膜、管、以及类似物。

[0641] 容器可以包括一个帽(例如螺帽),该帽可移动地连接到该容器上,罩在一个开口上,该剂量单位被安置为经由该帽进入的容器之内。

[0642] 容器可以包括一个密封件,它可以作为一个防揭换(tamper evident)/或防拨弄(tamper-resistant)的元件,该密封件在接近被安置在该容器内的剂量单位时就会被破坏。这类密封元件可以是例如一个易碎的元件,一旦接近在该容器内的设置的剂量单位它就被破坏或否则被改变。这类易碎元件的实例包括设置在容器开口上的一个密封件,这样使得接近在该容器内的剂量单位要求破坏该密封件(例如通过剥落和/或刺穿该密封件)。易碎密封元件的实例包括设置在容器开口周围并且与一个帽相连的一个易碎的环,这样使得该环在打开该帽以接近该容器中的剂量单位时就被破坏。

[0643] 可以将干的和液体剂量单位置于一个具有适合保持剂量单位经过一段时期(在此期间将这些剂量单位分配进入处方)的稳定性的尺寸和构型的容器(例如瓶或包,例如一个弹性袋)中。例如,容器可以被定尺寸并且配置成包含10、20、30、40、50、60、70、80、90、100或更多单一的干或液体的剂量单位。该容器可以进行密封或是可再密封的。可以将该容器包装在硬纸板中(例如用于从制造厂运输到药房或其他的治疗所)。这类硬纸板可以是盒子、管子、或其他的构型,并且可以由任何材料(例如纸板、塑料、以及类似物)制成。被安置为在其中该包装系统和/或容器可以具有一个或多个粘贴标记物(例如提供信息比如批号、剂量单位型号、制造商、以及类似物)。

[0644] 该容器可以包括一个防潮层和/或遮光层,例如以促进维持包含在其中的该剂量单位中的活性成分的稳定性。当该剂量单位是一个干的剂量单位时,该容器可以包括一个干燥剂包,该干燥剂包被安置在该容器内。该容器可以适配为包含一个单剂量单位或多个剂量单位。该容器可以包括一个配方控制机构,如一个有助于维持给药方案的锁定机构。

[0645] 这些剂量单位可以按固体或半-固体形式提供,并且可以是一个干的剂量单位。“干的剂量单位”是指除完全液态以外的剂量单位。干的剂量单位的实例包括例如片剂、胶囊(例如固体胶囊、包含液体的胶囊)、薄膜、微颗粒、颗粒、粉末以及类似物。这些剂量单位可以作为液体剂量单位提供,其中这些剂量单位可以作为单或多剂量的配制品(以液态包含药物前体和抑制剂)而提供。可以将一个干的或液体剂量单位的单剂量安置在一个密封容器内,并且密封容器可任选地提供于一个包装系统中,例如用于提供一个规定剂量数、用于提供运输的剂量单位以及类似物。

[0646] 剂量单位可以被配制使得该药物前体和抑制剂存在于同一载体内,例如溶解或

悬浮在相同基质内。可替代的,这些剂量单位可以由两个或更多个部分组成,其中该药物前体和抑制剂可以作为相同或不同的部分而提供,并且可以按相邻的或不相邻的部分提供。

[0647] 多个剂量单位可以在它们被设置于其中的容器中提供,并且可以作为包装系统的一部分而提供(可任选地具有使用说明书)。例如,包含不同量药物前体的剂量单位可以在分开的容器中提供,这些容器可以用一个更大的容器安置(例如有助于保护用于运输的剂量单位)。例如,如在此所说明的一个或多个剂量单位可以在分开的容器中提供,其中不同组合物的剂量单位在分开的容器中提供,并且这些分开的容器被安置在用于分配的包装内。

[0648] 在另一个实例中,这些剂量单位可以在一个双腔的分配器内提供,其中第一腔包含一个药物前体制剂并且第二腔包含一个抑制剂制剂。该分配器可以适配为提供用于在摄食之前一个药物前体制剂与一个抑制剂制剂的混合。例如,该分配器的这两个腔可以通过一个可移动的壁(例如易碎的壁)而被分离,该壁在给药之前被破坏或去除以允许这两个腔的制剂混合。该第一和第二腔可以在一个配药出口中终止,可任选地经由一个共同的腔。可以按干的或液态或它们的组合而提供这些制剂。例如,该制剂在第一腔中可以是液体并且该制剂在第二腔中可以是干的,两者可以都是干的,或两者可以都是液体。

[0649] 本披露考虑了提供药物前体、抑制剂、或药物前体与抑制剂二者控制释放的剂量单位,其中“控制释放”是指来自该剂量单位的药物前体与抑制剂的一个或两者经过一个选定的时段和/或以一个预先选定的方式释放。使用剂量单位的方法

[0650] 剂量单位是有利的,因为它们在减少药物对需要它们的患者的副作用和/或提高可容许性的方法中获得应用,例如限制性在此所披露的PK参数。本披露因此提供了多个方法以通过将本披露的剂量单位给予需要的患者而减少副作用,从而与那些药物给药相关联的和/或与药物前体而没有抑制剂的给药的副作用相比提供了副作用的减少。本披露还提供了多个方法以通过将本文件披露的剂量单位给予需要的患者而提高可容许性,从而与那些药物给药相关联的和/或与药物前体而没有抑制剂的给药相比,供了可容许性的提高。

[0651] 剂量单位在增加患者的顺应性(该患者接受由一位临床医生处方规定的治疗)中找到了应用,其中这类方法包括将在本文中所说明的剂量单位直接给予一位需要治疗的患者,从而与包括药物给药治疗和/或与药物前体而没有抑制剂的给药相比提供了增加的患者顺应性。这类方法可以帮助增加如处方规定的临床医生规定的发生治疗的可能性。

[0652] 剂量单位可以提供增强的患者顺应性以及临床医生控制。例如,通过限制一个PK参数(例如象药物C_{max}或药物暴露),在摄食多个(例如两个或多个、三个或多个、或四个或多个)剂量单位时,患者要求更高剂量的药物必须寻找临床医生的协助。这些剂量单位可以提供程度(患者对该程度可以容易地“自身用药医治”)控制,并且进一步可以提供给该患者以将剂量调节到容许范围内的一个剂量。剂量单位可以提供降低的副作用,例如在治疗期间内按一个有效剂量但具有一个改性的PK曲线而提供药物的递送,例如由一个降低PK参数(例如降低的药物C_{max}、降低的药物暴露)定义。

[0653] 剂量单位在减少非故意过量给予药物的风险中获得应用,该风险可以在期摄食多次剂量同时或经过一个短时期而出现。与药物前体而没有抑制剂的非故意的用药过量相比,本文件披露的这类方法可以减少非故意用药过量的风险。这类方法包括将在此所说明

的一个剂量直接给予对由该药物前体的转化而释放的药物有需要的患者。这类方法可以帮助避免由于故意的或无心的误用该剂量单位而产生的非故意的过量加剂。

[0654] 本披露提供了多种方法以减少一个药物的误用和滥用,连同降低可能伴随摄食多个剂量(例如在相同时间摄食)的药物的用药过量的风险。这类方法总体上包括将一个药物前体与一个GI酶抑制剂组合在一个剂量单位中,该GI酶介导了药物从该药物前体释放,其中该抑制剂按一个有效减少药物从该药物前体释放(例如由患者摄食多个剂量单位之后)的量存在于该剂量单位中。这类方法提供了来自一个单剂量单位的改进的浓度-剂量PK曲线,同时提供了治疗学上有效水平,如由开处方的临床医生指导的。这类方法可以提供,例如可能伴随误用和/或滥用药物前体的风险的下降,特别是其中该药物前体的转化提供了麻醉放或其他药物的滥用(例如阿片样物质)的释放。例如,在该药物前体提供滥用药物的释放时,剂量单位可以提供对于减少伴随的摄食多个剂量单位的药物滥用的好处。

[0655] 剂量单位可以为给临床医生提供增强的处方学药物的灵活性。例如,一位临床医生可以开处方规定一个包括不同剂量强度的给药方案,它可以包括两个或更多个不同剂量单位的药物前体与抑制剂,并且具有不同相对量的药物前体、不同量的抑制剂、或药物前体与抑制剂两者都不同的量。这类不同强度的剂量单位可以提供根据不同PK参数(例如在此所说明的药物暴露、药物C_{max}、以及类似参数)的递送。例如,摄食之后一个第一剂量单位可以提供一个第一剂量药物的递送,并且摄食之后一个第二剂量单位可以提供一个第二剂量药物的递送。这些剂量单位的第一和第二药物前体剂量可以是不同强度的,例如该第二剂量可以大于该第一剂量。临床医生因此可以开处方规定两个或更多个、或三个或多个不同强度的剂量单位,它们可以附有说明书以有助于自身药物治疗的水平,例如以增加根据治疗疼痛的患者需求而递送一个阿片样物质药物。

[0656] 阻止干预由胰蛋白酶介导的从药物前体中释放包含酮的阿片样物质

[0657] 本披露提供了包含在此披露的化合物以及减少药物滥用可能的胰蛋白酶抑制剂的一种组合物。胰蛋白酶抑制剂可以阻止使用者在体外使用胰蛋白酶从包含酮的阿片样物质药物前体中有效释放包含酮的阿片样物质的能力。例如,如果滥用者试图将胰蛋白酶与包括一种包含酮的阿片样物质药物前体和一种胰蛋白酶抑制剂的这些实施方案的组合物一起孵育,该胰蛋白酶抑制剂可以降低所加入的胰蛋白酶的作用,由此阻止了为了滥用的目的试图释放包含酮的阿片样物质。

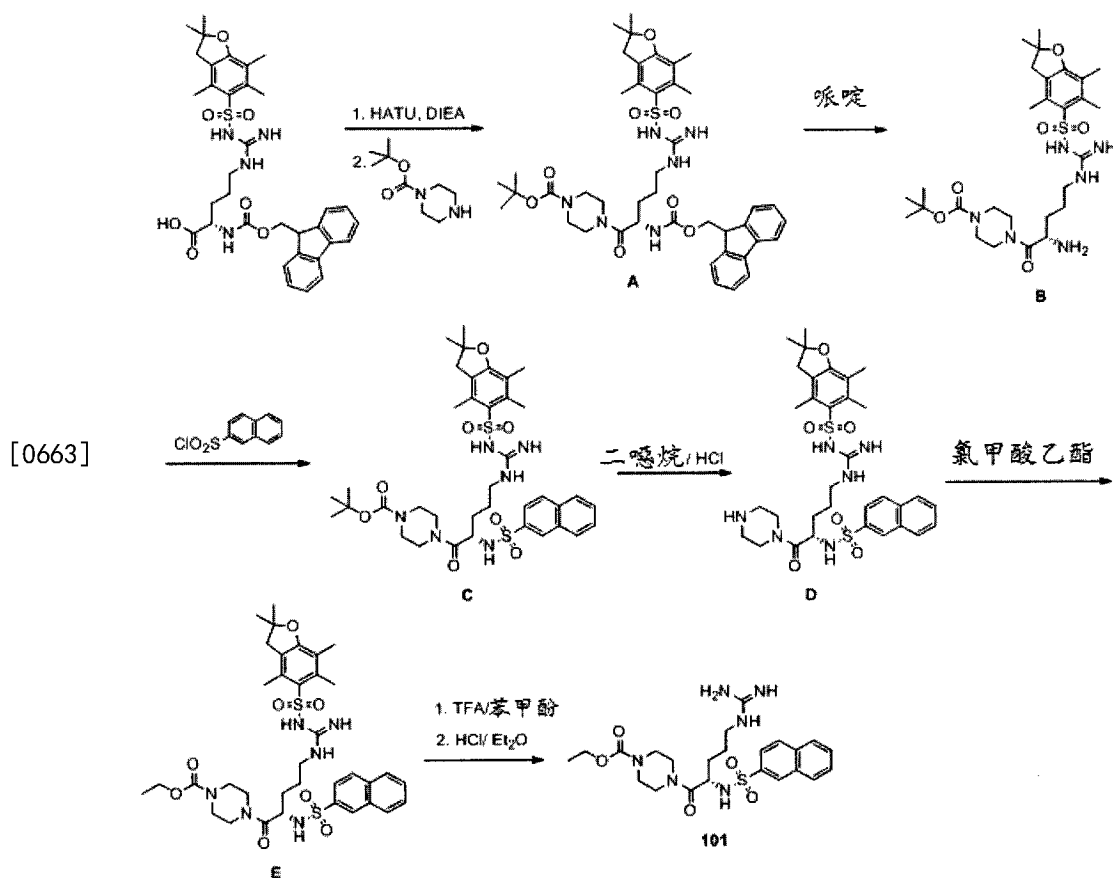
[0658] 实例

[0659] 提出了以下实例从而将如何制造并且使用这些实施方案的完整的披露和说明提供给本领域普通技术人员,并且并非旨在限制诸位发明人所认为的他们的发明的范围,它们也并非旨在表明以下的实验是所有的实验或仅完成的实验。就使用的数字(例如量、温度等)而言,已努力确保其精确度,但仍应考虑到有一些实验误差和偏差。除非另外指出,份数是以重量计的份数,分子量是重均分子量,温度是摄氏度,并且压力是处于或接近大气压。可以使用标准缩写。

[0660] 小分子胰蛋白酶抑制剂类的合成

[0661] 实例1

[0662] (S)-乙基4-(5-胍基-2-(萘-2-亚磺酰氨基)戊酰基)哌嗪-1-羧酸酯(化合物101)的合成



[0664] 制备1

[0665] 4-[(S)-5-({氨基-[(E)-2,2,4,6,7-五甲基-2,3-二氢-苯并呋喃-5-磺酰基亚氨基]-甲基}-氨基)-2-(9H-芴-9-基甲氧羰基氨基)-戊酰基]-哌嗪-1-羧酸叔丁酯(A)的合成。

[0666] 在环境温度下向在DMF(200mL)中的Fmoc-Arg(Pbf)-OH 1(25.0g, 38.5mmol)的溶液中加入DIEA(13.41mL, 77.1mmol)。在环境温度下搅拌10分钟后,将反应混合物冷却到约5℃。分批地向反应混合物中加入HATU(16.11g, 42.4mmol)并且搅拌20分钟并且逐滴地加入在DMF(50mL)中的叔丁基-1-哌嗪羧酸酯(7.18g, 38.5mmol)的溶液。在约5℃下将反应混合物搅拌5分钟。然后允许将反应混合物升温至环境温度并且搅拌2小时。在真空下去除溶剂并且将残余物溶于EtOAc(500mL)中,用水(2x750mL)、1% H₂SO₄(300mL)以及盐水(750mL)洗涤。将有机层分离,在Na₂SO₄上干燥,并且在真空下去除溶剂至总体积为100mL。以EtOAc溶液(100mL)的形式将化合物A送到下个步骤。LC-MS[M+H]⁺817.5(C₄₃H₅₆N₆O₈S+H, 817.4)。

[0667] 制备2

[0668] 4-[(S)-2-氨基-5-({氨基-[(E)-2,2,4,6,7-五甲基-2,3-二氢-苯并呋喃-5-磺酰基亚氨基]-甲基}-氨基)-戊酰基]-哌嗪-1-羧酸叔丁酯(B)的合成。

[0669] 在环境温度下向在EtOAc(175mL)中的化合物A(46.2mmol)的溶液中加入哌啶(4.57mL, 46.2mmol)并且在环境温度下将反应混合物搅拌18小时。然后在真空下将溶剂去除并且将得到的残余物溶于最小量的EtOAc(约50mL)中并且加入己烷(约1L)。将沉淀的粗产物滤出并且再次用EtOAc(约30mL)和己烷(约750mL)再结晶。将沉淀滤出,用己烷洗涤,并且在真空下干燥从而提供了化合物B(28.0g, 46.2mmol)。LC-MS[M+H]⁺595.4(C₂₈H₄₆N₆O₆S+H,

calc:595.3)。使用化合物B无需进一步纯化。

[0670] 制备3

[0671] 4-[(S)-5-({氨基-[(E)-2,2,4,6,7-五甲基-2,3-二氢-苯并呋喃-5-磺酰基亚氨基]-甲基}-氨基)-2-(萘-2-磺酰基氨基)-戊酰基]-哌嗪-1-羧酸叔丁酯(C)的合成。

[0672] 向在THF(250mL)中的化合物B(28.0g,46.2mmol)的溶液中加入1N NaOH水溶液(171mL)。将反应混合物冷却到约5℃,逐滴地加入在THF(125mL)中的2-萘磺酰氯(26.19g,115.6mmol)的溶液。在约5℃下将反应混合物搅拌10分钟,在环境温度下继续搅拌2小时。用EtOAc(1L)稀释反应混合物,用1N NaOH(1L)、水(1L)和盐水(1L)洗涤。将有机层分离,在Na₂SO₄上干燥,并且在真空下去除溶剂提供了化合物C(36.6g,46.2mmol)。LC-MS[M+H]⁺785.5(C₃₈H₅₂N₆O₈S₂+H,calc:785.9)。使用化合物C无需进一步纯化。

[0673] 制备4

[0674] 2,2,4,6,7-五甲基-2,3-二氢-苯并呋喃-5-磺酸1-氨基-1-[(S)-4-(萘-2-磺酰基氨基)-5-氧-5-哌嗪-1-基-戊基氨基]-亚甲-(E)-基酰胺(D)的合成。

[0675] 向在二噁烷(60mL)中的化合物C(36.6g,46.2mmol)的溶液中逐滴地加入在二噁烷(58mL)中的4M HCl。在环境温度下将反应混合物搅拌1.5小时。将Et₂O(600mL)加入反应混合物,将沉淀的产物滤出,用Et₂O洗涤,并且最终在真空中干燥从而提供了化合物D(34.5g,46.2mmol)。LC-MS[M+H]⁺685.4(C₃₃H₄₄N₆O₆S₂+H,calc:685.9)。使用化合物D无需进一步纯化。

[0676] 制备5

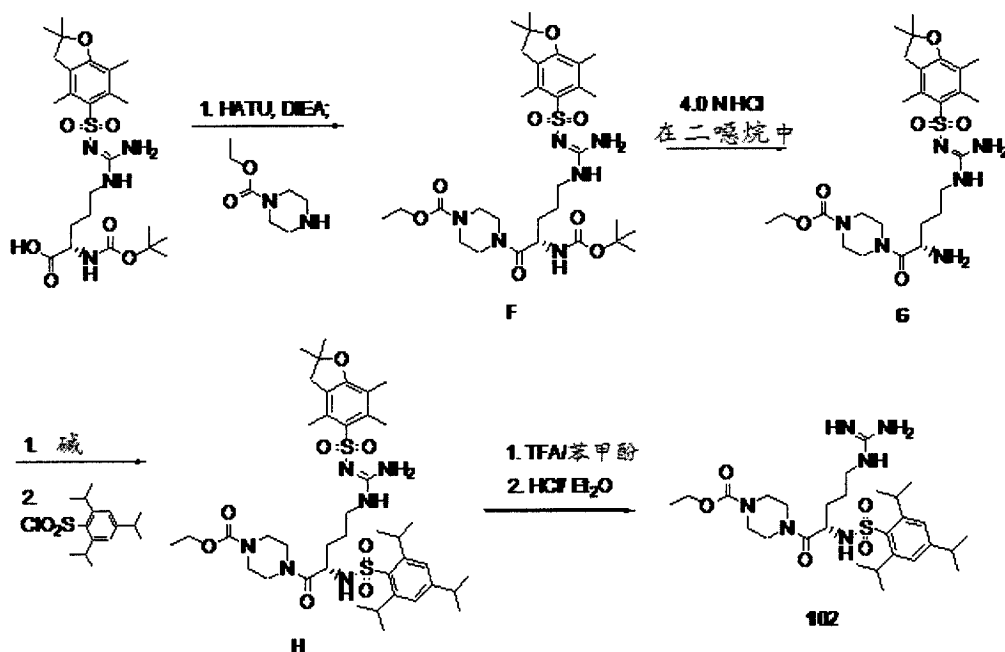
[0677] 4-[(S)-5-({氨基-[(E)-2,2,4,6,7-五甲基-2,3-二氢-苯并呋喃-5-磺酰基亚氨基]-甲基}-氨基)-2-(萘-2-磺酰基氨基)-戊酰基]-哌嗪-1-羧酸乙酯(E)的合成。

[0678] 在环境温度下向在CHCl₃(50mL)中的化合物D(8.0g,11.1mmol)的溶液中加入DIEA(4.1mL,23.3mmol)并且搅拌15分钟。将混合物冷却到约5℃,逐滴地加入氯甲酸乙酯(1.06mL,11.1mmol)。在环境温度下搅拌过夜后(约18小时),在真空下去除溶剂。将残余物溶于MeOH(约25mL)中并且加入Et₂O(约500mL)。将沉淀的粗产物滤出,用Et₂O洗涤,并且在真空中干燥从而提供了化合物E(8.5g,11.1mmol)。LC-MS[M+H]⁺757.6(C₃₆H₄₈N₆O₈S₂+H,calc:757.9)。使用化合物E无需进一步纯化。(S)-乙基4-(5-胍基-2-(萘-2-亚磺酰氨基)戊酰基)哌嗪-1-羧酸酯(化合物101)的合成

[0679] 在环境温度下将5%间苯甲酚/TFA(50mL)的溶液加入到化合物E(8.5g,11.1mmol)中。搅拌1小时后,用Et₂O(约500mL)沉淀反应混合物。将沉淀过滤并且用Et₂O洗涤并且在真空中干燥从而提供了粗产物。通过制备型反相HPLC纯化该粗产物。[柱:VARIAN,LOAD & LOCK,L&L 4002-2,填料:Microsorb 100-10 C18,注入体积:约15mL x 2,注射流速:20mL/min,100%A,(水/0.1%TFA),流速:100mL/min,馏分:30Sec(50mL),方法:0%B(MeCN/0.1%TFA)-60%B/60min/100mL/min/254nm]。在真空下从纯馏分中去除溶剂。通过与2x i-PrOH(50mL)一起共蒸发来去除痕量的水。将残余物溶于最小量的i-PrOH中并且用在Et₂O中的2M HCl来沉淀产物。将产物滤出并且用Et₂O洗涤,然后在真空中干燥从而提供了化合物101,为盐酸盐7(3.78g,63%产率,99.4%纯度)。LC-MS[M+H]⁺505.4(C₃₈H₅₂N₆O₈S₂+H,calc:505.6)。

[0680] 实例2

[0681] (S)-乙基4-(5-胍基-2-(2,4,6-三异丙基苯基亚磺酰氨基)戊酰基)哌嗪-1-羧酸酯(化合物102)的合成



[0682]

[0683] 制备6

[0684] 4-[(S)-5-({氨基-[(E)-2,2,4,6,7-五甲基-2,3-二氢-苯并呋喃-5-磺酰基亚氨基]-甲基}-氨基)-2-叔丁氧羰基氨基-戊酰基]-哌嗪-1-羧酸乙酯(F)的合成

[0685] 在环境温度下向在DMF(10mL)中的Boc-Arg(Pbf)-OH(13.3g, 25.3mmol)的溶液中加入DIEA(22.0mL, 126.5mmol)并且搅拌15分钟。然后将反应混合物冷却至约5℃并且分批地加入HATU(11.5g, 30.3mmol)并且搅拌30分钟,随后逐滴地加入在DMF(30mL)中的1-哌嗪羧酸乙酯(4.0g, 25.3mmol)。40分钟后,用EtOAc(400mL)洗涤反应混合物并且倒入H₂O(1L)中。用EtOAc(2x 400mL)萃取并且用H₂O(800mL)、2% H₂SO₄(500mL)、H₂O(2x 800mL)和盐水(800mL)洗涤。将有机层分离,在MgSO₄上干燥,并且在真空下去除溶剂。在真空下将生成物油状残余物干燥从而提供了化合物F(16.4g, 24.5mmol),为泡沫状固体。LC-MS[M+H]⁺667.2 (C₃₁H₅₀N₆O₈S+H, calc: 667.8)。使用化合物F无需进一步纯化。

[0686] 制备7

[0687] 4-[(S)-2-氨基-5-({氨基-[(E)-2,2,4,6,7-五基-2,3-二氢-苯并呋喃-5-磺酰基亚氨基]-甲基}-氨基)-戊酰基]-哌嗪-1-羧酸乙酯(G)的合成

[0688] 用在1,4-二噁烷(90mL, 363.3mmol)中的4.0N HCl处理在二氯甲烷

[0689] (90mL)中的化合物F(20.2g, 30.2mmol)的溶液并且在环境温度下搅拌2小时。随后在真空中将大部分二氯甲烷(约90%)去除并且加入Et₂O(约1L)。将生成的沉淀滤出并且用Et₂O洗涤,并且在真空下干燥从而提供了化合物G(17.8g, 30.2mmol)。LC-MS[M+H]⁺567.8 (C₂₆H₄₂N₆O₆S+H, calc: 567.8)。使用化合物G无需进一步纯化。

[0690] 制备8

[0691] 4-[(S)-5-({氨基-[(E)-2,2,4,6,7-五甲基-2,3-二氢-苯并呋喃-5-磺酰基亚氨基]-甲基}-氨基)-2-(2,4,6-三异丙基-苯磺酰基氨基)-戊酰基]-哌嗪-1-羧酸乙酯(H)的合成

[0692] 向在THF(7mL)中的化合物Z(1.0g, 1.8mmol)的溶液加入3.1N NaOH水溶液(4.0mL)并且搅拌5分钟。将反应混合物冷却至约5℃,并且然后逐滴地加入在THF(5mL)中的三氟乙

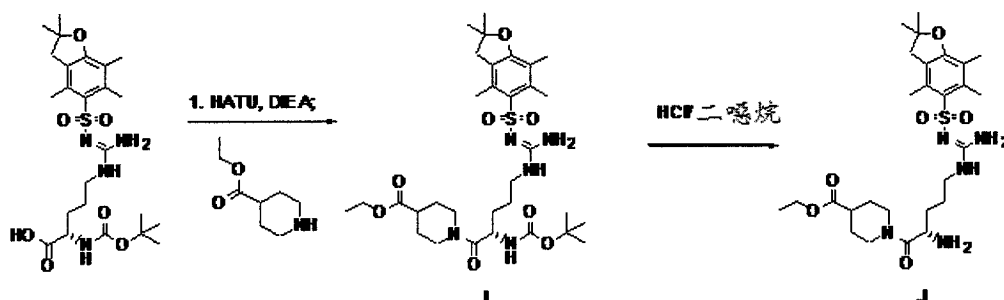
磺酰氯(tripsyl chloride)(2.2g, 7.3mmol)的溶液并且在环境温度下搅拌过夜(约18小时)。用H₂O(130mL)稀释反应混合物,用2% H₂SO₄(15mL)酸化并且用EtOAc(3x80mL)萃取。将有机层合并并且用H₂O(2x 400mL)、饱和的NaHCO₃(100mL)、H₂O(200mL)以及盐水(200mL)洗涤。将有机层分离,在MgSO₄上干燥,并且在真空下去除溶剂从而提供了粗产物(2.9g)。通过正相快速色谱法(5-10% MeOH/DCM)将该粗产物纯化从而提供了化合物H(0.52g, 1.0mmol)。LC-MS[M+H]⁺833.8(C₄₁H₆₄N₆O₈S₂+H, calc: 834.1)。

[0693] (S)-乙基4-(5-胍基-2-(2,4,6-三异丙基苯基亚磺酰氨基)戊酰基)哌啶-1-羧酸酯(化合物102)的合成

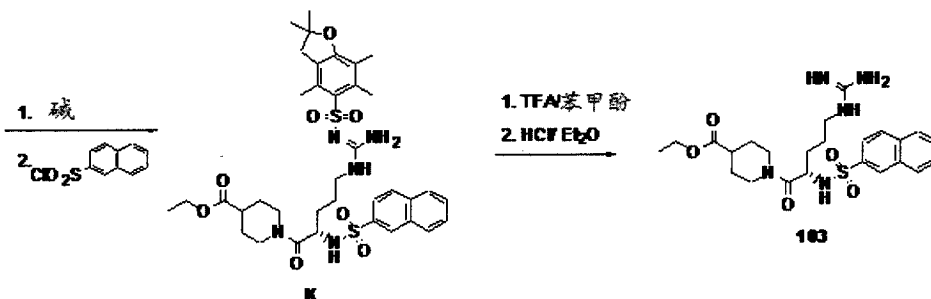
[0694] 在环境温度下向5% 间苯甲酚/TFA(40ml)的溶液中加入化合物H(3.73g, 3.32mmol)。搅拌45分钟后,在真空下将溶剂去除。将残余物溶于二氯甲烷(100ml)中,用H₂O(3x 200mL)和盐水(200mL)洗涤。将有机层分离,在MgSO₄上干燥,并且然后在真空下去除溶剂。将残余物溶于二氯甲烷(约5mL)中并且然后加入己烷(约250mL),形成了一种沉淀。用己烷将其洗涤并且在真空下干燥从而提供了粗产物(1.95g)。通过制备型反相HPLC纯化该粗产物[柱:VARIAN, LOAD & LOCK, L&L 4002-2, 填料:Microsorb 100-10 C18, 注入体积:约15mL, 注射流速:20mL/min, 100%A, (水/0.1% TFA), 流速:100mL/min, 馏分:30Sec(50mL), 方法:25%B(MeCN/0.1% TFA)/70%B/98min/100mL/min/254nm]。在真空下从纯馏分中去除溶剂。通过与2x i-PrOH(50ml)一起共蒸发来去除痕量的水。将残余物溶于最小量的i-PrOH中并且用在Et₂O中的2M HCl来沉淀产物。将产物滤出并且用Et₂O洗涤并且在真空下干燥从而提供了该化合物,为化合物102的盐酸盐(0.72g, 35%产率, 99.8%纯度)。LC-MS[M+H]⁺581.6(C₂₈H₄₈N₆O₅S+H, calc: 581.7)。

[0695] 实例3

[0696] (S)-乙基1-(5-胍基-2-(萘-2-亚磺酰氨基)戊酰基)哌啶-4-羧酸酯盐酸盐(化合物103)的合成



[0697]



[0698] 制备9

[0699] 1-[boc-Arg(Pbf)]-哌啶-4-羧酸乙酯(I)的合成

[0700] 向在DMF(15mL)中的Boc-Arg(Pbf)-OH(3.4g, 6.36mmol)和HATU(2.9g, 7.63mmol)

的溶液中加入DIEA(7.4mL,42.4mmol)并且在环境温度下将该反应混合物搅拌10分钟。将在DMF(6mL)中的哌啶甲酸乙酯(ethyl isonipecotate)(1.0g,6.36mmol)的溶液逐滴地加入反应混合物中。在环境温度下将反应混合物搅拌1小时,然后用EtOAc(150mL)稀释并且倒入水中(500mL)。用EtOAc(2x 100mL)萃取该产物。用0.1N HCl(200mL)水溶液、2%碳酸氢钠(200mL)水溶液、水(200mL)以及盐水(200mL)洗涤有机层。将有机层在硫酸钠上干燥,过滤,并且然后在真空中蒸发。在真空下将生成的油状产物干燥过夜从而提供了化合物I(3.7g,5.57mmol),为一种粘性固体。LC-MS[M+H]⁺666.5(C₃₂H₅₁N₅O₈S+H,calc:666.7)。使用化合物I无需进一步纯化。

[0701] 制备10

[0702] 1-[Arg(Pbf)]-哌啶-4-羧酸乙酯盐酸盐(J)的合成

[0703] 向在二氯甲烷(25mL)中的化合物BB(4.7g,7.07mmol)的溶液加入在二噁烷(25.0mL,84.84mmol)中的4N HCl,并且在环境温度下将反应混合物搅拌2小时。在真空中将反应混合物浓缩至约20mL的溶剂,并且然后用二乙醚(250mL)稀释从而生成一种白色细沉淀。将反应混合物搅拌1小时并且用醚(50mL)洗涤固体并且在真空下干燥过夜从而给出化合物J(4.3g,7.07mmol),为一种细粉末。LC-MS[M+H]⁺566.5(C₂₇H₄₃N₅O₆S+H,calc:566.7)。使用化合物J无需进一步纯化。

[0704] 制备11

[0705] 1-[5(S)-(N⁻-Pbf-胍基)-2-(萘-2-磺酰基氨基)-戊酰基]-哌啶-4-羧酸乙酯(K)的合成

[0706] 在约5℃下在搅拌下向在THF(5mL)和水(3mL)的混合物中的化合物J(1.1g,1.6mmol)和NaOH(260mg,5.9mmol)的溶液中逐滴地加入在THF(10mL)中的2-萘磺酰氯(naphthalosulfonyl chloride)(0.91g,2.5mmol)的溶液。在室温下将反应混合物搅拌1小时,然后用水(5mL)稀释。加入1N HCl水溶液(5mL)至达到pH约3。加入额外的水(20mL),并且用乙酸乙酯(3x 50mL)萃取该产物。将有机层去除并且然后用2%碳酸氢钠水溶液(50mL)、水(50mL)以及盐水(50mL)洗涤。将萃取液在无水硫酸钠上干燥,过滤,并且在真空下蒸发。在真空下将形成的油状产物干燥过夜从而给出化合物K(1.3g,1.6mmol),为一种油状泡沫固体。LC-MS[M+H]⁺756.5(C₃₇H₄₉N₅O₈S₂+H,calc:756.7)。使用化合物K无需进一步纯化。

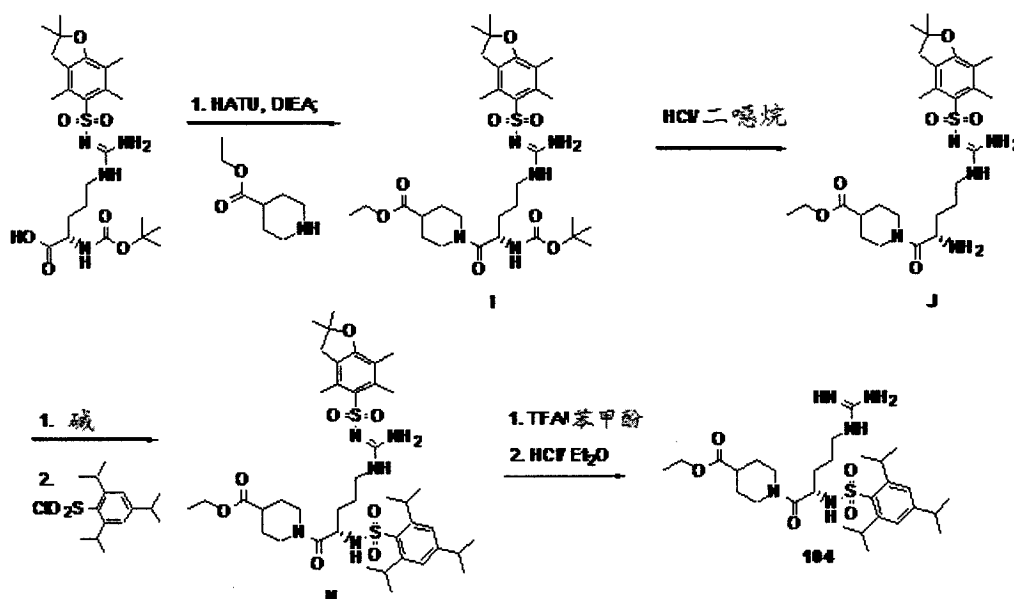
[0707] (S)-乙基1-(5-胍基-2-(萘-2-亚磺酰氨基)戊酰基)哌啶-4-羧酸酯盐酸盐(化合物103)的合成

[0708] 向烧瓶中,加入化合物K(1.3g,1.6mmol),并且然后用5%间苯甲酚/TFA(16mL)处理。在环境温度下将反应混合物搅拌1小时。然后,在真空下将反应混合物浓缩至体积5mL。然后将二乙醚(200mL)加入残余物中,并且形成了细的白色沉淀。将沉淀滤出并且用醚(2x 25mL)洗涤。在真空下将生成的固体干燥过夜从而给出一种粗物料,通过制备型反相HPLC将其纯化。[Nanosyn-Pack Microsorb(100-10)C-18柱(50x 300mm);流速:100mL/分钟;注入体积15mL(DMSO-水,1:1,v/v);流动相A:100%水、0.1%TFA;流动相B:100%CAN、0.1%TFA;从25%B至55%B梯度洗脱90分钟,在254nm处检测]。将含有所希望的化合物的馏分合并,然后在真空下浓缩。将残余物溶于i-PrOH(100mL)中并且在真空中蒸发(重复两次)。然后将残余物溶于i-PrOH(5mL)中并且用2N HCl/醚(100mL,200mmol)处理从而给出一种白色沉淀。在真空下将其干燥过夜从而生成化合物103(306mg,31%产率,95.7%纯度),为一种白色固

体。LC-MS[M+H]⁺504.5(C₂₄H₃₃N₅O₅S+H, calc:504.6)。

[0709] 实例4

[0710] (S)-乙基1-(5-胍基-2-(2,4,6-三异丙基苯基亚磺酰氨基)戊酰基)哌啶-4-羧酸酯盐酸盐(化合物104)的合成



[0712] 制备12

[0713] 1-[5(S)-(N⁻-Pbf-胍基)-2-(2,4,6-三异丙基-苯磺酰基氨基)-戊酰基]-哌啶-4-羧酸乙酯(N)的合成

[0714] 在搅拌下向在THF(5mL)和水(4mL)的混合物中的化合物CC(1.0g, 1.6mmol)和NaOH(420.0mg, 10.4mmol)的溶液中逐滴地加入2,4,6-三异丙基-苯磺酰氯(2.4g, 8.0mmol)的溶液并且保持在约5℃。然后在室温下将反应混合物搅拌1小时,监测反应进程,然后用水(20mL)稀释,并且用1N HCl水溶液(5mL)酸化至pH约3。加入另外的水(30mL),并且用EtOAc(3x 50mL)萃取该产物。用2%碳酸氢钠水溶液(50mL)、水(50mL)、以及盐水(50mL)洗涤有机层。将有机层在无水硫酸钠上干燥,过滤,并且在真空下蒸发。在真空下将形成的油状残余物干燥过夜从而给出化合物EE(1.0g, 1.2mmol),为一种油状物质。LC-MS[M+H]⁺832.8(C₄₂H₆₅N₅O₈S₂+H, calc:832.7)。使用化合物N无需进一步纯化。

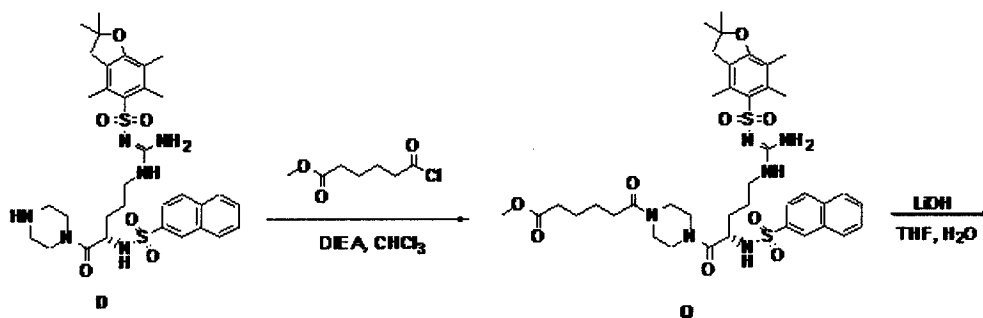
[0715] (S)-乙基1-(5-胍基-2-(2,4,6-三异丙基苯基亚磺酰氨基)戊酰基)哌啶-4-羧酸酯盐酸盐(化合物104)的合成

[0716] 向烧瓶中,加入化合物N(2.3g, 2.8mmol),并且然后用5%间苯甲酚/TFA(16mL)处理。在环境温度下将反应混合物搅拌1小时。然后,在真空下将反应混合物浓缩至体积5mL。将己烷(200mL)加入该残余物中并且倾析出从而给出一种油状沉淀。通过制备型反相HPLC纯化该产物。[Nanosyn-Pack Microsorb(100-10)C-18柱(50x 300mm);流速:100mL/分钟;注入体积15mL(DMSO-水, 1:1, v/v);流动相A:100%水、0.1%TFA;流动相B:100%CAN、0.1%TFA;从35%B至70%B梯度洗脱90分钟,在254nm处检测]。将含有所希望的化合物的馏分合并,然后在真空下浓缩。将残余物溶于i-PrOH(100mL)中并且在真空下蒸发(重复两次)。将残余物溶于i-PrOH(5mL)中并且用2N HCl/醚(100mL, 200mmol)处理从而给出一种油状残余物。在真空下将其干燥过夜从而给出化合物104(1.08g, 62.8%),为一种粘性固体。LC-MS[M

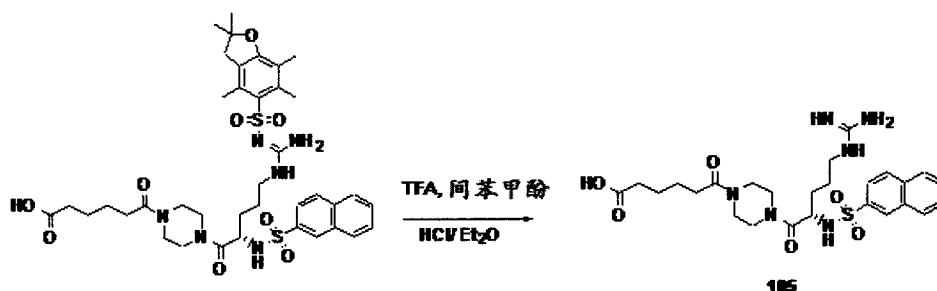
+H]580.6(C₂₉H₄₉N₅O₅S+H, calc: 580.8)。

[0717] 实例5

[0718] (S)-6-(4-(5-胍基-2-(萘-2-亚磺酰氨基)戊酰基)哌嗪-1-基)-6-氧代己酸(化合物105)的合成



[0719]



[0720] 制备13

[0721] 6-{4-[(S)-5-({氨基-[(E)-2,2,4,6,7-五甲基-2,3-二氢-苯并呋喃-5-磺酰基亚氨基]-甲基}-氨基)-2-(萘-2-磺酰基氨基)-戊酰基]-哌嗪-1-基}-6-氧代己酸甲酯(0)的合成

[0722] 向在CHCl₃(50ml)中的化合物D(1.5g, 2.08mmol)的溶液中加入DIEA(1.21mL, 4.16mmol),随后逐滴地加入己二酰二氯(0.83mL, 6.93mmol)。在室温下将反应混合物搅拌过夜(约18小时)。在真空下去除溶剂并且在真空下将残余物干燥从而提供了化合物0(2.1g, 量超过定量)。LC-MS[M+H]827.5(C₄₀H₅₄N₆O₉S₂+H, calc: 827.3)。使用化合物0无需进一步纯化。

[0723] 制备14

[0724] 6-{4-[(S)-5-({氨基-[(E)-2,2,4,6,7-五甲基-2,3-二氢-苯并呋喃-5-磺酰基亚氨基]-甲基}-氨基)-2-(萘-2-磺酰基氨基)-戊酰基]-哌嗪-1-基}-6-氧代己酸(P)的合成

[0725] 向在THF(5ml)、H₂O(5ml)中的化合物0(2.1g, 2.08mmol)的溶液中加入2M LiOH水溶液(6mL)。在室温下将反应混合物搅拌2小时。在真空下将溶剂去除,然后将残余物溶于水(约50mL)中,用饱和的NaHSO₄水溶液(约100mL)酸化,并且用EtOAc(2x 100mL)萃取。将有机层在Na₂SO₄上干燥并且去除溶剂给出化合物P(1.72g, 2.08mmol)。LC-MS[M+H]813.5(C₃₉H₅₂N₆O₉S₂+H, calc: 813.3)。使用化合物P无需进一步纯化。

[0726] (S)-6-(4-(5-胍基-2-(萘-2-亚磺酰氨基)戊酰基)哌嗪-1-基)-6-氧代己酸(化合物105)的合成

[0727] 在室温下将5%间苯甲酚/TFA(25ml)的溶液加入化合物P(1.72g, 2.08mmol)中。搅拌30分钟后,通过加入Et₂O(约200mL)来沉淀反应混合物。将沉淀过滤并且用Et₂O洗涤并且在真空下干燥从而提供了粗产物。通过制备型反相HPLC纯化该粗产物[柱: VARIAN, LOAD &

LOCK, L&L 4002-2, 包: Microsorb 100-10 C18, 注入体积: 约25mL, 注射流速: 20mL/min, 95%A, (水/0.1%TFA), 流速: 100mL/min, 馏分: 30Sec(50mL), 方法: 5%B(MeCN/0.1%TFA)/5min/25%B/20min/25%B/15min/50%B/25min/100mL/min/254nm]。在真空下从纯馏分中去除溶剂。通过与i-PrOH(25ml)一起共蒸发来去除痕量的水(重复两次)。将残余物溶于最小量的i-PrOH中, 然后加入在Et₂O(约50mL)中的2M HCl并且用Et₂O(约250mL)稀释。将形成的沉淀滤出并且用Et₂O洗涤并且在真空下干燥从而提供了该产物, 为化合物105的盐酸盐(0.74g, 59%产率, 98.9%纯度)。LC-MS[M+H]561.4(C₂₆H₃₆N₆O₆S+H, calc: 561.2)。

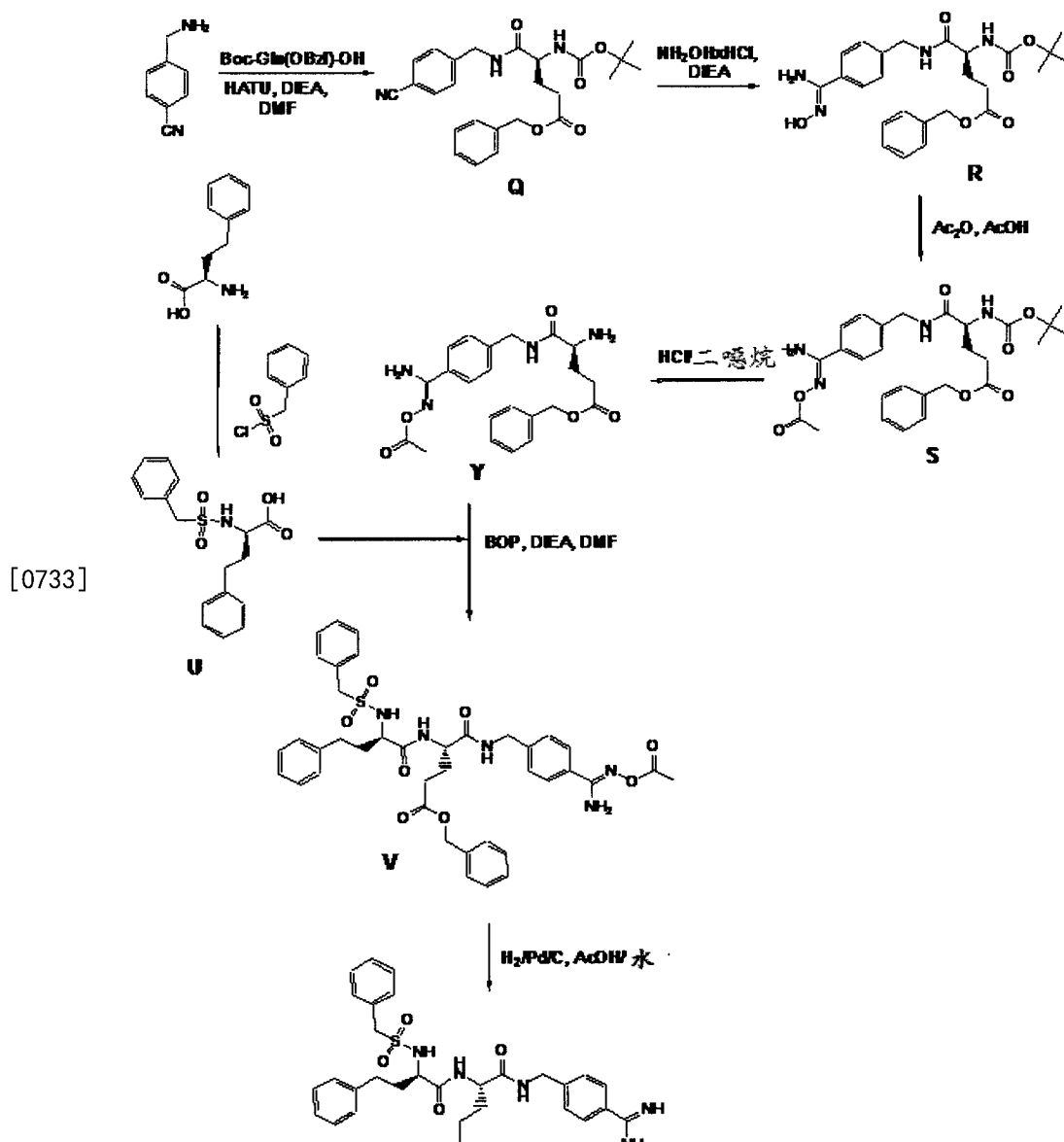
[0728] 实例6

[0729] 3-(4-甲脒基苄基)-2-氧代丙酸(化合物107)的合成

[0730] 可以使用本领域普通技术人员已知的方法来生成化合物107, 即3-(4-甲脒基苄基)-2-氧代丙酸, 例如由Richter P等人, Pharmazie, 1977, 32, 216-220所描述的方法, 并且将其通过引用结合在此。通过HPLC对该化合物的低UV吸光度的一个估计, 估计在此所使用的化合物107的纯度为76%。质谱数据: LC-MS[M+H]207.0(C₁₀H₁₀N₂O₃+H, calc: 207.1)。

[0731] 实例7

[0732] (S)-5-(4-甲脒基苄基氨基)-5-氧-4-((R)-4-苄基-2-(苯甲基亚磺酰氨基)丁酰氨基)戊酸(化合物108)的合成



[0734] 制备15

[0735] (S)-4-叔丁氧基羧基氨基-4-(4-氰基-苄基氨基甲酰基)-丁酸苄酯(Q)的合成。

[0736] 在室温下将在DMF(50ml)中的Boc-Glu(OBzl)-OH(7.08g, 21.0mmol)、BOP(9.72g, 22.0mmol)以及DIEA(12.18ml, 70.0mmol)的溶液保持20分钟,随后加入4-(氨基苄基)苯基氰盐酸盐(3.38g, 20.0mmol)。在室温下将反应混合物搅拌另外的1小时,并且用EtOAc(500ml)稀释。用水(100mL)、5%的 NaHCO_3 (100mL)水溶液和水(2x 100mL)萃取得到的溶液。将有机层在 MgSO_4 上干燥,蒸发,并且在真空下干燥从而提供了化合物Q(9.65g, 产率超过定量),为淡黄色的油。LC-MS[M+H]452.0($\text{C}_{25}\text{H}_{29}\text{N}_3\text{O}_5+\text{H}$, calc: 452.4)。使用化合物Q无需进一步纯化。

[0737] 制备16

[0738] (S)-4-叔丁氧基羧基氨基-4-[4-(N-羟基甲脒基)-苄基氨基甲酰基]-丁酸苄酯(R)的合成。

[0739] 使在乙醇(绝对值150ml)中的化合物Q(9.65g, 20.0mmol)、盐酸羟胺(2.10g, 30.0mmol)和DIEA(5.22ml, 30.0mmol)的溶液回流6小时。允许将该反应混合物冷却至室温并且搅拌另外的16小时。然后在真空下将溶剂蒸发。在真空下将得到的残余物干燥从而提

供了化合物R(14.8g,产率超过定量),为淡黄色油。LC-MS[M+H]485.5(C₂₅H₃₂N₄O₆+H,calc:485.8)。使用化合物R无需进一步纯化。

[0740] 制备17

[0741] (S)-4-叔丁氧基羰基氨基-4-[4-(N-乙酰基羟基甲脒基)-苄基氨基甲酰基]-丁酸苄酯(S)的合成。

[0742] 在室温下将在乙酸(100mL)中的化合物R(14.8g,20.0mmol)和乙酸酐(5.7mL,60.0mmol)的溶液搅拌45分钟,并且然后在真空下将溶剂蒸发。将得到的残余物溶于EtOAc(300mL)中并且用水(2x 75mL)和盐水(75mL)萃取。然后将有机层在MgSO₄上干燥,蒸发,并且在真空下干燥从而提供了化合物S(9.58g,18.2mmol),为淡黄色固体。LC-MS[M+H]527.6(C₂₇H₃₄N₄O₇+H,calc:527.9)。使用化合物S无需进一步纯化。

[0743] 制备18

[0744] (S)-4-[4-(N-乙酰基羟基甲脒基)-苄基氨基甲酰基]-丁酸苄酯(T)的合成。

[0745] 将化合物S(9.58g,18.2mmol)溶于1,4-二噁烷(50mL)中并且在环境温度下用4N HCl/二噁烷(50mL,200mmol)处理1小时。然后,在真空下将溶剂蒸发。用醚(200mL)研磨得到的残余物。将得到的沉淀过滤,用醚(100mL)和己烷(50mL)洗涤并且在真空下干燥从而提供了化合物T(9.64g,产率超过定量),为灰白色固体。LC-MS[M+H]426.9(C₂₂H₂₆N₄O₅+H,calc:427.3)。使用化合物T无需进一步纯化。

[0746] 制备19

[0747] (R)-4-苄基-2-苯甲基磺酰氨基-丁酸(U)的合成。

[0748] 将在1,4-二噁烷(80mL)和水(50mL)的混合物中的D-高-苯丙氨酸(10.0g,55.9mmol)和NaOH(3.35g,83.8mmol)的溶液冷却至约5℃,随后交替地加入α-甲苯磺酰氯(16.0g,83.8mmol,5份为3.2g)和1.12MNaOH(50mL,55.9mmol;5份为10mL),保持pH>10。用2%H₂SO₄水溶液将反应混合物酸化至pH约为pH2。用EtOAc(2x 200mL)萃取所获得的溶液。将所获得的有机层用水(3x 75mL)洗涤,在MgSO₄上干燥,并且然后在真空下将溶剂蒸发。在真空下将得到的残余物干燥从而提供了化合物U(12.6g,37.5mmol),为白色固体。LC-MS[M+H]334.2(C₁₇H₁₉N₄O₄S+H,calc:333.4)。使用化合物U无需进一步纯化。

[0749] 制备20

[0750] (S)-4-[4-(N-乙酰基羟基甲脒基)-苄基氨基甲酰基]-4-((R)-4-苄基-2-苯甲基磺酰氨基-丁酰基氨基)-丁酸苄酯(V)的合成。

[0751] 在室温下将在DMF(250mL)中的化合物U(5.9g,17.8mmol)、化合物T二氢氯化物(18.0mmol)、BOP(8.65g,19.6mmol)以及DIEA(10.96mL,19.6mmol)的溶液搅拌2小时。用EtOAc(750mL)稀释反应混合物并且用水(200mL)萃取。将形成的沉淀过滤,用EtOAc(200mL)和水(200mL)洗涤并且在室温下干燥过夜(约18小时)从而提供了化合物MM(8.2g,11.0mmol),为灰白色固体。LC-MS[M+H]743.6(C₃₉H₄₃N₅O₈S+H,calc:743.9)。使用化合物V无需进一步纯化。

[0752] (S)-5-(4-甲脒基苄基氨基)-5-氧-4-((R)-4-苄基-2-(苯甲基亚磺酰氨基)丁酰基氨基)戊酸(化合物108)的合成

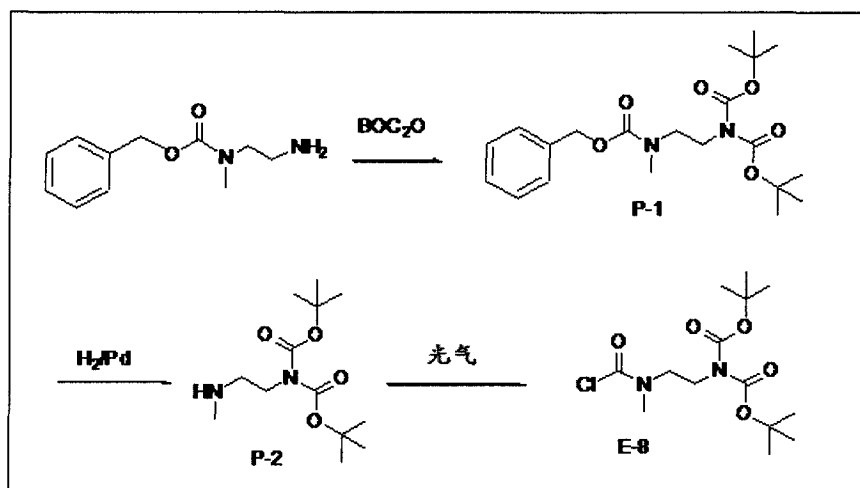
[0753] 将化合物V(8.0g,10.77mmol)溶于乙酸(700mL)中,随后加入Pd/C(5%wt,3.0g)(为一种在水(50mL)中的混悬液)。在环境温度下将反应混合物进行氢化(Parr装置,50psi

H₂)3小时。将催化剂在烧结玻璃滤器上的一片Celite上进行过滤并且用甲醇洗涤。在真空下将滤液蒸发从而提供了化合物108,为无色的油。LC-MS[M+H]⁺594.2(C₃₀H₃₅N₅O₆S+H, calc: 594)。将得到的油溶于水(150mL)中并且进行HPLC纯化。[Nanosyn-Pack YMC-ODS-A(100-10)C-18柱(75x 300mm);流速=250mL/分钟;注入体积150mL;流动相A:100%水、0.1%TFA;流动相B:100%乙腈、0.1%TFA;在10%B下等度洗脱4分钟,梯度洗脱至24%B 18分钟,在24%B下等度洗脱20分钟,从24%B至58%B梯度洗脱68分钟;在254nm处检测]。将含有所希望的化合物的馏分合并,然后在真空下浓缩。将残余物溶于i-PrOH(75mL)中并且在真空下蒸发(该步骤重复两次)从而提供了化合物108(4.5g,70%产率,98.0%纯度),为白色固体。LC-MS[M+H]⁺594.2(C₃₀H₃₅N₅O₆S+H, calc: 594)。保留时间*:3.55分钟。*-[Chromolith SpeedRod RP-18e C18柱(4.6x 50mm);流速1.5mL/min;流动相A:0.1%TFA/水;流动相B 0.1%TFA/乙腈;从5%B至100%B梯度洗脱超过9.6分钟,在254nm处检测]。

[0754] 酮改性的阿片样物质药物前体的合成

[0755] 实例8:N,N-二(叔丁基)N'-2-(氯羰基(甲基)氨基)氨基甲酸乙酯的合成

[0756]



[0757] 制备21:[2-(苄氧基羰基-甲基-氨基)-乙基]-二氨基甲酸叔丁酯(P-1)的合成

[0758] 在室温下将2-(氨乙基)-甲基-氨基甲酸苄基酯(2.0g,9.6mmol)溶解在二氯乙烯(DCE)(20mL)中。加入三乙基胺(NEt₃)(1.40mL,11.5mmol),随后加入二叔丁基碳酸氢钠(BOC₂O)(10.5g,48mmol)以及二甲基氨基吡啶(DMAP)(120mg)。在室温下在氮(N₂)下将反应混合物搅拌2小时,然后在60℃下加热16小时。然后将反应混合物浓缩。通过硅胶色谱法使用4/1己烷/EtOAc使该残余物纯化,以按86%产率给出P-1(3.4g,8.3mmol)。MS:(m/z)calc: 408.2,观察到的(M+Na⁺)431.9。

[0759] 制备22N1,N1-二BOC-N2-甲基乙-1,2-二胺(P-2)的合成

[0760] 将P-1(1.3g,3.18mmol)溶于甲醇/EtOAc(对应的为10mL/3mL)中。使该混合物脱气并且用N₂饱和。加入钯碳(Pd/C)(330mg,5%在炭上)。在一个Parr氢化瓶(50psi H₂)中将该混合物震荡4小时。然后将有该混合物通过一个c盐衬垫过滤并且使该滤液浓缩以给出P-2(1.08g,产量超过定量值)。使用化合物P-2无需进一步纯化。

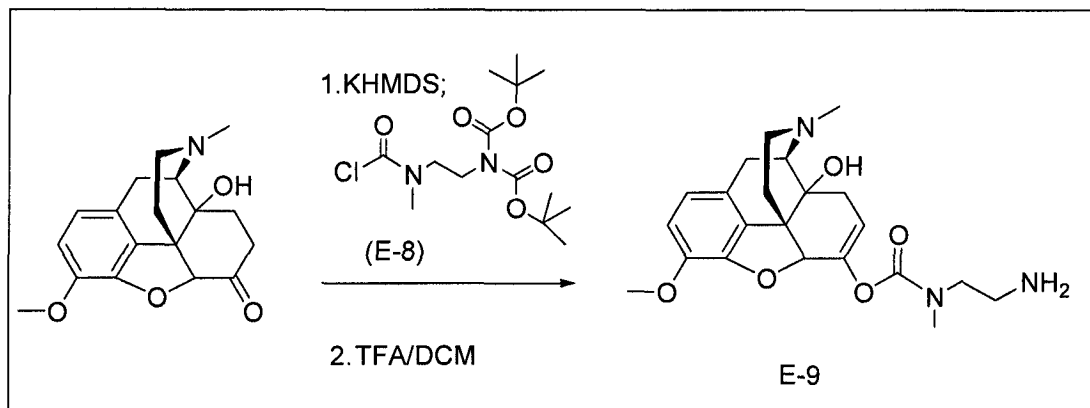
[0761] N,N-二(叔丁基)N'-2-(氯羰基(甲基)氨基)乙基氨基甲酸酯(E-8)的合成

[0762] 将P-2(500mg,1.82mmol)与NEt₃(0.4mL,2.74mmol)一起在二氯甲烷(4mL)中混合。将该混合物加入预冷到0℃的光气溶液(在甲苯中的5.5mL,0.5M)中。在0℃下将反应混合物

搅拌1小时,随后用醚(20mL)稀释并且经过滤纸过滤。使该滤液浓缩并且通过一个短的硅胶(10cm X3cm)、用3/1己烷/EtOAc洗脱。将这些馏分浓缩以给出N,N-二(叔丁基)N'-2-(氯羰基(甲基)氨基)乙基氨基甲酸酯(E-8),以定量产量(615mg,1.82mmol)为无色的固体。MS:(m/z)calc:336.1,观察到的(M+Na⁺)359.8。

[0763] 实例9:羟考酮6-(N-甲基-N-(2-氨基)乙基氨基甲酸酯-2TFA的合成

[0764]

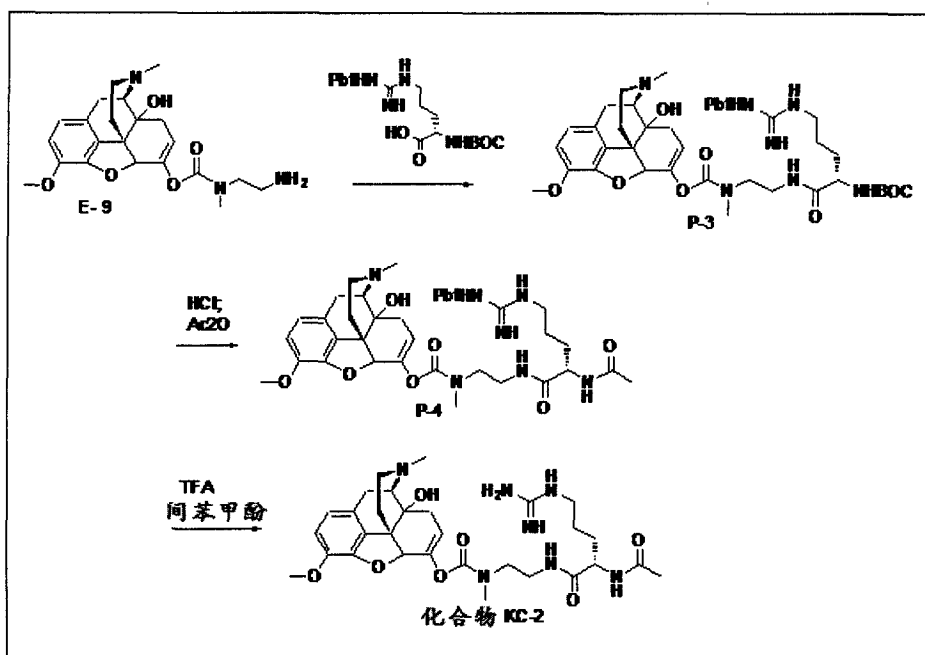


[0765] 羟考酮6-(N-甲基-N-(2-氨基)乙基氨基甲酸酯-2TFA的合成

[0766] 将羟考酮游离碱(6.5g,20.6mmol)溶解在干的脱气的四氢呋喃(120mL)中,并且使用干冰/丙酮浴将该混合物冷却到-10℃。经由套管加入双(三甲基硅烷基)酰胺钾(KHMDs)(103.0mL,51.6mmol,在甲苯中0.5M)。在N₂下低于-5℃下将该反应混合物搅拌30分钟。然后经由套管经过15min加入在THF(30mL)中的如实例8所述来制备的N,N-二(叔丁基)N'-2-(氯羰基(甲基)氨基)乙基氨基甲酸酯(8.0g,23.7mmol)(E-8)。在-5℃下将该反应混合物搅拌30分钟。加入在THF(10mL)中的氨基甲酰氯(4.0g,11.9mmol)的另一个部分。在室温下将该反应搅拌2小时。加入碳酸氢钠(10mL,饱和的水溶液)。在真空中将该混合物浓缩到其初始体积的一半。加入EtOAc(50mL)并且分离层。用水(3X 20mL)、盐水(40mL)进一步洗涤有机层并且然后浓缩。通过硅胶色谱法使用DCM/MeOH(梯度100/1到100/15)使该残余物纯化,以按55%产率(7.0g,13.4mmol)给出白色泡沫。在环境温度下使这一材料溶解在DCM/三氟乙酸(TFA)(20mL/20mL)的1:1混合物中并且搅拌1小时。然后在真空中使该溶液浓缩以给出羟考酮6-(N-甲基-N-(2-氨基)乙基氨基甲酸酯-2TFA,为黏稠油品(7.3g,11.4mmol,99%纯度)。MS:(m/z)calc:415.2,观察到的(M+Na⁺)416.5。使用羟考酮6-(N-甲基-N-(2-氨基)乙基氨基甲酸酯-2TFA(E-9)无需进一步纯化。

[0767] 实例10:羟考酮6-(N-甲基-N-(2-N'-乙酰基精氨酸))乙基氨基甲酸酯(化合物KC-2)的合成

[0768]



[0769] 制备23:羟考酮6-(N-甲基-N-(2-N'-Boc-精氨酸(Pbf)氨))乙基氨基甲酸酯(P-3)的合成

[0770] 将如实例9所述来制备的羟考酮6-(N-甲基-N-(2-氨基)乙基氨基甲酸酯-2TFA (7.3g, 11.4mmol)溶解在二甲基甲酰胺(DMF)(60mL)中。按以下顺序加入Boc-Arg(Pbf)-OH (6.0g, 11.4mmol)、HATU(4.75g, 12.5mmol)以及二异丙基乙胺(DIPEA)(6.0mL, 34.4mmol)。在环境温度下将该反应搅拌2小时。然后在真空中浓缩该混合物并且使该残余物在EtOAc/水(100mL/60mL)之间分段。用水(60mL)、盐水(50mL)洗涤该有机层,在Na₂SO₄上干燥并且浓缩以提供粗制P-3(11.0g)。使用化合物P-3无需进一步纯化。

[0771] 制备24羟考酮6-(N-甲基-N-(2-N'-乙酰基精氨酸(Pbf)氨))乙基氨基甲酸酯(P-4)的合成

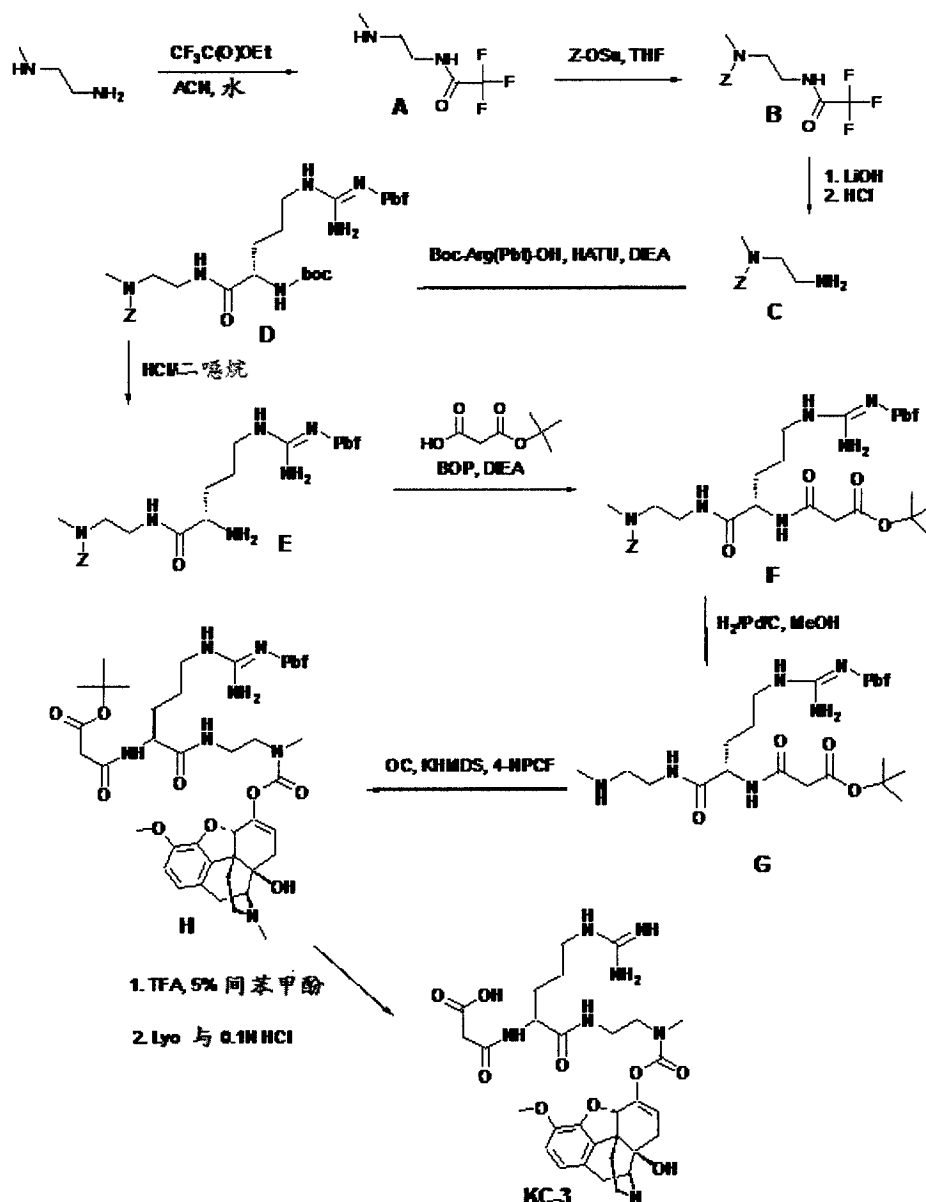
[0772] 将如上说明制备的P-3(11.0g)溶解入二噁烷(10mL)中并且冷却到0℃。加入在二噁烷(4N, 30mL)中的盐酸(HCl)溶液。在环境温度下将该混合物搅拌3小时并且然后在真空中浓缩。将10g该粗制混合物溶解在DIPEA(5.0mL, 28.5mmol)在DMF(60mL)中的混合物中。逐滴加入乙酸酐(1.4mL, 14.3mmol)。在环境温度下将反应混合物搅拌2小时。然后加入NaHCO₃(30mL饱和水溶液)。将有机层分离,并使该DCM层在Na₂SO₄上干燥、过滤并且浓缩以提供P-4(8.5g)。使用P-4无需进一步纯化。

[0773] 羟考酮6-(N-甲基-N-(2-N'-乙酰基精氨酸(Pbf)氨))乙基氨基甲酸酯作为双-TFA盐(化合物KC-2)的合成

[0774] 将P-4(8.5g)溶解在间甲苯酚(3mL)在TFA(30mL)中的混合物中。在室温下将该混合物搅拌3小时。然后在真空下将TFA去除。将残余物溶于MeOH(10mL)中并且逐滴加入搅拌的在醚中(40mL, 2M)的HCl溶液(40mL, 2M)。将白色固体滤出并且用乙醚(4X 30mL)洗涤。通过制备HPLC进一步纯化该白色固体(*RP-18e C18柱(4.6x 50mm);流速1.5mL/min;流动相A:0.1%TFA/水;流动相B 0.1%TFA/乙腈(CH₃CN);梯度洗脱),收获化合物KC-2(3.5g, 4.1mmol, 96.6%纯度)。MS:(m/z)calc:613.7,观察到的(M+Na⁺)614.5。

[0775] 实例11:N-{(S)-4-胍基-1-[2-(甲基-[(5R,9R,13S,14S)-4,5a-环氧-6,7-二脱

氢-14-羟基-3-甲氧基-17-甲基吗啡烷-6-氧]羰基-氨基)-乙基氨基甲酰基]-丁基}-丙酰胺(化合物KC-3)的合成



[0777] 制备25:2,2,2-三氟-N-(2-氨基-乙基)-乙酰胺(A)的合成。

[0778] 在搅拌下将在ACN(350ml)和水(7.8mL,436mmol)的混合物中的N-甲基乙二胺(27.0g,364mmol)和三氟乙酸乙酯(96.6mL,812mmol)的溶液回流过夜。在真空下将溶剂蒸发。用i-PrOH(3x 100ml)将残余物再次蒸发,随后通过加热-冷却从DCM(500mL)结晶。将形成的晶体过滤,用DCM洗涤,并且在真空下干燥从而提供了化合物A(88.3g,85%),为白色固体粉末。

[0779] 制备26:{甲基-[2-(2,2,2-三氟-乙酰氨基)-乙基]-苄基氨基甲酸酯(B)的合成。

[0780] 将在THF(350mL)中的化合物A(88.2g,311mmol)和DIEA(54.1mL,311mmol)的溶液在冰浴中冷却,随后在20分钟期间内加入在THF(150mL)中的N-(苄氧基羰基)琥珀酰亚胺(76.6g,337.3mmol)的溶液。将反应温度升高至环境温度并且继续搅拌另外的30分钟。随后将溶剂蒸发,并且将得到的残余物溶于EtOAc(600mL)中。用5%NaHCO₃(2x 150mL)水溶液和盐水(150mL)来萃取有机层。将有机层蒸发从而提供了化合物B,为淡黄色的油。LC-MS[M+H]

305.1 ($C_{13}H_{15}F_3N_2O_3 + H$, calc: 305.3)。在下一个反应中直接使用化合物B而无需纯化为MeOH溶液。

[0781] 制备27: (2-氨基-乙基)-甲基-氨基甲酸苄酯(C)的合成

[0782] 向MeOH(1.2L)中的化合物B(约311mmol)的溶液中加入在水(120mL)中的LiOH(14.9g, 622mmol)的溶液。在环境温度下将反应混合物搅拌3小时。将溶剂蒸发至75%的初始体积, 随后用水(400mL)稀释。用EtOAc(2x 300mL)萃取该溶液。用盐水(200mL)洗涤有机层, 在MgSO₄上干燥并且在真空中蒸发。将该残余物溶于醚(300mL)中并且用2N HCl/醚(200mL)处理。将形成的沉淀物过滤, 用醚洗涤并且在真空中干燥从而提供了化合物C的盐酸盐(67.8g, 89%), 为白色固体。LC-MS[M+H]209.0 ($C_{11}H_{16}N_2O_2 + H$, calc: 209.3)。在下一个反应中直接使用化合物C而无需纯化为DMF溶液。

[0783] 制备28: {2-[boc-Arg(Pbf)]-氨乙基}-甲基-氨基甲酸苄基酯(D)的合成

[0784] 在冰浴下将在DMF(150mL)中的Boc-Arg(Pbf)-OH(16.0g, 约30.4mmol)、化合物C盐酸盐(8.2g, 33.4mmol)以及DIEA(16.9mL, 97.2mmol)的溶液冷却, 随后在20分钟内逐滴加入HATU(13.8g, 36.4mmol)的溶液。将反应混合物的温度升高到环境温度并且继续再搅拌1小时。将该反应混合物用EtOAc(1L)稀释并且用水(3x 200mL)和盐水(200mL)萃取。然后将有机层在MgSO₄上干燥, 并且蒸发从而提供了化合物D(24.4g, 产量超过定量值), 为淡黄色的油。LC-MS[M+H]717.4 ($C_{35}H_{52}N_6O_8S + H$, calc: 717.9)。在下一个反应中直接使用化合物D而无需纯化为二噁烷溶液。

[0785] 制备29: {2-[H-Arg(Pbf)]-氨乙基}-甲基-苄基氨基甲酸酯(E)的合成

[0786] 将化合物D(24.4g, 约30.4mmol)溶于二噁烷(150mL)中并且在环境温度下用4N HCl/二噁烷(150mL, 600mmol)处理1小时。然后将溶剂蒸发。将残余物悬浮于i-PrOH(100mL)中并且将混合物蒸发(步骤重复两次)。将得到的残余物在真空下干燥从而提供了化合物E(21.1g, 产量超过定量值), 为淡黄色固体。LC-MS[M+H]617.5 ($C_{30}H_{44}N_6O_6S + H$, calc: 617.8)。在下一个反应中直接使用化合物E而无需作为DMF溶液纯化。

[0787] 制备30: {2-[2-叔丁基-Arg(Pbf)]-氨乙基}-甲基-苄基氨基甲酸酯(F)的合成。

[0788] 在环境温度下将在DMF(100mL)中的化合物E(21.1g, 约30.4mmol)、单叔丁基丙二酸酯(5.9mL, 36.7mmol)、BOP(16.2g, 36.7mmol)以及DIEA(14.9mL, 83.5mmol)的溶液保持1小时。用EtOAc(1L)稀释反应混合物并且用水(500mL)、5% NaHCO₃水溶液(500mL)、水(3x 500mL)和盐水(150mL)萃取。将有机层在MgSO₄上干燥, 过滤、并且然后蒸发从而提供了化合物F(24.5g, 97%), 为淡黄色的无定形固体。LC-MS[M+H]759.6 ($C_{37}H_{54}N_6O_9S + H$, calc: 759.9)。使用化合物F无需进一步纯化。

[0789] 制备31: N-{2-[2-叔丁基丙二酰-Arg(Pbf)]-N'-甲基-乙烷-1,2-二胺(S)的合成

[0790] 将化合物F(12.3g, 16.7mmol)溶于甲醇(100mL)中, 随后加入Pd/C(5%wt, 2.0g)(为一种在水(2mL)中的悬浮液)。在环境温度下将反应混合物进行氢化(Parr装置, 70psi H₂)1小时。将催化剂过滤并且用甲醇洗涤。在真空下将滤液蒸发从而提供了化合物G(10.0g, 99%), 为无色的无定形固体。LC-MS[M+H]625.5 ($C_{29}H_{48}N_6O_7S + H$, calc: 625.8)。使用化合物G无需进一步纯化。

[0791] 制备32: 羟考酮游离碱

[0792] 将盐酸羟考酮(10.0g, 28.5mmol)溶于氯仿(150mL)中并且用5% NaHCO₃水溶液

(50mL)洗涤。使有机层在MgSO₄上干燥并且蒸发。在真空下将得到的残余物干燥过夜从而提供了羟考酮游离碱(8.3g, 93%), 为白色固体。

[0793] 制备33:N-{(S)-4-(2,2,4,6,7-五甲基二氢苯并呋喃-5-磺酰基-胍基-1-[2-(甲基-[(5R,9R,13S,14S)-4,5a-环氧-6,7-二脱氢-14-羟基-3-甲氧基-17-甲基吗啡烷-6-氧]羰基-氨基)-乙基氨基甲酰基]-丁基)-丙酰胺酸叔丁基酯(H)的合成。

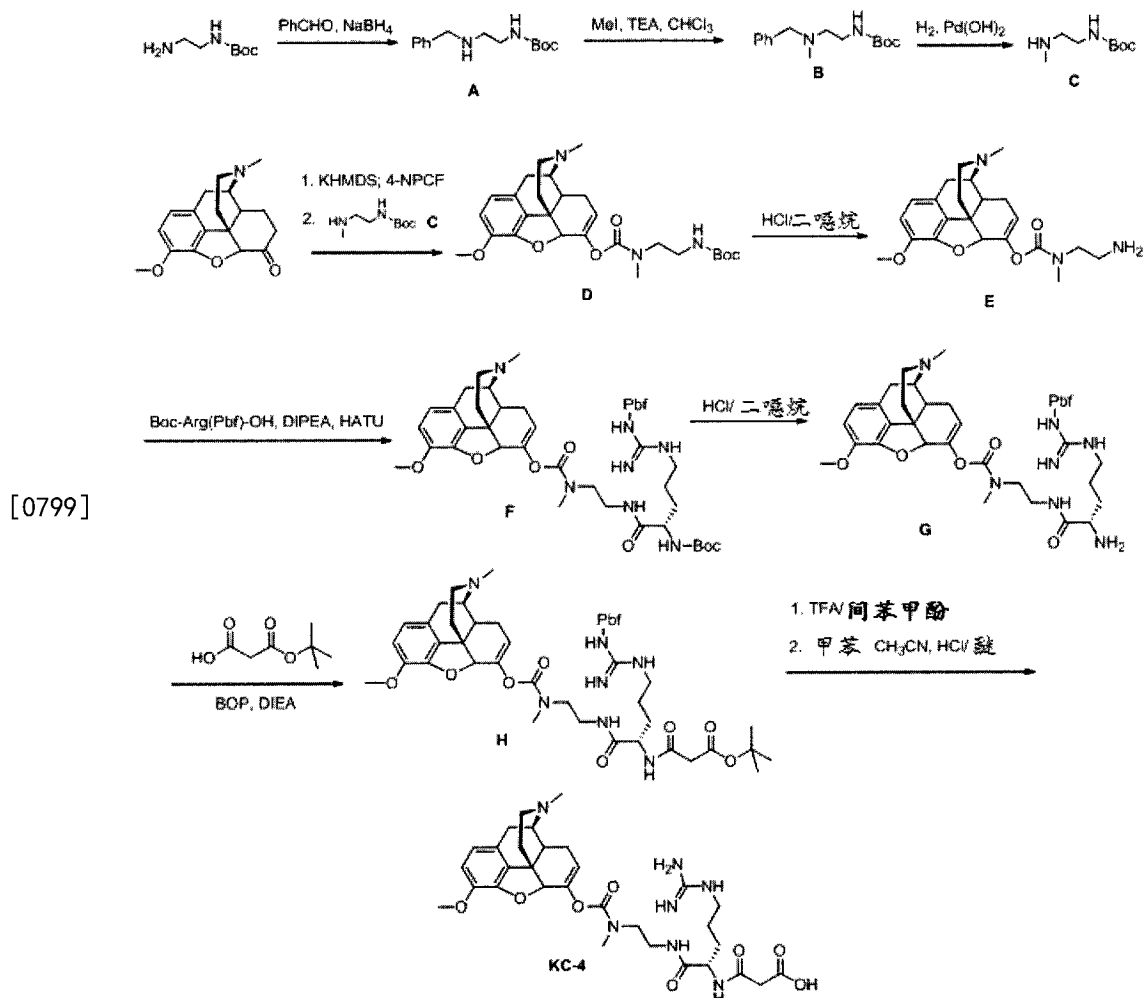
[0794] 将在THF(400mL)中羟考酮游离碱(6.6g, 21.0mmol)的溶液冷却到-20℃, 随后加入在甲苯(46.3mL, 23.1mmol)中的KHMDs的0.5M溶液。在-20℃下在经过20分钟过程向在THF(100mL)中的4-硝基-苯基氯甲酸酯(4.3g, 21.0mmol)的溶液中加入所获得的溶液。使该反应在-20℃下再保持1小时, 随后在-20℃下加入THF(200mL)中化合物G(10.0g, 16.1mmol)的溶液。允许该反应混合物加温到环境温度并且搅拌过夜。在真空下将溶剂蒸发。将产生的残余物溶于EtOAc(20mL)中并且用醚(1L)沉淀。将形成的沉淀过滤, 用醚洗涤并且在真空下干燥从而提供了化合物H(13.6g, 87%), 为灰白色固体。LC-MS[M+H]⁺966.9(C₄₈H₆₇N₇O₁₂S+H, calc: 966.2)。

[0795] N-{(S)-4-胍基-1-[2-(甲基-[(5R,9R,13S,14S)-4,5a-环氧-6,7-二脱氢-14-羟基-3-甲氧基-17-甲基吗啡烷-6-氧]羰基-氨基)-乙基氨基甲酰基]-丁基)-丙二酰胺酸(化合物KC-3)的合成

[0796] 将化合物H(13.6g, 14.1mmol)溶于5%间苯甲酚/TFA(100mL)的混合物中。在环境温度下将反应混合物保持1小时, 随后用乙醚(1L)稀释。将形成的沉淀过滤, 用醚和己烷洗涤并且在真空下干燥从而提供了化合物KC-3的TFA盐(11.4g, 81%), 为灰白色固体。LC-MS[M+H]⁺658.6(C₃₁H₄₃N₇O₉+H, calc: 658.7)。

[0797] 将粗制化合物KC-3(11.4g, 11.4mmol)的TFA盐溶解在水中(50mL)。使所获得的溶液经受HPLC纯化。[Nanosyn-Pack YMC-ODS-A(100-10)C-18柱(75x 300mm); 流速=250mL/分钟; 注入体积50mL; 流动相A: 100%水、0.1%TFA; 流动相B: 100%ACN、0.1%TFA; 在10%B下等度洗脱4分钟, 从10%B至30%B梯度洗脱20分钟, 在10%B下等度洗脱30分钟, 从10%B至30%B梯度洗脱41分钟; 在254nm处检测]。将含有化合物KC-3的馏分合并, 然后在真空下浓缩。使用0.1N HCl经由冷冻干燥用HCl抗衡离子置换后者的TFA抗衡离子, 从而提供了化合物KC-3的HCl盐(4.2g, 41%产率), 为白色固体。LC-MS[M+H]⁺658.6(C₃₁H₄₃N₇O₉+H, calc: 658.7)。

[0798] 实例12:N-((S)-1-{2-[(二氢可待因-6-烯氧基羰基)-甲氨基]-乙基氨基甲酰基-4-胍基}-丁基)-丙酰胺酸(化合物KC-4)的合成



[0800] 制备34:叔丁基2-(苄基氨基)乙基氨基甲酸酯(A)的合成

[0801] 向在甲醇(60mL)中的叔丁基2-氨基乙基氨基甲酸酯(6.4g, 40.0mmol)的溶液中加入苯甲醛(4.7g, 44.0mmol)以及3Å分子筛。在环境温度下搅拌过夜后,将混合物冷却到约-10℃(冰/盐浴)并且通过滴加 NaBH_4 (9.1g, 240.0mmol)在30分钟内进行处理。完全加入后,去除该浴,并且在环境温度下将该反应混合物搅拌16小时。将溶剂蒸发并且将该残余物置于EtOAc(150mL)中并且倒入水中(100mL)。用0.5N HCl(3x 100mL)萃取该有机层。将合并的水溶液冷却到0℃,用饱和的 NaHCO_3 碱化并用 CHCl_3 (3x 100mL)来萃取。用盐水(200mL)洗涤该合并的有机层。在经过 MgSO_4 干燥并且过滤后,在真空下将溶剂蒸发从而提供了化合物A(9.2g, 36.8mmol, 92%),为无色的油。LC-MS[M+H]⁺251.2($\text{C}_{14}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_2$, calc: 251.3)。TLC R_f(DCM/MeOH 9:1):0.30。使用化合物A无需进一步纯化。

[0802] 制备35:叔丁基2-N-(2-苄基-N-甲基氨基)乙基氨基甲酸酯(B)的合成

[0803] 向在氯仿(50mL)中的化合物A(6.2g, 25.0mmol)与TEA(3.0g, 29.7mmol, 4.13mL)的冷却的(约5℃)溶液中加入碘代甲烷(4.2g, 29.7mmol, 1.85mL)。密封该压力管,并且在环境温度下将该混合物搅拌20小时。然后用醚(300mL)使该混合物沉淀,将白色固体滤出并且用醚(50mL)洗涤。使该滤液浓缩,并且通过硅胶色谱法(在DCM中2-10%的MeOH梯度)使该残余物黄色油(5.2g)纯化,以使给出化合物B(3.3g, 12.5mmol, 50%),为无色油。TLC R_f(DCM/MeOH 9:1):0.55。LC-MS[M+H]⁺264.3($\text{C}_{15}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_2+\text{H}$, calc: 264.4)。

[0804] 制备36:叔丁基2-(甲基氨基)乙基氨基甲酸酯(C)的合成

[0805] 向一个烧瓶中加入在碳上(3.1g)的20%Pd(OH)₂,在MeOH(200mL)中的化合物B(3.3g,12.5mmol)、以及水(10mL),同时暴露于H₂(40psi)。2.5小时后,使该混合物经由c盐过滤然后在真空中浓缩。然后加入水(50mL),并且将该混合物变成pH 12(通过加入1N NaOH)并且用DCM(3x 50mL)萃取该混合物。然后将该合并的有机层在MgSO₄上干燥,过滤,蒸发,并且在真空下浓缩从而给出了化合物C(2.0g,11.7mmol,94%),为无色油。LC-MS[M+H]⁺ 686.5(C₃₅H₅₁N₅O₇S+H,calc:685.9)。使用化合物C无需进一步纯化。

[0806] 制备37:[2-(N-二氢可待因-6-烯氧基羰基-N-甲氨基)-乙基]-氨基甲酸叔丁酯(D)的合成

[0807] 在20分钟内向在无水的THF(150mL)中氢可酮(2.9g,9.8mmol,游离碱)的冷却(-5℃)溶液中逐滴加入在甲苯中0.5M的KHMDs(11.6mmol,23.3mL)的溶液。在这个温度下将该黄色溶液搅拌30分钟。将该溶液在15分钟内经由一个套管加入在无水的THF(40mL)中的4-硝基苯基氯甲酸酯(1.9g,9.5mmol)的冷却(-30℃)溶液中。去除该浴,并且在环境温度下搅拌该混合物15分钟,直到通过滴加在无水的THF(15mL)中化合物C(2.3g,11.6mmol)溶液在10分钟内进行处理。在环境温度下搅拌18小时后,用饱和的NaHCO₃溶液(7mL)使反应混合物骤冷。将产生的沉淀过滤,用EtOAc(30mL)洗涤,并且在真空下浓缩该滤液。将该残余物置于EtOAc(300mL)中并且用水(100mL)与2%H₂SO₄水溶液(30mL)的混合物洗涤。用2N NaOH将该水层碱化到pH 12并且用EtOAc(2x 200mL)萃取。将合并的有机层用水(2x 400mL)和盐水(300mL)洗涤,在MgSO₄上干燥,过滤并且在真空中浓缩,以给出淡黄色的泡沫状固体(5.9g),该固体通过HPLC纯化。[Nanosyn-Pack Microsorb(100-10)C-18柱(50x 300mm);流速:100mL/min,注射体积:65mL;流动相A:100%水,0.1%TFA;流动相B:100%乙腈、0.1%TFA;在10%B下等度洗脱5分钟,梯度洗脱至18%B 8分钟,在18%B下等度洗脱20分钟,从18%B至40%B梯度洗脱44分钟;在UV254nm处检测。将含有所希望的化合物的馏分合并并且在真空下浓缩。通过用甲苯(30mL)处理残余物随后在真空中蒸发去除痕量的水(步骤重复两次)。该分离的馏分是化合物D与boc脱保护的化合物E(4.37g,7.85mmol,83%)1:1的混合物。LC-MS[M+H]⁺ 500.2(C₂₇H₃₇N₃O₆+H,calc:500.6)。保留时间[Chromolith SpeedRod RP-18e C18柱(4.6x50mm);流速:1.5mL/分钟;流动相A:0.1%TFA/水;流动相B:0.1%TFA/ACN;在从5%B至100%B梯度洗脱9.6分钟;在254nm处检测]:3.52分钟(化合物D),1.82(化合物E)。

[0808] 制备38:双氢可待因-6-烯基-2-氨基乙基氨基甲酸酯(E)的合成

[0809] 用在二噁烷(105mmol,26mL)中的4M HCl处理在DCM(40mL)中的化合物D(4.4g,8.8mmol),导致一些沉淀生成。通过加入乙腈(20mL)使该混合物均匀化,并且在环境温度下搅拌45分钟。加入醚(400mL)并且将形成的白色沉淀过滤,用醚(50mL)和己烷(50mL)洗涤并且在真空干燥从而提供了化合物E,为灰白色固体(2.4g,4.7mmol,58%)。LC-MS[M+H]⁺ 400.3(C₂₂H₂₉N₃O₄+H,calc:400.5)。使用化合物E无需进一步纯化。

[0810] 制备39:{2-[boc-Arg(Pbf)]-氨基}-乙基-氨基甲酸氢可酮酯(F)的合成

[0811] 将化合物E(2.0g,4.0mmol)、Boc-Arg(Pbf)-OH(2.0g,3.8mmol)、和HATU(1.7g,4.3mmol)溶解在DMF(40mL)中,置于约5℃,并且滴加DIPEA(3.2mL,18.1mmol)在10分钟内进行处理。在约5℃下将反应混合物搅拌另外的10分钟,并且然后加热到环境温度,随后搅拌30分钟。然后用EtOAc(200mL)稀释该反应,并且倒入水(250mL)中。使这些层分离,用EtOAc(2x 150mL)萃取该水溶液,并且用2%H₂SO₄(30mL)水溶液、水(2x 250mL)和盐水(250mL)来

洗涤合并的有机层。将有机层在MgSO₄上干燥,过滤、并且在真空中浓缩从而提供了化合物F(3.0g,3.2mmol,83%),为淡黄色的泡沫状固体。LC-MS[M+H]⁺908.7(C₄₆H₆₅N₇O₁₀S+H,calc:909.1)。使用化合物F无需进一步纯化。

[0812] 制备40:{2-[H-Arg(Pbf)]-氨基}-乙基-氨基甲酸氢可酮酯(G)的合成。

[0813] 用在二噁烷(39mmol,9.8mL)中的4M HCl处理在DCM(20mL)中的化合物F(3.0g,3.3mmol)的溶液,并且在环境温度下搅拌30分钟。加入醚(500mL)并且将形成的白色沉淀过滤,用醚(50mL)和己烷(50mL)洗涤并且在真空干燥从而提供了化合物G,为灰白色固体(2.7g,3.0mmol,93%)。LC-MS[M+H]⁺808.7(C₄₁H₅₇N₇O₈S+H,calc:809.0)。使用化合物G无需进一步纯化。

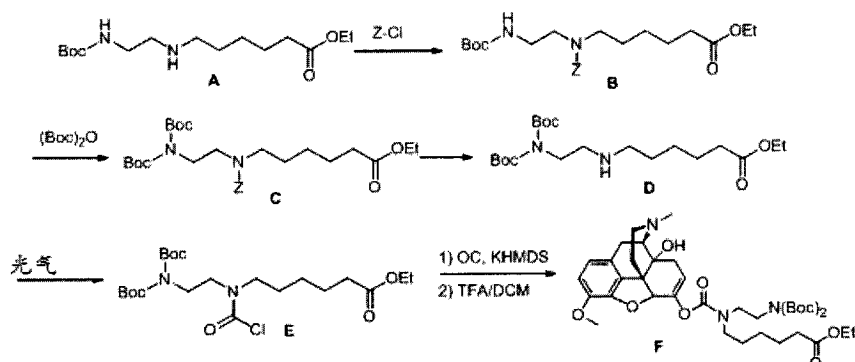
[0814] 制备41:N-((S)-1-{2-[(二氢可待因-6-烯氧基羰基)-甲氨基]-乙基氨基甲酰基-4-胍基(Pbf))-丁基}-丙酰胺叔丁酯(H)的合成

[0815] 向化合物G(2.7g,3.0mmol)冷却的溶液(约5℃)加入在DMF(25mL)中的单叔丁基丙二酸酯(474mg,3.0mmol,438μL),随后在5分钟内加入BOP(1.4g,3.2mmol),并且最后在10分钟内逐滴加入DIEA(1.6g,12.1 mmol,2.1mL)。另外的15分钟后,去除该冰浴,并且在环境温度下搅拌该混合物。45分钟后,用EtOAc(300mL)洗涤反应混合物并且倒入水(200mL)中。将这些层分离,并且用EtOAc(2x 250mL)萃取该水溶液层。用水(500mL)、5%的H₂SO₄(100mL)水溶液和水(3x 500mL)以及盐水(2x 500mL)洗涤合并的有机层。在经过MgSO₄干燥后,在真空中将溶剂蒸发并且在高真空下使残余物干燥从而给出H(1.7g,1.8mmol,58%),为淡黄色固体。LC-MS[M+H]⁺950.8(C₄₈H₆₇N₇O₁₁S+H,calc:951.2)。使用化合物H无需进一步纯化。

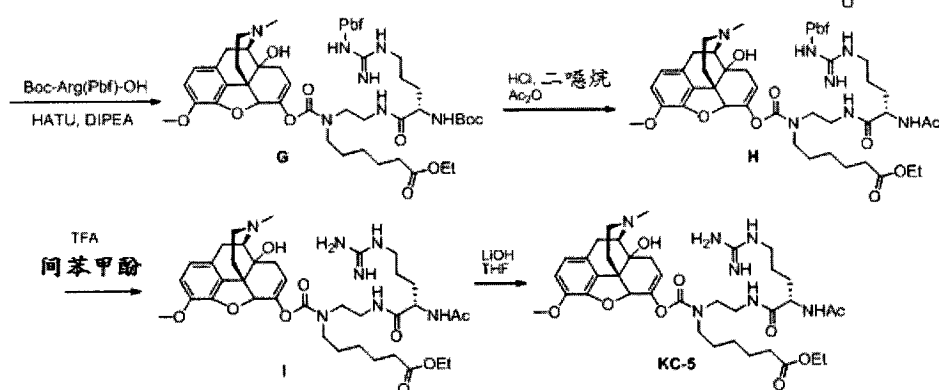
[0816] N-((S)-1-{2-[(二氢可待因-6-烯氧基羰基)-甲氨基]-乙基氨基甲酰基-4-胍基}-丁基)-丙酰胺(化合物KC-4)的合成

[0817] 在环境温度下将5%间苯甲酚/TFA(45mL)中化合物E(1.7g,1.8mmol)的溶液进行搅拌。1小时后,用醚(300mL)稀释混合物。将产生的细悬浮物过滤,用醚(30mL)和己烷(30mL)洗涤固体,并且在真空下干燥15分钟。将粗制材料溶于水中(35mL)并且通过HPLC纯化[Nanosyn-Pack Microsorb(100-10)C-18柱(50x 300mm);流速:100mL/min,注入体积:35mL;流动相A:100%水,0.1%TFA;流动相B:100%乙腈、0.1%TFA;从0至10%B梯度洗脱10分钟,在10%B下等度洗脱20分钟,从10%B至42%B梯度洗脱60分钟;在UV254nm处检测。将含有所希望的化合物的馏分合并并且在真空下浓缩。用甲苯(50mL)处理残余物以去除痕量水并且在真空下共蒸发(步骤重复两次)。将该残余物溶于乙腈(5mL)中并且用2.0M HCl/醚(20mL)处理,随后用醚(100mL)稀释。将产生的固体过滤,用醚(20mL)和己烷(20mL)洗涤并且在真空下干燥过夜从而提供了化合物KC-4(1.1g,产率86%),为白色固体盐酸盐。LC-MS[M+H]⁺642.5(C₃₁H₄₃N₇O₈+H,calc:642.7)。纯度>95%(UV/254nm)。保留时间[Chromolith SpeedRod RP-18e C18柱(4.6x50mm);流速:1.5mL/分钟;流动相A:0.1%TFA/水;流动相B:0.1%TFA/ACN;在从5%B至100%B梯度洗脱9.6分钟;在254nm处检测]:2.24分钟。

[0818] 实例13:6-{[2-(2-乙基氨基-5-胍基-戊酰基氨基)-乙基]-[(5R,9R,13S,14S)-4,5a-环氧-6,7-二脱氢-14-羟基-3-甲氧基-17-甲基吗啡烷-6-氧]-1-烯氧羰基-氨基}-己酸(化合物KC-5)的合成



[0819]



[0820] 制备42:6-[苄氧基羰基-(2-叔-丁氧基羰基-乙基)-氨基]-己酸乙酯(B)的合成

[0821] 在环境温度下将化合物A(26.8g, 88.6mmol)溶于DCM(200mL)中。加入NEt₃(12.5mL, 88.6mmol), 随后加入Cbz-Cl(Z-Cl)(12.5mL, 88.6mmol)。在环境温度下在N₂下将该反应混合物搅拌2小时。用NaHCO₃(30mL饱和水溶液)处理该反应混合物。将这些层分离, 并使该有机层在Na₂SO₄上干燥、过滤并且浓缩。通过硅胶色谱法使用4/1 己烷/EtOAc使该残余物纯化, 以给出化合物B, 为无色的油(22.5g, 66.5mmol, 75%)。

[0822] 制备43:中间产物(C)的合成

[0823] 在环境温度下将化合物B(22.0g, 50.4mmol)溶于DCE(100mL)。加入NEt₃(8.5mL, 61mmol), 随后加入(Boc)₂O(33.0g, 151.2mmol)和DMAP(615mg, 5.0mmol)。在环境温度下在N₂下将反应混合物搅拌2小时, 然后在60℃下加热16小时。使该反应混合物浓缩, 并且通过硅胶色谱法使用4/1 己烷/EtOAc使该残余物纯化, 以给出化合物C, 为无色的油(23.2g, 41.9mmol, 86%)。MS:(m/z)calc:408.2, 观察到的(M+Na⁺)560.1。

[0824] 制备44:中间产物(D)的合成

[0825] 将化合物C(22.5g, 41.9mmol)溶于EtOAc(50mL)中。使该混合物脱气并且用N₂饱和。加入Pd/C(500mg, 5%在炭上)。在一个Parr氢化瓶中在2个大气压H₂中将该混合物震荡2小时。然后将有该混合物通过一个c盐衬垫过滤并且使该滤液浓缩以给出化合物D, 为无色的油(21.0g, 52.2mmol, 粗制品)。使用这一材料无需进一步纯化。

[0826] 制备45:中间产物(E)的合成

[0827] 将化合物D(21.0g, 52.2mmol, 粗制品)和NEt₃(0.4mL, 78.3mmol)与DCM(150mL)混合在一起。将该混合物加入在甲苯中的预冷的光气溶液中(41.2mL, 在甲苯中20%wt, 约83.3mmol)。在0℃下将该反应混合物搅拌2小时。然后将它浓缩到其初始体积的三分之一, 并且用醚(50mL)稀释。然后将混合物通过滤纸过滤。将滤液浓缩以给出化合物E, 为白色固体(20.0g, 43.1mmol, 82%)MS:(m/z)calc:464.2, 观察到的(M+Na⁺)487.7。使用化合物E无

需进一步纯化。

[0828] 制备46:中间产物(F)的合成

[0829] 将羟考酮游离碱(1.0g, 3.2mmol)溶解在干的THF(脱气的)(15mL)中,并且使用干冰/丙酮浴将该混合物冷却到-10℃。经由注射器加入KHMDs(7.6mL, 3.8mmol, 在甲苯中0.5M)。在N₂下低于-5℃的温度下将该反应混合物搅拌30分钟。然后经由注射器加入在THF(10mL)中的化合物E(1.5g, 3.2mmol)。在-5℃下将该反应混合物搅拌30分钟。在环境温度下将该反应继续搅拌2小时。加入NaHCO₃(10mL, 饱和的水溶液)。在真空中将该混合物浓缩到其初始体积的一半。加入EtOAc(20mL)并且分离层。进一步用水(20mL)和盐水(20mL)洗涤有机相,随后浓缩,通过硅胶色谱法(DCM/MeOH(梯度100/1到100/15))使产生的残余物纯化,从而提供无色油(约1.7g, 3.1mmol, 97%)。在环境温度下使这一材料溶解在DCM/TFA(5mL/5mL)的混合物中并且搅拌1小时。在真空下将其浓缩从而给出化合物F,为其TFA盐(1.8g, 2.7mmol, 88%)。MS:(m/z)calc:543.7,观察到的(M+Na⁺)545.2。使用化合物F无需进一步纯化。

[0830] 制备47:中间产物(G)的合成

[0831] 通过搅拌将化合物F(1.8g, 2.6mmol)溶于DMF(20mL)。边搅拌边加入Boc-Arg(Pbf)-OH(1.4g, 2.7mmol)、HATU(1.1g, 2.9mmol)以及DIPEA(1.4mL, 8.0mmol)。在环境温度下将该反应继续搅拌2小时。然后浓缩该混合物并且使该残余物在EtOAc与水(30mL/20mL)之间分段。使该有机层分离,用水(20mL)、盐水(20mL)洗涤,在Na₂SO₄上干燥并且浓缩以提供粗制化合物G(1.5g, 1.4mmol, 54%)。MS:(m/z)calc:1052.3,观察到的(M+Na⁺)1053.9。使用化合物G无需进一步纯化。

[0832] 制备48:中间产物(H)的合成

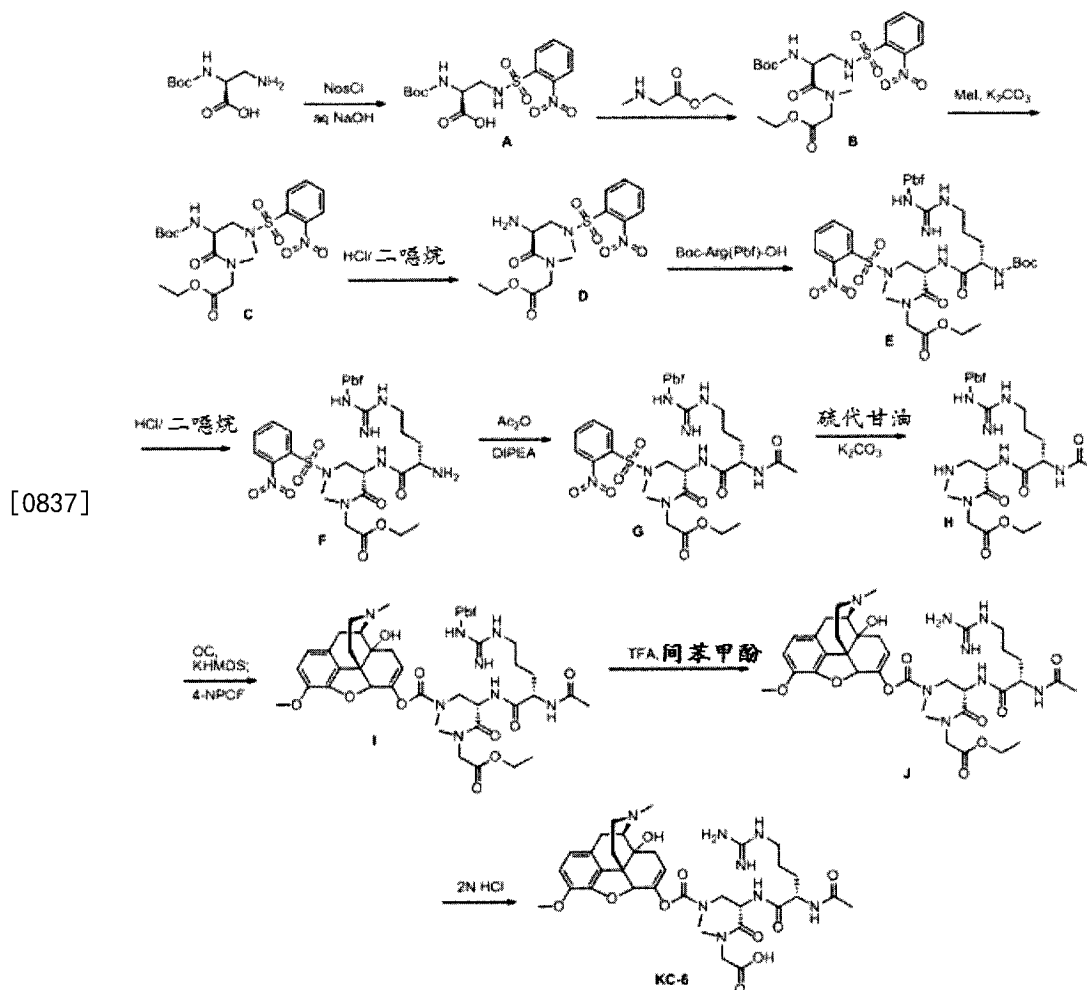
[0833] 将粗化合物G(1.5g, 1.4mmol)置于二噁烷(3mL)并且在冰/水浴中冷却。加入在二噁烷(4N, 10mL, 40mmol)中的HCl溶液,并且在环境温度下搅拌3小时,然后在真空中浓缩,从而提供一种白色的泡沫。将该材料溶解在DIPEA(0.8mL, 4.3mmol)在DMF(20mL)中的混合物中。加入乙酸酐(0.2mL, 2.1mmol)。在环境温度下将反应混合物搅拌2小时。加入NaHCO₃(20mL饱和水溶液)。将这些层分离,并使该DCM层在Na₂SO₄上干燥、过滤并且浓缩以提供中间化合物H(0.85g, 粗制的)。使用化合物H无需进一步纯化。

[0834] 6-{[2-(2-乙基氨基-5-胍基-戊酰基氨基)-乙基]-[(5R, 9R, 13S, 14S)-4, 5α-环氧-6, 7-二脱氢-14-羟基-3-甲氧基-17-甲基吗啡烷-6-氧]-1-烯氧羰基-氨基}-己酸(化合物KC-5)的合成

[0835] 将化合物H(0.85g, 粗制的)溶解在间甲苯酚(0.5mL)在TFA(20mL)中的混合物中。在环境温度下将该混合物搅拌2小时。在真空下将该混合物浓缩。将残余物置于MeOH(3mL)中并且逐滴加入在醚中(40mL, 2M)的搅拌的HCl溶液(20mL, 2M, 40mmol)。将产生的白色固体(化合物I)滤出并且用乙醚(3x 10mL)洗涤。然后将化合物I溶解在THF/H₂O(2mL/2mL)的混合物中。将LiOH(41mg, 1.7mmol)一次加入。将该混合物搅拌4小时。通过加入AcOH将混合物酸化至pH约为6。然后将混合物浓缩,并且通过制备HPLC纯化该残余物,使用RP-18e C18柱(4.6x 50mm);流速1.5mL/min;流动相A:0.1%TFA/水;流动相B 0.1%TFA/CH₃CN,梯度洗脱。将收集的馏分冷冻干燥,从而提供化合物KC-5(TFA盐),为白色固体。使用0.1N HCl(水溶液)处理该固体,并且冷冻干燥,从而提供了化合物KC-5对应的HCl盐,为白色泡沫

(406mg, 38%来自化合物E, 100%纯度)。MS: (m/z) calc: 713.8, 观察到的(M+Na⁺) 714.5。

[0836] 实例14: ({(S)-2-((S)-2-乙酰氨基-5-胍基-戊酰基氨基)-3-[(羟考酮-烯氧羰基)-甲基-氨基]-丙酰基}-甲基-氨基)-乙酸-(化合物-KC-6)



[0838] 制备49: (S)-2-叔丁氧基羰基氨基-3-(2-硝基-苯磺酰基)-丙酸(A)

[0839] 将(S)-2-叔丁氧基羰基氨基-3-氨基-丙酸(14.9g, 73.2mmol)溶于THF(45mL)与3N NaOH(45mL)的混合物中。将反应混合物冷却到-10℃, 并且将甲磺酰基氯(nosyl chloride)(17.9g, 80.5mmol)作为THF溶液(75mL)在30分钟内逐滴地加入。在-10℃下将反应混合物搅拌45分钟, 随后在环境温度下搅拌30分钟。用水(150mL)稀释反应混合物, 用2% H₂SO₄(15mL)水溶液酸化(到约pH 2)并且用另外的水(450mL)稀释。将该产物用EtOAc(总共600mL)萃取并且用水(3x 400mL)和盐水(100mL)洗涤。将有机层分离, 在Na₂SO₄上干燥, 并且在真空下过滤浓缩从而提供了化合物A(20.0g, 70%产率), 为膏状固体。LC-MS[M+H-Boc] 290.3 (C₁₄H₁₉N₃O₈S+H, calc: 390.4)。纯度>95%(UV/254nm)。使用化合物A无需进一步纯化。

[0840] 制备50: [{(S)-2-叔-丁氧基羰基氨基-3-(2-硝基-苯磺酰基氨基)-丙酰基}-甲基-氨基]-乙酸乙酯(B)

[0841] 肌氨酸乙酯的游离碱化步骤: 将肌氨酸乙酯的盐酸盐(39.3g, 256.8mmol)溶解在水中(300mL), 用Et₂O(2x 100mL)洗涤, 调节到约pH8, 用CHCl₃(3x 100mL)萃取、并且在Na₂SO₄上干燥, 并且最后过滤。

[0842] 向在DMF(100mL)中的化合物A(10.0g, 25.7mmol)的溶液中加入HOBt(5.2g,

38.5mmol),并且将反应混合物冷却到-10℃。向这个反应混合物中在10分钟内按部分加入EDC-HCl(5.4g,28.2mmol),并且在-10℃下搅拌20分钟。在30分钟内将在CHCl₃(300mL)中的肌氨酸乙酯(256.8mmol)逐滴加入该反应混合物中。在这个温度下将反应混合物搅拌30分钟,随后在环境温度下搅拌过夜。在真空下将溶剂去除,将残余物溶于EtOAc(500mL)中并且用水(3x 300mL)饱和的NaHCO₃水溶液(100mL)洗涤。将有机层分离,在Na₂SO₄上干燥,并且在真空下浓缩从而提供了化合物B(11.5g,91%),为膏状固体。LC-MS[M+H]489.5(C₁₉H₂₈N₄O₉S+H,calc:489.3)。纯度>95%(UV/254nm)。使用化合物B无需进一步纯化。

[0843] 制备51:(({S)-2-叔丁氧基羰基氨基-3-[甲基-(2-硝基-苯磺酰基)-氨基]-丙酰基}-甲基-氨基)-乙酸乙酯(C)。

[0844] 将化合物B(8.0g,16.3mmol)溶于DMF(40mL)中,并且将反应混合物冷却到-10℃。向该反应混合物加入K₂CO₃(6.8g,49.1mmol),随后逐滴加入MeI(5.1mL,81.9mmol),并且在0℃下搅拌1小时。将反应混合物过滤并且用EtOAc洗涤。在真空下将溶剂去除,并且使残余物溶于EtOAc(250mL)中,然后倒入水(500mL),用EtOAc(2x 250mL)萃取,并用水(250mL)和盐水(100mL)洗涤。将有机层在Na₂SO₄上干燥,过滤、并且然后在真空中浓缩从而提供了化合物C(8.1g,98%产率),为膏状物固体。LC-MS[M+H]503.1(C₂₀H₃₀N₄O₉S+H,calc:503.5)。纯度>95%(UV/254nm)。使用化合物C无需进一步纯化。

[0845] 制备52:(({S)-2-氨基-3-[甲基-(2-硝基-苯磺酰基)-氨基]-丙酰基}-甲基-氨基)-乙酸乙酯(D)

[0846] 将化合物C(6.9g,13.8mmol)溶于DCM(45mL)中,并且然后在环境温度下用在二噁烷中的4M HCl处理。在环境温度下将该反应混合物搅拌90分钟。在真空中将混合物浓缩至总体积约25mL,并且加入Et₂O(400mL)。将沉淀产物过滤掉,用Et₂O(250mL)和己烷(250mL)洗涤并且最终在真空下干燥从而提供了化合物D(6.3g,100%产率),为膏状物固体。LC-MS[M+H]403.3(C₁₅H₂₂N₄O₇S+H,calc:403.4)。纯度>95%(UV/254nm)。使用化合物D无需进一步纯化。

[0847] 制备53:(({S)-2-[(S)-5-({氨基-[(Z)-2,2,4,6,7-五甲基-2,3-二氢-苯并呋喃-5-磺酰基亚氨基]-甲基)-氨基]-2-叔丁氧基羰基氨基-戊酰基氨基]-3-[甲基-(2-硝基-苯磺酰基)-氨基]-丙酰基}-甲基-氨基)-乙酸乙酯(E)。

[0848] 向在DMF(35mL)中的Boc-Arg(Pbf)-OH(7.3g,13.8mmol)和DIPEA(7.7mL,44.2mmol)的溶液中加入HATU(5.8g,15.2mmol)并且在5℃下搅拌15分钟。向这个反应混合物中加入化合物D(6.3g,13.8mmol),并且在环境温度下搅拌1小时。然后在真空中将DMF去除到总体积约15mL。用EtOAc(250L)稀释反应混合物并且倒入水(500mL)中,用EtOAc(2x 250mL)萃取,并且用2% H₂SO₄水溶液(150mL)、水(150mL)和盐水(150mL)萃取。将有机层在无水Na₂SO₄上干燥,过滤、并且然后蒸发从而提供了油状的残余物,在高真空下将其干燥过夜以给出化合物F(7.4g,59%),为淡黄色固体。LC-MS[M+H]911.5(C₃₉H₅₈N₈O₁₃S+H,calc:912.05)。纯度>95%(UV/254nm)。使用化合物E无需进一步纯化。

[0849] 制备54:(({S)-2-[(S)-2-氨基-5-({氨基-[(Z)-2,2,4,6,7-五甲基-2,3-二氢-苯并呋喃-5-磺酰基亚氨基]-甲基)-氨基]-戊酰基氨基]-3-[甲基-(2-硝基-苯磺酰基)-氨基]-丙酰基}-甲基-氨基)-乙酸乙酯(F)。

[0850] 在环境温度下用在二噁烷(24mL)中的4M HCl处理在DCM(24mL)中的化合物E

(7.4g, 8.2mmol)。在环境温度下将该反应混合物搅拌1小时。在真空中将DCM和大部分二噁烷去除以使总体积为约15mL,并且加入Et₂O(300mL)。将沉淀产物过滤,用Et₂O(150mL)和己烷洗涤并且最终在真空下干燥从而提供了化合物F(6.34g, 100%产率),为膏状物固体。LC-MS[M+H]811.4(C₃₄H₅₀N₈O₁₁S₂+H, calc: 811.94)。纯度>95%(UV/254nm)。使用化合物F无需进一步纯化。

[0851] 制备55:({(S)-2-[(S)-2-乙酰氨基-5-({氨基-[(Z)-2,2,4,6,7-五甲基-2,3-二氢-苯并呋喃-5-磺酰基亚氨基]-甲基}-氨基)-戊酰基氨基]-3-[甲基-(2-硝基-苯磺酰基)-氨基]-丙酰基}-甲基-氨基)-乙酸乙酯(G)。

[0852] 在5℃下向CHCl₃(50mL)中的化合物F(6.6g, 7.8mmol)的溶液中加入DIPEA(4.8mL, 27.4mmol),随后加入Ac₂O(0.9mL, 9.4mmol)。在环境温度下将该反应混合物搅拌30分钟。然后在真空中去除溶剂,并且然后用水(500mL)和EtOAc(500mL)稀释。将有机层分离并且用水(300mL)、2% H₂SO₄水溶液(200mL)、水(2x 300mL)、以及盐水(100mL)洗涤。将有机层分离,在Na₂SO₄上干燥,并且在真空下去除溶剂从而提供了化合物G(5.5g, 82%)。LC-MS[M+H]853.4(C₃₆H₅₂N₈O₁₂S₂+H, calc: 853.9)。纯度>95%(UV/254nm)。使用化合物G无需进一步纯化。

[0853] 制备56:({(S)-2-[(S)-2-乙酰氨基-5-({氨基-[(Z)-2,2,4,6,7-五甲基-2,3-二氢-苯并呋喃-5-磺酰基亚氨基]-甲基}-氨基)-戊酰基氨基]-3-甲氨基-丙酰基}-甲基-氨基)-乙酸乙酯(H)。

[0854] 在环境温度下向DMF(21mL)中的化合物G(5.5g, 6.5mmol)的溶液中加入K₂CO₃(8.9g, 64.5mmol),随后加入硫代甘油(5.6mL, 64.5mmol)。在环境温度下将反应混合物搅拌1小时,过滤,并且在真空下去除DMF。将该残余物用水(500mL)稀释并且用EtOAc(2x 300mL)和CHCl₃(2x 300mL)萃取。使合并的有机层干燥,并且在真空下去除溶剂从而提供了粗产物。通过快速色谱法(用EtOAc洗脱,随后用在CHCl₃中的10% MeOH)将该粗产物纯化从而提供了化合物H(1.3g, 30%)。LC-MS[M+H]668.3(C₃₀H₄₉N₇O₈S+H, calc: 667.8)。纯度>95%(UV/254nm)。

[0855] 制备57:({(S)-2-[(S)-2-乙酰氨基-5-({氨基-[(Z)-2,2,4,6,7-五甲基-2,3-二氢-苯并呋喃-5-磺酰基亚氨基]-甲基}-氨基)-戊酰基氨基]-3-[(羟考酮-烯氧羰基)-甲基-氨基]-丙酰基}-甲基-氨基)-乙酸乙酯(I)。

[0856] 在-60℃下向THF(100mL)中的羟考酮游离碱(2.0g, 6.3mmol)的溶液中逐滴加入0.5M KHMDS(13.9mL, 7.0mmol)。将该反应混合物搅拌30分钟,然后在-60℃下转入THF(100mL)中4-硝基苯基氯甲酸酯(1.3g)的溶液,并且搅拌30分钟。将胺化合物H(3.2g, 4.9mmol)的溶液作为THF(20mL)溶液加入反应混合物。在-60℃下搅拌15分钟后,将冷却浴去除,并且在环境温度下搅拌该反应过夜。使用上述步骤使羟考酮游离碱的另一个部分(1.0g, 3.2mmol)活化,并且如上加入反应混合物,继续搅拌过夜。该反应完全通过LC-MS确定。将这些溶剂去除,并且将残余物溶解在MeOH(约25mL)中,并且用Et₂O(400mL)沉淀。用Et₂O和己烷洗涤沉淀并且在真空中干燥。该产物将溶解在水和DMSO中,并且通过HPLC纯化。[Nanosyn-Pack Microsorb(100-10)C-18柱(50x 300mm);流速:100mL/min,注射体积:15mL;流动相A:100%水,0.1% TFA;流动相B:100% ACN、0.1% TFA;从0%至33%B梯度洗脱33分钟,在33%B下等度洗脱30分钟,在从33%B至50%B梯度洗脱33分钟;在254nm处检测。将希望的馏分合并并且在真空中干燥从而提供化合物I(5g, 92%产率)。LC-MS[M+H]979.6

(C₄₈H₆₆N₈O₁₂S+H, calc: 980.15)。纯度>95% (UV/254nm)。

[0857] 制备58: ({(S)-2-((S)-2-乙酰氨基-5-胍基-戊酰基氨基)-3-[(羟考酮-烯氧羰基)-甲基-氨基]-丙酰基}-甲基-氨基)-乙酸乙酯(J)

[0858] 将化合物I (5g, 4.5mmol) 用TFA (25mL) 中的5% 间苯甲酚处理。1小时后, 将醚 (400mL) 加入该反应混合物中。将沉淀的粗产物滤出, 用Et₂O和己烷洗涤, 并且在真空中干燥从而提供了化合物J (3.2g, 65% 产率)。LC-MS[M+H]⁺ 757.7 (C₃₆H₅₂N₈O₁₀+H, calc: 757.9)。纯度>95% (UV/254nm)。使用化合物J无需进一步纯化。

[0859] ({(S)-2-((S)-2-乙酰氨基-5-胍基-戊酰基氨基)-3-[(羟考酮-烯氧羰基)-甲基-氨基]-丙酰基}-甲基-氨基)-乙酸-(化合物-KC-6)

[0860] 用2N的HCl水溶液处理化合物J, 并且在55℃下加热6.5小时。去除加热, 并且使反应混合物冷却到大约5℃, 并且用饱和的NaHCO₃水溶液将pH调节到大约pH 6。然后在真空中将大部分DMF去除到总体积约50mL。使这种溶液经受HPLC纯化。[Nanosyn-Pack Microsorb (100-10)C-18柱 (50x300mm); 流速: 100mL/min, 注射体积: 15mL; 流动相A: 100% 水, 0.1% TFA; 流动相B: 100% ACN, 0.1% TFA; 在0% B下等度洗脱2分钟, 从0% 至8% B梯度洗脱14分钟, 在8% B下等度洗脱30分钟, 在从8% B至33% B梯度洗脱55分钟; 在254nm处检测。将希望的馏分合并并且在真空中干燥, 随后使用0.1N HCl冷冻干燥, 从而提供化合物KC-6, 为HCl盐 (1.5g, 48% 产率)。LC-MS[M+H]⁺ 729.6 (C₃₄H₄₈N₈O₁₀+H, calc: 729.8)。纯度>95% (UV/254nm)。

[0861] 生物学数据

[0862] 实例15: P0给予大鼠羟考酮药物前体之后的药物动力学

[0863] 这个实例比较了在大鼠中口服(P0)给予羟考酮6-(N-甲基-N-(2-N'-乙酰精氨酸基氨基))乙基氨基甲酸酯(如在实例10中所说明的而生产, 并且在此还被称为化合物KC-2)或羟考酮之后羟考酮的血浆浓度。

[0864] 将化合物KC-2和羟考酮各自溶解在盐水中, 并且按等摩尔剂量(对应地20mg/kg和10mg/kg)经由口服强饲法进入颈静脉插套管的雄性Sprague Dawley大鼠; 每组对四只大鼠服药。在规定的时间点处抽取血样, 通过在4℃下在5,400rpm下离心5分钟来收获血浆, 将100微升(μL)血浆从每个样品转移到含有1μL甲酸的新鲜的试管中。将这些试管涡旋5-10秒钟, 立即置于干冰中并且然后保存直至用高效液相色谱法/质谱法(HPLC/MS)进行分析。

[0865] 表1表明对于每个组4只大鼠羟考酮的血浆C_{max}(最大血浆浓度)和T_{max}(给药以后达到最大血浆浓度的时间)值(平均数±标准差)。还表明对于羟吗啡酮(羟考酮的代谢物)C_{max}和T_{max}值。

[0866] 表1. 在P0服用羟考酮或化合物KC-2的大鼠中羟考酮(OC)与羟吗啡酮(OM)的血浆C_{max}和T_{max}值。

[0867]	给予的化合物	C _{max} OC (ng/mL OC)	T _{max} OC (hr)	C _{max} OM (ng/mL OM)	T _{max} OM (hr)
	羟考酮	14.7 ± 6.5	0.63 ± 0.43	18.4 ± 10.0	0.50 ± 0.35
	化合物 KC-2	3.8 ± 1.1	3.8 ± 1.5	3.9 ± 1.6	3.8 ± 1.5

[0868] 图4比较了在将20mg/kg化合物KC-2(实线)或10mg/kg羟考酮(虚线)P0给予大鼠之

后随时间的羟考酮的平均血浆浓度(±标准差)。

[0869] 在表1和图4中的结果表明给予化合物KC-2产生的羟考酮血浆浓度展示了:与给予羟考酮相比,羟考酮的一个受抑制的C_{max}以及延迟的T_{max}。

[0870] 实例16:IV给予大鼠羟考酮药物前体之后的药物动力学

[0871] 这个实例比较了在大鼠中静脉(IV)给予羟考酮6-(N-甲基-N-(2-N'-乙酰精氨酸基氨基))乙基氨基甲酸酯(如在实例10中所说明的而生产,并且在此还被认为是化合物KC-2)之后药物前体和羟考酮的血浆浓度。

[0872] 将化合物KC-2溶解在盐水中并且按2mg/kg的剂量注入4只颈静脉插管的雄性Sprague Dawley大鼠的尾静脉。在规定的时间点处抽取血样,通过在4℃下在5,400rpm下离心5分钟来收获血浆,将100微升(μl)血浆从每个样品转移到含有1μl甲酸的新鲜的试管中。将这些试管涡旋5-10秒钟,立即置于干冰中并且然后保存直至用高效液相色谱法/质谱法(HPLC/MS)进行分析。表2表明化合物KC-2、羟考酮、以及羟吗啡酮(羟考酮的代谢物)的血浆C_{max}值(平均值±标准差)。

[0873] 表2.在用化合物KC-2IV给药的大鼠中化合物KC-2、羟考酮、以及羟吗啡酮的血浆C_{max}值。

[0874]

在血浆中测量的化合物	C _{max} (ng/mL)
化合物KC-2	2680±755
羟考酮	0.798±0.1
羟吗啡酮	0.118±0.1

[0875] 图5比较了在将2mg/kg化合物KC-2IV给予大鼠之后随时间的化合物KC-2(实线)和羟考酮(虚线)的平均血浆浓度(±标准差)。Y轴上的数还对应地描绘化合物KC-2和羟考酮的C_{max}值。

[0876] 表2和图5表明在大鼠中IV给予化合物KC-2后羟考酮的血浆浓度仅是化合物KC-2血浆浓度的0.03%,表明化合物KC-2的IV给药确实没有导致显著的羟考酮释放。

[0877] 实例17:羟考酮药物前体在体外的稳定性

[0878] 这个实例表明羟考酮6-(N-甲基-N-(2-N'-乙酰精氨酸基氨基))乙基氨基甲酸酯(如在实例10中所说明而生产的并且在此还被称为化合物KC-2)对多种容易可得到的日用化学品和酶制剂的稳定性。

[0879] 将化合物KC-2在环境温度(RT)或80℃下对于以下日用化学品暴露1或24小时(hr):伏特加酒(vodka)(40%醇)、碳酸氢钠(碳酸氢钠饱和溶液,pH 9)、具有氨-D(pH11)和醋的(5%乙酸)的WINDEX®。还将化合物KC-2在RT下暴露于以下包含酶的组合物1或24小时:GNC®Super Digestive(2胶囊的GNC超级消化酶溶解在5mL的水中)、嫩化剂(Adolf's肉品嫩化剂,主要有木瓜蛋白酶,溶解在水中浓度从0.123g/mL的到近似该瓶标签上给出的醋汁的浓度),以及枯草杆菌蛋白酶(8片ULTRAZYME®隐形眼镜清洁剂(Advanced Medical Optics)溶解在4mL水中。将样品如所说明的孵育并且在1小时和24小时去除等分部分并且通过向各自中加入50%或100%的85%磷酸溶液使之稳定以获得最终小于或等于pH 4的pH。然后将这些稳定的等分部分用水稀释4-到6-倍,涡流混合并且应用于HPLC。

[0880] 图6表明在化合物KC-2暴露于如上说明的不同日用化学品和包含酶的组合物时羟

考酮的释放。通过实心黑条显示暴露后剩余化合物KC-2的百分比,并且通过具有黑轮廓的轻阴影条显示化合物KC-2向羟考酮的转化百分比。这些结果表明化合物KC-2对于这些不同情况的暴露导致基本上小于10%的转化率(成为羟考酮)。

[0881] 实例18:若干候选胰蛋白酶抑制剂在体外的IC₅₀数据

[0882] 在本文实例中说明了若干候选胰蛋白酶抑制剂、即化合物101-105、107以及108的生产。化合物106(也称为4-氨基苯甲脒)、化合物109、以及化合物110可以从西格玛奥德里奇公司(密苏里州,圣路易斯市)得到。

[0883] 使用如Bergmeyer, HU等人1974,每合成方法(Methods of Enzymatic Analysis)第1卷,第2版,515-516, Bergmeyer, HU, ed., 纽约州纽约市学术出版社(Academic Press, Inc.)所述的改进的胰蛋白酶测定法来测定化合物101-110的每一个以及SBTI和BBSI的半最大抑制浓度(IC₅₀或IC₅₀)值。

[0884] 表3表示这些指定的胰蛋白酶抑制剂中的每一个的IC₅₀值。

[0885] 表3. 某些胰蛋白酶抑制剂的IC₅₀值

[0886]

化合物	IC ₅₀ 值
101	2.0E-5
102	7.5E-5
103	2.3E-5
104	2.7E-5
105	4.1E-5
106	2.4E-5
107	1.9E-6
108	8.8E-7
109	9.1E-7
110	1.8E-5
SBTI	2.7E-7
BBSI	3.8E-7

[0887] 表3的结果表明化合物101-110中的每一个都展示了胰蛋白酶抑制活性。

[0888] 实例19:胰蛋白酶抑制剂对体外胰蛋白酶介导的从化合物KC-2中胰蛋白酶释放羟考酮的影响

[0889] 在不存在或存在化合物109下将化合物KC-2(它可以如实例10中所述来制备)与来自牛胰脏的胰蛋白酶(目录号T8003, 类型I, 约10,000BAEE单位/mg蛋白, 西格玛奥德里奇公司)进行孵育。当化合物109是该孵育混合物的一部分时,在其他孵育组分之后5分钟加入化合物KC-2。具体而言,这些反应包括0.523mg/mL(0.761mM)化合物KC-2 • 2HCl、0.0228mg/mL胰蛋白酶、22.5mM氯化钙、172mM Tris pH 8、以及0.00108mg/mL(2μM)化合物109、或0.25% DMSO取决于是否将抑制剂包含在孵育中。在37℃下将反应进行24小时。在规定的时间点处收集样品,转移到在乙腈中的0.5%甲酸中以终止胰蛋白酶活性或保存在至少-70℃下直至用LC-MS/MS进行分析。

[0890] 图7表明在不存在任何胰蛋白酶抑制剂(实心符号)或在化合物109存在(开符号)

时化合物KC-2暴露于胰蛋白酶的结果。在这个实例中正方形符号表明在这些条件下随着时间化合物KC-2的消失,并且三角形符号描绘了羟考酮的出现。

[0891] 在图7中这些结果表明这些实施方案的胰蛋白酶抑制剂可以减少胰蛋白酶介导的羟考酮从化合物KC-2的释放。此外这种胰蛋白酶抑制剂可以妨碍使用者施加胰蛋白酶影响羟考酮从化合物KC-2释放的能力。

[0892] 表4表明化合物109不存在和存在下化合物KC-2暴露于胰蛋白酶的结果。将这些结果表示为药物前体在暴露于胰蛋白酶按小时计的半寿期(即药物前体胰蛋白酶半寿期)以及每单位羟考酮对胰蛋白酶的转化率。

[0893] 表4. 在体外化合物KC-2向羟考酮的胰蛋白酶转化率

[0894]

药 物 前 体	无胰蛋白酶抑制剂		有胰蛋白酶抑制剂		
	药物前体 胰蛋白酶 半寿期, 小时	羟考酮形成 的速率、 umols/小时 /umol 胰蛋白 酶	化 合 物 109	药物前体 胰蛋白酶 半寿期, 小时	羟考酮形成 的速率、 umols/小时 /umol 胰蛋白 酶
	平均数 ± sd	平均数 ± sd		平均数 ± sd	平均数 ± sd
KC-2	5.64 ± 0.26	37.4 ± 0.9	2 uM	116 ± 118	nd*

[0895] *nd=未检出的

[0896] 在表7中这些结果表明胰蛋白酶可以影响羟考酮从这些实施方案中药物前体的释放,并且这些实施方案的胰蛋白酶抑制剂可以减少胰蛋白酶介导的羟考酮的释放。

[0897] 实例20:将化合物KC-2和胰蛋白酶抑制剂化合物109口服给予大鼠

[0898] 将化合物KC-2的盐水溶液(它可以如实例10中所述来制备)按8.7μmol/kg(6mg/kg)的剂量与或不与55μmol/kg(30mg/kg)化合物109(目录号3081,美国密苏里州埃利斯维尔Tocris生物公司(Tocris Bioscience)或目录号WS38665,美国印第安纳州卡梅尔市水石层技术(Waterstone Technology))通过口服强饲法按如表5中所指出的共剂量给予颈静脉插管的雄性Sprague Dawley大鼠(每组4只),在口服给药前这些大鼠已经禁食16-18小时。在规定的时点处抽取血样,通过在4℃下在5,400rpm下离心5分钟来收获血浆,将100微升(μl)血浆从每个样品转移到含有2μl甲酸的新鲜的试管中。将这些试管涡旋5-10秒钟,立即置于干冰中并且然后保存在-80℃冷冻机中直至用HPLC/MS进行分析。

[0899] 表5和图8提供了对于胰蛋白酶抑制剂不存在或存在下用化合物KC-2给予大鼠的羟考酮的暴露结果。在表5中的结果报告为(a)羟考酮(OC)的最大血浆浓度(C_{max})(平均数±标准差)和(b)给予化合物KC-2之后达到最大羟考酮浓度的时间(T_{max})(平均数±标准差)。

[0900] 表5. 大鼠血浆中羟考酮的C_{max}和T_{max}

[0901]

KC-2 剂 量 mg/kg	KC-2 剂 量 μmol/kg	化合物 109 剂量 mg/kg	化合物 109 剂 量 μmol/kg	OC Cmax ± sd, ng/mL	Tmax ± sd, 小时
6	8.7	0	0	0.863 ± 0.69	3.00 ± 1.4
6	8.7	30	55	0.0468 ± 0.094	5.00 ± nc

[0902] 定量的下限是0.100ng/mL;nc=未计算的

[0903] 图8比较了在将化合物KC-2与或不与共剂量的胰蛋白酶抑制剂P0给予之后随时间的羟考酮释放的平均血浆浓度。

[0904] 表5和图8中的结果表明就抑制Cmax和延迟Tmax这两者而言化合物109减弱了化合物KC-2释放羟考酮的能力。

[0905] 实例21:P0给予大鼠化合物KC-2之后的药物动力学

[0906] 将化合物KC-2(它可以如实例10中所述来制备)的盐水溶液通过口服强饲法按如表6中所指出的剂量给予颈静脉插管的雄性Sprague Dawley大鼠(每组4只)体内,在口服给药前这些大鼠已经禁食16-18小时。在规定的时间点处抽取血样,通过在4℃下在5,400rpm下离心5分钟来收获血浆,将100微升(μl)血浆从每个样品转移到含有2μl甲酸的新鲜的试管中。将这些试管涡旋5-10秒钟,立即置于干冰中并且然后保存在-80℃冷冻机中直至用HPLC/MS进行分析。

[0907] 表6和图9提供了对于用不同剂量的化合物KC-2给予大鼠的羟考酮的暴露结果。对于每组大鼠,在表6中的结果报告为(a)羟考酮(OC)的最大血浆浓度(Cmax)(平均数±标准差)和(b)给予化合物KC-2之后达到最大羟考酮浓度的时间(Tmax)(平均数±标准差),以及(c)从0到24小时在曲线下的区域(AUC)(平均数±标准差)。

[0908] 表6.对大鼠用化合物KC-2P0的剂量

[0909]

剂 量 mg/kg	剂 量 μmol/kg	OC Cmax ± sd, ng/mL	Tmax ± sd, 小时	AUC ± sd, ng*hr/mL
1.3	1.9	0.144 ± 0.018	1.50 ± 0.58	0.445 ± 0.13
5	7.3	0.918 ± 0.30	2.75 ± 0.5	4.30 ± 1.1
6	8.7	0.863 ± 0.69	3.00 ± 1.4	4.29 ± 2.6
10	15	1.13 ± 0.75	3.75 ± 2.9	4.94 ± 2.2
20	29	3.84 ± 1.1	3.75 ± 1.5	30.9 ± 6.3
42	61	6.00 ± 2.4	3.00 ± 1.4	39.6 ± 18
50	73	7.03 ± 2.3	3.75 ± 1.5	59.9 ± 14

[0910] 除20mg/kg剂量是0.0250ng/mL之外,定量的下限是0.0500ng/mL。

[0911] 图9比较了在将增加量的化合物KC-2P0给予之后随时间的羟考酮释放的平均血浆浓度。

[0912] 在表6和图9中的结果表明对于用化合物KC-2剂量成比例地增加了羟考酮的血浆浓度。

[0913] 实例22:将化合物KC-2和胰蛋白酶抑制剂化合物109共剂量口服给予大鼠

[0914] 将化合物KC-2的盐溶液按7.3μmol/kg(5mg/kg)和73μmol/kg(50mg/kg)给药。将更高的剂量与按如表7中所指出的渐增浓度的化合物109(目录号3081,Tocris生物公司

(Tocris Bioscience)或目录号WS38665,水石层技术(Waterstone Technology))通过口服强饲法共剂量给予颈静脉插管的雄性Sprague Dawley大鼠(每组4只)体内,在口服给药前这些大鼠已经禁食16-18小时。在规定的时间点处抽取血样,通过在4℃下在5,400rpm下离心5分钟来收获血浆,将100微升(μ l)血浆从每个样品转移到含有2 μ l甲酸的新鲜的试管中。将这些试管涡旋5-10秒钟,立即置于干冰中并且然后保存在-80℃冷冻机中直至用HPLC/MS进行分析。

[0915] 表7和图10提供了对于用不同剂量的化合物KC-2给予大鼠的羟考酮的暴露结果。对于每组大鼠,在表7中的结果报告为(a)羟考酮(OC)的最大血浆浓度(C_{max})(平均数 $\pm$ 标准差)和(b)给予化合物KC-2之后达到最大羟考酮浓度的时间(T_{max})(平均数 $\pm$ 标准差),以及(c)从0到24小时在曲线下的区域(AUC)(平均数 $\pm$ 标准差)。

[0916] 表7. 在化合物109不存在或存在下对大鼠用化合物KC-2P0的剂量

[0917]

KC-2 剂量, mg/kg	KC-2 剂量, μ mol/kg	化合物 109 剂 量 mg/kg	化合物 109 剂 量 , μ mol/kg	OC $C_{max} \pm$ sd, ng/mL	$T_{max} \pm$ sd, 小时	AUC $\pm$ sd, ng*hr/mL
5	7.3	0	0	0.918 ± 0.30	2.75 ± 0.5	4.30 ± 1.1
50	73	0	0	7.03 ± 2.3	3.75 ± 1.5	59.9 ± 14
50	73	10	19	4.44 ± 1.5	6.50 ± 1.7	51.0 ± 16
50	73	20	37	2.25 ± 0.89	7.25 ± 1.5	29.2 ± 8.9
50	73	30	56	1.77 ± 0.57	6.50 ± 1.7	19.8 ± 7.6
50	73	40	74	1.64 ± 0.96	5.75 ± 1.5	16.5 ± 5.9

[0918] 定量的下限是0.0250ng/mL。

[0919] 图10比较了在将化合物KC-2与增加量的共剂量的胰蛋白酶抑制剂化合物109P0给予之后随时间的羟考酮释放的平均血浆浓度。

[0920] 在表7和图10中这些结果表明化合物109减少化合物KC-2释放羟考酮的能力是按一种剂量依赖性方式,两者都通过抑制 C_{max} 和AUC并且通过延迟 T_{max} 。

[0921] 实例23:在体外人 μ -阿片受体结合测定。

[0922] 这个实例测量了化合物KC-2对于在HEK-293细胞重组表达的 μ (μ)-阿片受体的亲合性。

[0923] 总体的步骤遵循由Wang, J.-B., Johnson, P. S., Perscio, A. M., Hawkins, A. L., Griffin, C. A和Uhl, G. R. (1994). FEBS Lett., 338:217-222所说明的科学试验计划。更具体地说,该测定包括(视情况而定)羟考酮或化合物KC-2(它可以如在实例10中所述来制备)连同在细胞表面表达人 m -阿片受体的重组HEK-293细胞、参照化合物[d-Ala², N-Me-Phe⁴, Gly⁵-o1]-脑啡肽(DAMGO)、放射性配体[³H]DAMGO(0.5nM)以及非特异性配体纳洛酮(10 μ M)。在22℃下将该反应混合物孵育2小时。然后使样品经受闪烁计数。

[0924] 在这些测定中,一个测试化合物对这些受体的特异性结合被定义为在过量未标记的配体存在下确定的总的结合与非特异性结合之间的差异。结果表示为在测试化合物存在下所获得的特异性结合与对照的百分比,并且表示为对照特异性结合的抑制作用百分比。通过使用Hill方程曲线拟合对竞争曲线非-线性回归的分析测定 IC_{50} 值([³H]DAMGO结合的50%抑制作用所要求的竞争性配体的浓度)和Hill系数(nH)。

[0925] 表8示出了对于羟考酮和化合物KC-2的IC₅₀值。

[0926] 表8. IC₅₀值

[0927]

化合物	人μ-阿片受体IC ₅₀
羟考酮	1.2E-08
化合物KC-2	2.2E-08

[0928] 这些数据表明化合物KC-2以约小于羟考酮2倍的亲和力结合到μ-阿片受体上。

[0929] 实例24:在体外人μ-阿片受体促效剂细胞功能的测定

[0930] 这个实例测量了在暴露于在CHO细胞中表达的重组人μ-阿片受体时,本披露的某些化合物影响促效剂应答的能力。

[0931] 总体的步骤遵循由Wang, J.-B., Johnson, P. S., Perscio, A. M., Hawkins, A. L., Griffin, C. A. 和Uhl, G. R. (1994). FEBS Lett., 338:217-222所说明的科学试验计划。更具体地说、该测定包括在表9中以及在它们的细胞表面表达人μ-阿片受体的重组中国仓鼠卵巢(CHO)细胞所指示的每一个化合物。对照反应包括1μM DAMGO。在37℃下将该反应混合物孵育10分钟,并且该反应产物是环AMP(cAMP)。使样品经受均相时间分辨荧光(HTRF®)。使用Hillplot软件通过非线性回归拟合确定EC₅₀值(产生半数最大特异性响应的浓度)。

[0932] 表9显示来自三个单独实验的结果。在相似的对应实验中测量了对于化合物的KC-2、化合物KC-3、化合物KC-5、以及化合物KC-6(其中每一个可以对应地如在实例10、11、13以及14中所述来制备)EC₅₀值,并且对其进行了比较。还显示了在相似的实验中测量的对于化合物KC-4(它可以如实例12中所述来制备)和氢可酮的EC₅₀值。表9还提供了羟考酮或氢可酮(对于对应药物的药物前体)的药物-对-药物前体(药物/药物前体)相对效能(即在人-阿片受体上的EC₅₀)。

[0933] 表9:EC₅₀值

实验	化合物	人μ-阿片受体EC ₅₀	药物/药物前体相对效能
1	羟考酮	1.2E-7	
1	化合物 KC-2	4.9E-7	4.1
2	羟考酮	4.0E-8	
2	化合物 KC-3	1.6E-6	40
2	化合物 KC-5	2.0E-6	50
3	氢可酮	8.8E-8	
3	化合物 KC-4	1.3E-6	15
3	羟考酮	7.8E-8	
3	化合物 KC-6	1.8E-6	23

[0935] 表9的这些结果显示:这些实施方案的药物前体展示了大于1的药物/药物前体相对效能;因此这些实施方案的药物前体在人阿片受体上的效能小于它们释放的对应药物的效能。

[0936] 实例25:IV给予大鼠化合物KC-2或羟考酮之后的药物动力学。血浆以及脑脊液穿透率性

[0937] 这个实例比较了对大鼠静脉内(IV)给予对应的化合物之后,药物前体化合物KC-2与羟考酮的血浆和脑脊液(CSF)浓度。血浆/CSF分布系数预测了化合物穿透血-脑屏障的能力。

[0938] 将化合物KC-2(可以如在实例10中所说明的而制备它)以10mg/kg的剂量、或羟考酮的等摩尔剂量溶解在盐水中并且注入4只雄性Sprague Dawley大鼠的尾静脉。15分钟后,用二氧化碳窒息麻醉这些大鼠,在规定的时间点处抽取血样,通过在4℃下在5,400rpm下离心5分钟来收获血浆,将100微升(μ l)血浆从每个样品转移到含有2 μ l甲酸的新鲜的试管中。使用连接到聚氨酯导管型MRE-040管道(马萨诸塞州布雷茵特里市布雷茵特里技术公司(Braintree Scientific, Inc.),)的22x 1英寸规格针收集该CSF流体。将该针刚好插入低于枕骨大孔区域颈背的顶部,将澄清的CSF流体收集进入导管并且转移进入接收管中。在4℃下将这些CSF样品按5,400rpm离心5分钟,并且从每个样品转移出100 μ l CSF进入一个新鲜的管。将这些血浆和CSF样品立即置于干冰中,并且然后保存在一个-80℃冷冻机中直至用高效液相色谱法/质谱法(HPLC/MS)进行分析。

[0939] 对于每一组4只大鼠在表10中的结果被报告为该指示化合物在血浆或CSF中平均的浓度。表10还提供了血浆对CSF(血浆/CSF)分布系数,即指示化合物在血浆中浓度与在CSF中浓度的比率。

[0940] 表10. 化合物KC-2和羟考酮的平均数血浆和CSF浓度值以及分布系数

[0941]

化合物	化合物在血浆中的浓度, ng/mL	化合物在 CSF 中的浓度, ng/mL	血浆/CSF 分布系数
化合物 KC-2	27,200	61.9	439
OC	3,257	863	3.8

[0942] 在表10中这些结果表明化合物KC-2对羟考酮的相对血浆/CSF分布系数是大约116(即439/3.8);亦即化合物KC-2比羟考酮的CSF穿透率小约116倍。另外,如实例24所示,化合物KC-2的药物/药物前体相对效能是大约4.1。因此,化合物KC-2在按等摩尔量静脉内给予时,与羟考酮相比,预期对CNS μ -阿片受体的有效性低大约475-倍(即116x 4.1)。

[0943] 实例26:P0给予大鼠化合物KC-3之后的药物动力学

[0944] 这个实例比较了若干浓度的化合物KC-3口服(P0)给予大鼠的药物动力学。

[0945] 将化合物KC-3(可以将其如实例11中所述而制备)的盐水溶液通过口服强饲法按如表11中所指出的剂量给予颈静脉插管的雄性Sprague Dawley大鼠(每组4只,除3只大鼠使用剂量46mg/kg KC-3之外)体内,在口服给药前这些大鼠已经禁食16-18小时。在规定的时点处抽取血样,通过在4℃下在5,400rpm下离心5分钟来收获血浆,将100微升(μ l)血浆从每个样品转移到含有2 μ l甲酸的新鲜的试管中。将这些试管涡旋5-10秒钟,立即置于干冰中并且然后保存在-80℃冷冻机中直至用HPLC/MS进行分析。

[0946] 表11和图11提供对于用不同剂量的化合物KC-3给予大鼠的羟考酮的暴露结果。对于每组大鼠,在表11中的结果报告为(a)羟考酮(OC)的最大血浆浓度(C_{max})(平均数 $\pm$ 标准差)和(b)给予化合物KC-3之后达到最大羟考酮浓度的时间(T_{max})(平均数 $\pm$ 标准差),以及(c)对于除1.4mg/kg和22mg/kg剂量(其中该AUC值是从0到8小时计算的)之外的全部剂量从0到24小时在曲线下的区域(AUC)(平均数 $\pm$ 标准差)。

[0947] 表11.大鼠血浆中羟考酮的C_{max}、T_{max}、和AUC值。

[0948]

化合物	剂量 mg/kg	剂量 μmol/kg	OC C _{max} ± sd, ng/mL	T _{max} ± sd, 小时	AUC ± sd (ng x 小 时)/mL
KC-3	1.4	1.9	0.0992 ± 0.0084	2.25 ± 0.5	0.376 ± 0.14
KC-3	11	15	1.34 ± 0.31	2.00 ± 0.0	8.96 ± 4.9
KC-3	22	30	2.54 ± 0.34	2.00 ± 0.0	12.6 ± 1.9
KC-3	46	63	5.19 ± 0.76	3.33 ± 1.5	40.5 ± 17

[0949] 定量的下限是0.05ng/mL。

[0950] 图11比较了在将增加量的化合物KC-3 PO给予之后随时间的羟考酮释放的平均血浆浓度。

[0951] 在表11和图11中的结果表明羟考酮的血浆浓度对于用化合物KC-3剂量成比例地增加了。

[0952] 实例27:IV给予大鼠化合物KC-3之后的药物动力学。

[0953] 这个实例比较了静脉内(IV)给予化合物KC-3之后在大鼠中药物前体与羟考酮的血浆浓度。

[0954] 将化合物KC-3(它可以如实例11中所述来制备)溶解在盐水中并且按2mg/kg的剂量注入4只颈静脉插管的雄性Sprague Dawley大鼠的尾静脉。在规定的时间点处抽取血样,通过在4℃下在5,400rpm下离心5分钟来收获血浆,将100微升(μl)血浆从每个样品转移到含有2μl甲酸的新鲜的试管中。将这些试管涡旋5-10秒钟,立即置于干冰中并且然后保存在-80℃冷冻机中直至用高效液相色谱法/质谱法(HPLC/MS)进行分析。

[0955] 表12和图12提供了对于静脉内给予化合物KC-3的大鼠组化合物KC-3和羟考酮的暴露结果。表12中的结果对应地报告为化合物KC-3和羟考酮(OC)的最大血浆浓度(C_{max})(平均数±标准差)。

[0956] 表12.大鼠血浆中化合物KC-3和羟考酮的C_{max}

[0957]

KC-3 剂 量, mg/kg	KC-3 剂 量, μmol/kg	KC-3 C _{max} ± sd, ng/mL	OC C _{max} ± sd, ng/mL
2	2.7	2620 ± 85	1.14 ± 0.48

[0958] 定量的下限是0.05ng/mL。

[0959] 表12和图12表明在大鼠中静脉内给予化合物KC-3后羟考酮的血浆浓度仅是化合物KC-3血浆浓度的0.04%,表明化合物KC-3的IV给药确实没有导致显著的羟考酮释放。

[0960] 实例28:胰蛋白酶抑制剂对体外胰蛋白酶介导的从酮改性的阿片样物质药物前体中胰蛋白酶释放羟考酮的影响。

[0961] 这个实例表明胰蛋白酶剪切这些实施方案中药物前体的能力以及胰蛋白酶抑制剂对这种剪切的影响。

[0962] 将化合物KC-3、化合物KC-4、化合物KC-5、或化合物KC-6各自与来自牛胰腺的胰蛋白酶(目录号T8003、类型I、约10,000BAEE单位/mg蛋白,西格玛奥利奇公司)进行孵育。具体

而言,这些反应包括0.761mM化合物KC-3 • 2HCl、化合物KC-5 • 2HCl、化合物KC-4 • 2HCl、或化合物KC-6 • 2HCl、22.5mM氯化钙、40到172mM Tris pH 8、以及0.25%DMSO,具有如表13A中指示的活性可变的胰蛋白酶。在37℃下将反应进行24小时。在规定的时间点处收集样品,转移到在乙腈中的0.5%甲酸中以终止胰蛋白酶活性或保存在至少-70℃下直至用LC-MS/MS进行分析。

[0963] 化合物KC-3还在2微摩尔(μ M)胰蛋白酶抑制剂化合物109存在下进行孵育。在那种情况下,在加入另一些孵育组分5分钟以后加入化合物KC-3。其他反应和样品处理条件如上说明。

[0964] 表13A和13B表明在胰蛋白酶抑制剂不存在或存在下这些测试化合物对于胰蛋白酶的暴露结果。将这些结果表示为药物前体在按小时计暴露于胰蛋白酶的 药物前体半寿期(即药物前体胰蛋白酶半寿期)以及每BAEE单位每小时按umole计羟考酮或氢可酮对胰蛋白酶的 形成率(umol/h/BAEE U)。

[0965] 表13A. 在体外药物前体向羟考酮或氢可酮的胰蛋白酶转化率

[0966]

药物前体	BAEE U 胰蛋白酶 /mL	药物前体胰 蛋白酶半寿 期, 小时	羟考酮形成的速 率、umols/小时 /BAEE U	氢可酮形成的速 率、umols/小时 /BAEE U
		平均数 $\pm$ sd	平均数 $\pm$ sd	平均数 $\pm$ sd
KC-3	241	8.92 $\pm$ 1.91	0.0684 $\pm$ 0.0009	na
KC-5	241	1.2 $\pm$ 0.04	0.135 $\pm$ 0.005	na

[0967]

药物前体	BAEE U 胰蛋白酶 /mL	药物前体胰 蛋白酶半寿 期, 小时	羟考酮形成的速 率、umols/小时 /BAEE U	氢可酮形成的速 率、umols/小时 /BAEE U
		平均数 $\pm$ sd	平均数 $\pm$ sd	平均数 $\pm$ sd
KC-4	241	6.35 $\pm$ 0.13	na	0.0911 $\pm$ 0.015
KC-4	4815	0.315 $\pm$ 0.004	na	0.0137 $\pm$ 0.0014
KC-6	241	nc	0.0118 $\pm$ 0.0042	na
KC-6	4815	nc	0.00571 $\pm$ 0.0002	na

[0968] nc=未计算的;na=不适用的

[0969] 表13B. 在体外化合物KC-3通过化合物109向羟考酮的胰蛋白酶转化率的抑制作用

[0970]

药物前体	有胰蛋白酶抑制剂		
	化合物 109	药物前体胰蛋白酶半寿期, 小时	羟考酮形成的速率、 $\mu\text{mol/s}$ /小时/BAEE U
		平均数 $\pm$ sd	平均数 $\pm$ sd
KC-3	2 μM	43.338 $\pm$ 40.637	nc

[0971] nc=未计算的

[0972] 在表13A中这些结果表明胰蛋白酶可以介导羟考酮或氢可酮从这些实施方案中的药物前体的释放。在表13B中这些结果表明这些实施方案的胰蛋白酶抑制剂可以减少胰蛋白酶介导的药物从这些实施方案的酮改性的阿片样物质药物前体的释放。

[0973] 实例29:将化合物KC-3和胰蛋白酶抑制剂化合物109口服给予大鼠

[0974] 这个实例表明这些实施方案的胰蛋白酶抑制剂影响药物从口服给予的化合物KC-3释放进入血浆的能力。

[0975] 将化合物KC-3的盐水溶液(如实例11中所述而制备)按 $6.8\mu\text{mol/kg}$ (5mg/kg)的剂量以及 $68\mu\text{mol/kg}$ (50mg/kg)化合物KC-3与或不与增加浓度的化合物109(目录号3081, Tocris生物科学公司(Tocris Bioscience)或目录号WS38665, 水石层技术(Waterstone Technology))按如表14中所指出的通过口服强饲法共剂量给予颈静脉插管的雄性Sprague Dawley大鼠(每组4只),在口服给药前这些大鼠已经禁食16-18小时。

[0976] 在规定的时间点处抽取血样,通过在 4°C 下在 $5,400\text{rpm}$ 下离心5分钟来收获血浆,将100微升(μl)血浆从每个样品转移到含有 $2\mu\text{l}$ 甲酸的新鲜的试管中。将这些试管涡旋5-10秒钟,立即置于干冰中并且然后保存在 -80°C 冷冻机中直至用HPLC/MS进行分析。

[0977] 表14和图13提供对于胰蛋白酶抑制剂不存在或存在下用化合物KC-3给予大鼠的羟考酮暴露的结果。在表14中的结果报告为(a)羟考酮(OC)的最大血浆浓度(C_{max})(平均数 $\pm$ 标准差)和(b)给予化合物KC-3之后达到最大羟考酮浓度的时间(T_{max})(平均数 $\pm$ 标准差),以及(c)从0到24小时在曲线下的区域(AUC)(平均数 $\pm$ 标准差)。

[0978] 表14. 大鼠血浆中羟考酮的 C_{max} 、 T_{max} 、和AUC值。

[0979]

KC-3 剂量, mg/kg	KC-3 剂量, $\mu\text{mol/kg}$	化合物 109 剂量 mg/kg	化合物 109 剂 量 , $\mu\text{mol/kg}$	OC $C_{\text{max}} \pm$ sd, ng/mL	$T_{\text{max}} \pm$ sd, 小时	AUC $\pm$ sd ($\text{ng} \times \text{小时}$)/ mL
5	6.8	0	0	0.611 ± 0.10	3.00 ± 1.4	3.95 ± 1.6
50	68	0	0	7.08 ± 2.6	3.00 ± 1.4	59.1 ± 23
50	68	10	18.5	1.26 ± 0.34	8.00 ± 0.0	12.3 ± 2.9
50	68	20	37	1.05 ± 0.61	3.75 ± 1.5	10.5 ± 5.4
50	68	30	55	0.49 ± 0.19	4.50 ± 2.6	2.82 ± 1.3
50	68	40	74	0.47 ± 0.36	4.63 ± 3.1	2.71 ± 3.7

[0980] 定量的下限是 0.025ng/mL 。

[0981] 图13比较了在将化合物KC-3与或不与共剂量的胰蛋白酶抑制剂P0给予之后随时间的羟考酮释放的平均血浆浓度。

[0982] 表14和图13中的结果表明就抑制C_{max}和AUC以及延迟T_{max}这两者而言化合物109减弱了化合物KC-3释放羟考酮的能力。

[0983] 实例30: IV给予大鼠化合物KC-3或羟考酮之后的药物动力学: 血浆以及脑脊液穿透率性

[0984] 这个实例比较了对大鼠静脉内(IV)给予对应的化合物之后, 药物前体化合物KC-3与羟考酮的血浆和脑脊液(CSF)浓度。血浆/CSF分布系数预测化合物穿透血-脑屏障的能力。

[0985] 将化合物KC-3(可以如在实例11中所说明的而制备它)以10mg/kg的剂量、或羟考酮的等摩尔剂量溶解在盐水中并且注入4只雄性SpragueDawley大鼠的尾静脉。2分钟后, 用二氧化碳窒息麻醉这些大鼠, 在规定的时间点处抽取血样, 通过在4℃下在5,400rpm下离心5分钟来收获血浆, 将100μl血浆从每个样品转移到含有2μl甲酸的新鲜的试管中。使用连接到聚氨酯导管型MRE-040管道(布伦特里科学公司(Braintree Scientific, Inc.))的22x 1英寸规格针收集该CSF流体。将该针刚好插入低于枕骨大孔区域颈背的顶部, 将澄清的CSF流体收集进入导管并且转移进入接收管。在4℃下将这些CSF样品按5,400rpm离心5分钟, 并且从每个样品转移出100μl CSF进入一个新鲜的管。将这些血浆和CSF样品立即置于干冰中, 并且然后保存在一个-80℃冷冻机中直至用高效液相色谱法/质谱法(HPLC/MS)进行分析。为了研究化合物KC-3和羟考酮随着时间的血浆和CSF穿透率, 对额外组的4只大鼠给予如上说明的化合物并且在限定的时间点麻醉。如上说明收集血浆和CSF并且分析。来自这些大鼠的结果表明在给药之后在血浆和CSF隔室中快速达到平衡, 而且在CSF和血浆之间分布的程度与跨越时间点一致。因此, 仅在表15中报告了2分钟时间点的数据。

[0986] 对于每一组4只大鼠在表15中的结果被报告为该指示化合物在血浆或CSF中平均的浓度。表15还提供了血浆对CSF(血浆/CSF)分布系数, 即指示了化合物在血浆中浓度与在CSF中浓度的比率。

[0987] 表15. 化合物KC-3和羟考酮的平均数血浆和CSF浓度值以及分布系数

[0988]

化合物	化合物在血浆中的浓度, ng/mL	化合物在 CSF 中的浓度, ng/mL	血浆/CSF 分布系数
化合物 KC-3	59,225	34.1	1,737
OC	10,300	2158	4.8

[0989] 在表15中这些结果表明化合物KC-3对羟考酮的相对血浆/CSF分布系数是大约364(即1,737/4.8); 亦即化合物KC-3比羟考酮的CSF穿透率小约364倍。另外, 如实例24所示, 化合物KC-3的药物/药物前体相对效能是大约40。因此, 化合物KC-3在按等摩尔量静脉内给予时, 与羟考酮相比, 预期对CNS μ -阿片受体的有效性低大约14,500-倍(即364x 40)。

[0990] 实例31: 在大鼠活体内化合物KC-3的耐受性

[0991] 这个实例表明在静脉内给予大鼠时化合物KC-3是耐受的。

[0992] 雄性幼稚Sprague-Dawley大鼠, 每剂量4只, 用于本研究。将大鼠称重, 然后安置在热灯下15-20分钟以使外侧尾静脉扩张。剂量体积基于体重(1mL/kg); 化合物KC-3(它可以如实例11中所述来制备)的给药如在表16中指示。在给药之前, 将大鼠置于Broome限制器并且使用一个注射器和针将药物引入尾静脉之一。在给药以后, 设置计时装置并且观察大鼠

临床征象。服药后5分钟经由隐静脉收集血样。观察这些大鼠直到24小时。结果如表16所示。

[0993] 表16. 在大鼠活体内化合物KC-3的耐受性

[0994]

化合物	剂量 mg/kg	剂量 μmol/kg	给药大鼠的 数量 (n)	临床观察
KC-3	71	97	4	通过2分钟分辨, 2只正常, 2只共济失调

[0995] 在表16中这些结果表明大鼠耐受97μmol/kg剂量的化合物KC-3, 并且在2分钟之内恢复到正常活性。

[0996] 实例32: 羟考酮药物前体化合物KC-3在体外的稳定性

[0997] 这个实例表明化合物KC-3对多种的容易可得到的日用化学品和酶制剂的稳定性。

[0998] 将化合物KC-3(它可以如实例11中所述来制备)在室温(RT)或80℃下对于以下日用化学品暴露1或24小时(hr): 伏特加酒(40%醇)、碳酸氢钠(碳酸氢钠饱和溶液, pH 9)、具有氨-D(pH11)和醋的(5%乙酸)的WINDEX®。还将化合物KC-3在RT下暴露于以下包含酶的组合物1或24小时: GNC®Super Digestive(2胶囊的GNC超级消化酶溶解在5mL的水中)、嫩化剂(Adolf's肉品嫩化剂, 主要有木瓜蛋白酶, 溶解在水中浓度从0.123g/mL的到几乎该瓶标签给出醋汁的浓度), 以及枯草杆菌蛋白酶(8片ULTRAZYME®隐形眼镜清洁剂(Advanced Medical Optics)溶解在4mL水中。如所说明孵育样品。在1小时和24小时去除等分部分并且通过向各自加入50%或100%的85%磷酸溶液使之稳定以获得最终小于或等于pH 4的pH。然后将这些稳定等分部分用水稀释4到6倍, 涡流混合并且应用于HPLC。

[0999] 图14表明在化合物KC-3暴露于如上说明的不同日用化学品和包含酶的组合物时羟考酮的释放。通过实心黑条显示暴露后剩余化合物KC-3的百分比, 并且通过具有黑轮廓的轻阴影条显示化合物KC-3向羟考酮的转化百分比。这些结果表明化合物KC-3对于这些不同情况的暴露导致基本上小于10%的转化率(成为羟考酮)。

[1000] 实例33: PO给予大鼠化合物KC-4之后的药物动力学

[1001] 这个实例表明在口服(PO)化合物KC-4时, 氢可酮释放进入血浆。

[1002] 将化合物KC-4(如实例12中所述而制备)的盐水溶液通过口服强饲法按如表17中所指出的剂量给予颈静脉插管的雄性Sprague Dawley大鼠(每组4只)体内, 在口服给药前这些大鼠已经禁食16-18小时。在规定的时间点处抽取血样, 通过在4℃下在5,400rpm下离心5分钟来收获血浆, 将100微升(μl)血浆从每个样品转移到含有2μl甲酸的新鲜的试管中。将这些试管涡旋5-10秒钟, 立即置于干冰中并且然后保存-80℃冷冻机中直至用HPLC/MS进行分析。

[1003] 表17提供了对于口服给予化合物KC-4的氢可酮暴露结果。在表17中的结果报告为(a)氢可酮(OC)的最大血浆浓度(C_{max})(平均数±标准差)和(b)给予化合物KC-4之后达到最大氢可酮浓度的时间(T_{max})(平均数±标准差), 以及(c)从0到24小时在曲线下的区域(AUC)(平均数±标准差)。

[1004] 表17. 大鼠血浆中氢可酮的C_{max}、T_{max}、和AUC值。

[1005]

化合物	剂量 mg/kg	剂量 μmol/kg	HC Cmax ± sd, ng/mL	Tmax ± sd, 小时	AUC ± sd (ng x 小 时)/mL
KC-4	6	8.4	0.0667 ± 0.019	4.5 ± 2.6	0.315 ± 0.063

[1006] 定量的下限是0.025ng/mL。

[1007] 在表17中这些结果表明口服给予化合物KC-4导致由这些实施方案中的氢可酮药物前体释放氢可酮。

[1008] 实例34: IV给予大鼠化合物KC-4之后的药物动力学

[1009] 这个实例比较了静脉内(IV)给予化合物KC-4之后在大鼠中药物前体与氢可酮的血浆浓度。

[1010] 将化合物KC-4(它可以如实例14中所述来制备)溶解在盐水中并且按2mg/kg的剂量注入4只颈静脉插管的雄性Sprague Dawley大鼠的尾静脉。在规定的时间点处抽取血样,通过在4℃下在5,400rpm下离心5分钟来收获血浆,将100微升(μl)血浆从每个样品转移到含有2μl甲酸的新鲜的试管中。将这些试管涡旋5-10秒钟,立即置于干冰中并且然后保存在-80℃冷冻机中直至用高效液相色谱法/质谱法(HPLC/MS)进行分析。

[1011] 表18和图15提供了对于静脉内给予化合物KC-4的大鼠化合物KC-4和氢可酮的暴露结果。表18中的结果对应地报告为化合物KC-4和氢可酮(HC)的最大血浆浓度(Cmax)(平均数±标准差)。

[1012] 表18. 大鼠血浆中化合物KC-4和氢可酮的Cmax

[1013]	KC-4 剂量, mg/kg	KC-4 剂 量, μmol/kg	KC-4 Cmax ± sd, ng/mL*	HC Cmax ± sd, ng/mL^
	2	2.8	3960 ± 570	0.224 ± 0.020

[1014] *定量的下限是0.05ng/mL。

[1015] ^定量的下限是0.025ng/mL。

[1016] 表18和图15表明在大鼠中静脉内给予化合物KC-4后氢可酮的血浆浓度仅是化合物KC-4血浆浓度的0.006%,表明化合物KC-4的IV给药确实没有导致显著的氢可酮释放。

[1017] 实例35: 将化合物KC-4和胰蛋白酶抑制剂化合物109口服给予大鼠

[1018] 这个实例表明这些实施方案的胰蛋白酶抑制剂影响药物从口服给予的化合物KC-4释放进入血浆的能力。

[1019] 将化合物KC-4的盐水溶液(如实例12中所述而制备)按8.4μmol/kg(6mg/kg)的剂量与或不与55μmol/kg(30mg/kg)化合物109(目录号3081, Tocris 生物科学(Tocris Bioscience)或目录号WS38665, 水石层技术(Waterstone Technology))通过口服强饲法按如表19中所指出的共剂量给予颈静脉插管的雄性Sprague Dawley大鼠(每组4只),在口服给药前这些大鼠已经禁食16-18小时。在规定的时间点处抽取血样,通过在4℃下在5,400rpm下离心5分钟来收获血浆,将100微升(μl)血浆从每个样品转移到含有2μl甲酸的新鲜的试管中。将这些试管涡旋5-10秒钟,立即置于干冰中并且然后保存-80℃冷冻机中直至用HPLC/MS进行分析。

[1020] 表19和图16提供对于胰蛋白酶抑制剂不存在或存在下用化合物KC-4给予大鼠的氢可酮暴露的结果。在表19中的结果报告为(a)氢可酮(HC)的最大血浆浓度(C_{max})(平均数±标准差)和(b)给予化合物KC-4之后达到最大氢可酮浓度的时间(T_{max})(平均数±标准差),以及(c)从0到24小时在曲线下的区域(平均数±标准差)。

[1021] 表19.大鼠血浆中氢可酮的C_{max}、T_{max}、和AUC值

[1022]

KC-4 剂量, mg/kg	KC-4 剂 量, μmol/kg	化合物 109 剂量 mg/kg	化合物 109 剂量, μmol/kg	HC C _{max} ± sd, ng/mL	T _{max} ± sd, hr	AUC ± sd (ng x hr)/mL
6	8.4	0	0	0.0667 ± 0.019	4.5 ± 2.6	0.315 ± 0.063
6	8.4	30	55	0.0064 ± 0.013	8.0 ± 0.0	0.016 ± 0.032

[1023] 定量的下限是0.025ng/mL。

[1024] 图16比较了在将化合物KC-4与或不与共剂量的胰蛋白酶抑制剂P0给予之后随时间的氢可酮释放的平均血浆浓度。

[1025] 表19和图16中的结果表明就抑制C_{max}和AUC以及延迟T_{max}这两者而言化合物109减弱了化合物KC-4释放氢可酮的能力。

[1026] 实例36:P0给予大鼠化合物KC-5之后的药物动力学

[1027] 这个实例表明在口服(P0)化合物KC-5时,羟考酮释放进入血浆。

[1028] 将化合物KC-5(如实例13中所述而制备)的盐水溶液通过口服强饲法按如表20中所指出的剂量给予颈静脉插管的雄性Sprague Dawley大鼠(每组4只)体内,在口服给药前这些大鼠已经禁食16-18小时。在规定的时点处抽取血样,通过在4℃下在5,400rpm下离心5分钟来收获血浆,将100微升(μl)血浆从每个样品转移到含有2μl甲酸的新鲜的试管中。将这些试管涡旋5-10秒钟,立即置于干冰中并且然后保存-80℃冷冻机中直至用HPLC/MS进行分析。

[1029] 表20和图17提供了对于口服给予化合物KC-5的羟考酮暴露结果。在表20中的结果报告为(a)羟考酮(OC)的最大血浆浓度(C_{max})(平均数±标准差)和(b)给予化合物KC-5之后达到最大羟考酮浓度的时间(T_{max})(平均数±标准差),以及(c)从0到8小时在曲线下的区域(AUC)((ng x hr)/mL)(平均数±标准差)。

[1030] 表20.大鼠血浆中羟考酮(OC)的C_{max}、T_{max}、和AUC值。

[1031]

化合物	剂量 mg/kg	剂量 μmol/kg	OC C _{max} ± sd, ng/mL	T _{max} ± sd, hr	AUC ± sd (ng x hr)/mL
KC-5	24	30.5	2.06 ± 0.45	2.0 ± 0.0	9.61 ± 1.4

[1032] 定量的下限是0.025ng/mL。

[1033] 图17表明在给予化合物KC-5P0之后随时间的羟考酮释放的平均血浆浓度。

[1034] 在表20和图17中的结果表明口服给予化合物KC-5产生的羟考酮血浆浓度展示了:与给予羟考酮相比,羟考酮的一个受抑制的C_{max}和AUC以及延迟的T_{max}(见实例15)。

[1035] 实例37:

[1036] IV给予大鼠化合物KC-5之后的药物动力学。

[1037] 这个实例比较了静脉内(IV)给予化合物KC-5之后在大鼠中药物前体与羟考酮的

血浆浓度。

[1038] 将化合物KC-5(它可以如实例13中所述来制备)溶解在盐水中并且按2mg/kg的剂量注入4只颈静脉插管的雄性Sprague Dawley大鼠的尾静脉。在规定的时间点处抽取血样,通过在4℃下在5,400rpm下离心5分钟来收获血浆,将100微升(μ l)血浆从每个样品转移到含有2 μ l甲酸的新鲜的试管中。将这些试管涡旋5-10秒钟,立即置于干冰中并且然后保存在-80℃冷冻机中直至用高效液相色谱法/质谱法(HPLC/MS)进行分析。

[1039] 表21和图18提供了对于静脉内给予化合物KC-5的大鼠化合物KC-5和羟考酮的暴露结果。表21中的结果对应地报告为化合物KC-5和羟考酮(OC)的最大血浆浓度(C_{max})(平均数 $\pm$ 标准差)。

[1040] 表21. 大鼠血浆中化合物KC-5和羟考酮的C_{max}

[1041]	KC-5 剂量, mg/kg	KC-5 剂 量, μ mol/kg	KC-5 C _{max} $\pm$ sd, ng/mL*	OC C _{max} $\pm$ sd, ng/mL [^]
	2	2.5	3140 $\pm$ 270	0.878 $\pm$ 0.78

[1042] *定量的下限是0.100ng/mL。

[1043] [^]定量的下限是0.0125ng/mL。

[1044] 表21和图18表明在大鼠中IV给予化合物KC-5后羟考酮的血浆浓度仅是化合物KC-5血浆浓度的0.028%,表明化合物KC-5的IV给药确实没有导致显著的羟考酮释放。

[1045] 实例38: IV给予大鼠化合物KC-5或羟考酮之后的药物动力学: 血浆以及脑脊液穿透性

[1046] 这个实例比较了对大鼠静脉内(IV)给予对应的化合物之后,药物前体化合物KC-5与羟考酮的血浆和脑脊液(CSF)浓度。血浆/CSF分布系数预测化合物穿透血-脑屏障的能力。

[1047] 将化合物KC-5(可以如在实例13中所说明的而制备它)以10mg/kg的剂量、或羟考酮的等摩尔剂量溶解在盐水中并且注入4只雄性SpragueDawley大鼠的尾静脉。2分钟后,用二氧化碳窒息麻醉这些大鼠,在规定的时间点处抽取血样,通过在4℃下在5,400rpm下离心5分钟来收获血浆,将100 μ l血浆从每个样品转移到含有2 μ l甲酸的新鲜的试管中。使用连接到聚氨酯导管型MRE-040管道(布伦特里科学公司(Braintree Scientific, Inc.))的22x 1英寸规格针收集该CSF流体。将该针刚好插入低于枕骨大孔区域颈背的顶部,并且将澄清的CSF流体收集进入导管并且转移进入接收管。在4℃下将这些CSF样品按5,400rpm离心5分钟,并且从每个样品转移出100 μ l CSF进入一个新鲜的管。将这些血浆和CSF样品立即置于干冰中,并且然后保存在一个-80℃冷冻机中直至用高效液相色谱法/质谱法(HPLC/MS)进行分析。为了研究化合物KC-5和羟考酮随着时间的血浆和CSF穿透率,对额外组的4只大鼠给予如上说明的化合物并且在限定的时间点麻醉。如上说明收集血浆和CSF并且分析。来自这些大鼠的结果表明在给药之后在血浆和CSF隔室中快速达到平衡,而且在CSF和血浆之间分布的程度与跨越时间点一致。因此,仅在表22中报告了2分钟时间点的数据。

[1048] 对于每一组4只大鼠在表22中的结果被报告为该指示化合物在血浆或CSF中平均的浓度。表22还提供了血浆对CSF(血浆/CSF)分布系数,即指示化合物在血浆中浓度与在CSF中浓度的比率。

[1049] 表22. 化合物KC-5和羟考酮的平均数血浆和CSF浓度值以及分布系数

[1050]

化合物	化合物在血浆中的 浓度, ng/mL	化合物在 CSF 中的 浓度, ng/mL	血浆/CSF 分布系 数
化合物 KC-5	54,900	36.4	1,508
OC	10,300	2,158	4.8

[1051] 在表22中这些结果表明化合物KC-5对羟考酮的相对血浆/CSF分布系数是大约316 (即1,508/4.8);亦即化合物KC-5比羟考酮的CSF渗透小约316倍。另外,如实例24所示,化合物KC-5的药物/药物前体相对效能是大约50。因此,化合物KC-5在按等摩尔量静脉内给予时,与羟考酮相比,预期对CNS μ -阿片受体的有效性低大约15,800-倍(即316x 50)。

[1052] 实例39:P0给予大鼠化合物KC-6之后的药物动力学

[1053] 这个实例表明在口服(P0)化合物KC-6时,羟考酮释放进入血浆。

[1054] 将化合物KC-6(如实例14中所述而制备)的盐水溶液通过口服强饲法按如表23中所指出的剂量给予颈静脉插管的雄性Sprague Dawley大鼠(每组4只)体内,在口服给药前这些大鼠已经禁食16-18小时。在规定的时间点处抽取血样,通过在4℃下在5,400rpm下离心5分钟来收获血浆,将100微升(μ l)血浆从每个样品转移到含有2 μ l甲酸的新鲜的试管中。将这些试管涡旋5-10秒钟,立即置于干冰中并且然后保存-80℃冷冻机中直至用HPLC/MS进行分析。

[1055] 表23和图19提供了对于口服给予化合物KC-6的羟考酮暴露结果。在表23中的结果报告为(a)羟考酮(OC)的最大血浆浓度(C_{max})(平均数 $\pm$ 标准差)和(b)给予化合物KC-6之后达到最大羟考酮浓度的时间(T_{max})(平均数 $\pm$ 标准差),以及(c)从0到8小时在曲线下的区域(AUC)((ng x hr)/mL)(平均数 $\pm$ 标准差)。

[1056] 表23. 大鼠血浆中羟考酮的 C_{max} 、 T_{max} 、和AUC值。

[1057]

化合物	剂量 mg/kg	剂量 μ mol/kg	OC $C_{max} \pm$ sd, ng/mL	$T_{max} \pm$ sd, hr	AUC $\pm$ sd (ng x hr)/mL
KC-6	24	30	2.72 $\pm$ 0.18	4.25 $\pm$ 1.5	15.1 $\pm$ 0.75

[1058] 定量的下限是0.025ng/mL。

[1059] 图19表明在给予化合物KC-6P0之后随时间的羟考酮释放的平均血浆浓度。

[1060] 在表23和图19中的结果表明口服给予化合物KC-6产生的羟考酮血浆浓度展示了:与给予羟考酮相比,羟考酮的一个受抑制的 C_{max} 和AUC以及延迟的 T_{max} (见实例15)。

[1061] 实例40:IV给予大鼠化合物KC-6之后的药物动力学。

[1062] 这个实例比较了静脉内(IV)给予化合物KC-6之后在大鼠中药物前体与羟考酮的血浆浓度。

[1063] 将化合物KC-6(它可以如实例14中所述来制备)溶解在盐水中并且按2mg/kg的剂量注入4只颈静脉插管的雄性Sprague Dawley大鼠的尾静脉。在规定的时间点处抽取血样,通过在4℃下在5,400rpm下离心5分钟来收获血浆,将100微升(μ l)血浆从每个样品转移到含有2 μ l甲酸的新鲜的试管中。将这些试管涡旋5-10秒钟,立即置于干冰中并且然后保存

在-80℃冷冻机中直至用高效液相色谱法/质谱法(HPLC/MS)进行分析。

[1064] 表24和图20提供了对于静脉内给予化合物KC-6的大鼠化合物KC-6和羟考酮的暴露结果。表24中的结果对应地报告为化合物KC-6和羟考酮(OC)的最大血浆浓度(C_{max})(平均数±标准差)。

[1065] 表24. 大鼠血浆中化合物KC-6和羟考酮的C_{max}

[1066]	KC-6 剂量, mg/kg	KC-6 剂量, μmol/kg	KC-6 C _{max} ± sd, ng/mL	OC C _{max} ± sd, ng/mL
	2	2.5	6360 ± 2300*	0.960 ± 0.22^

[1067] *定量的下限是0.05ng/mL。

[1068] ^定量的下限是0.1ng/mL。

[1069] 表24和图20表明在大鼠中静脉内给予化合物KC-6后羟考酮的血浆浓度仅是化合物KC-6血浆浓度的0.015%，表明化合物KC-6的IV给药确实没有导致显著的羟考酮释放。

[1070] 实例41: IV给予大鼠化合物KC-6或之后的药物动力学: 血浆和脑脊液穿透率。

[1071] 这个实例比较了对大鼠静脉内(IV)给予对应的化合物之后, 药物前体化合物KC-6与羟考酮的血浆和脑脊液(CSF)浓度。血浆/CSF分布系数预测化合物穿透血-脑屏障的能力。

[1072] 将化合物KC-6(可以如在实例14中所说明的而制备它)以7.5mg/kg的剂量、和7.5mg/kg剂量的羟考酮溶解在盐水中并且注入4只雄性SpragueDawley大鼠的尾静脉。2分钟后, 用二氧化碳窒息麻醉这些大鼠, 在规定的时间点处抽取血样, 通过在4℃下在5,400rpm下离心5分钟来收获血浆, 将100μl血浆从每个样品转移到含有2μl甲酸的新鲜的试管中。使用连接到聚氨酯导管型MRE-040管道(Braintree Scientific, Inc.)的22x 1英寸规格针收集该CSF流体。将该针刚好插入低于枕骨大孔区域颈背的顶部, 并且将澄清的CSF流体收集进入导管并且转移进入接收管。在4℃下将这些CSF样品按5,400rpm离心5分钟, 并且从每个样品转移出100μl CSF进入一个新鲜的管。将这些血浆和CSF样品立即置于干冰中, 并且然后保存在一个-80℃冷冻机中直至用高效液相色谱法/质谱法(HPLC/MS)进行分析。为了研究化合物KC-6和羟考酮随着时间的血浆和CSF穿透率, 对额外组的4只大鼠给予如上说明的化合物并且在限定的时间点麻醉。如上说明收集血浆和CSF并且分析。来自这些大鼠的结果表明在给药之后在血浆和CSF隔室中快速达到平衡, 而且在CSF和血浆之间分布的程度与跨越时间点一致。因此, 仅在表25中报告了2分钟时间点的数据。

[1073] 对于每一组4只大鼠在表25中的结果被报告为该指示化合物在血浆或CSF中平均的浓度。表25还提供了血浆对CSF(血浆/CSF)分布系数, 即指示化合物在血浆中浓度与在CSF中浓度的比率。

[1074] 表25. 化合物KC-6和羟考酮的平均数血浆和CSF浓度值以及分布系数

[1075]

化合物	化合物在血浆中的浓度, ng/mL	化合物在 CSF 中的浓度, ng/mL	血浆/CSF 分布系数
化合物 KC-6	60,400	74.1	815
OC	10,300	2,158	4.8

[1076] 在表25中这些结果表明化合物KC-6对羟考酮的相对血浆/CSF分布系数是大约171

(即 $815/4.8$);亦即化合物KC-6比羟考酮的CSF渗透小约171倍。另外,如实例24所示,化合物KC-6的药物/药物前体相对效能是大约23。因此,化合物KC-6在按等摩尔量静脉内给予时,与羟考酮相比,预期对CNS μ -阿片受体的有效性低大约3,940倍(即 171×23)。

[1077] 虽然参考其具体的实施方案已经描述了本发明,本领域普通技术人员应当理解的是在不偏离本发明的真实精神和范围下可以进行多种改变并且可以取代多个等效物。此外,可以做出多种变更以使具体的情况、材料、物质的组成、方法、一个或多个方法步骤适合于本发明的目标、精神以及范围。所有这些变更旨在包括在在此随附的权利要求的范围内。

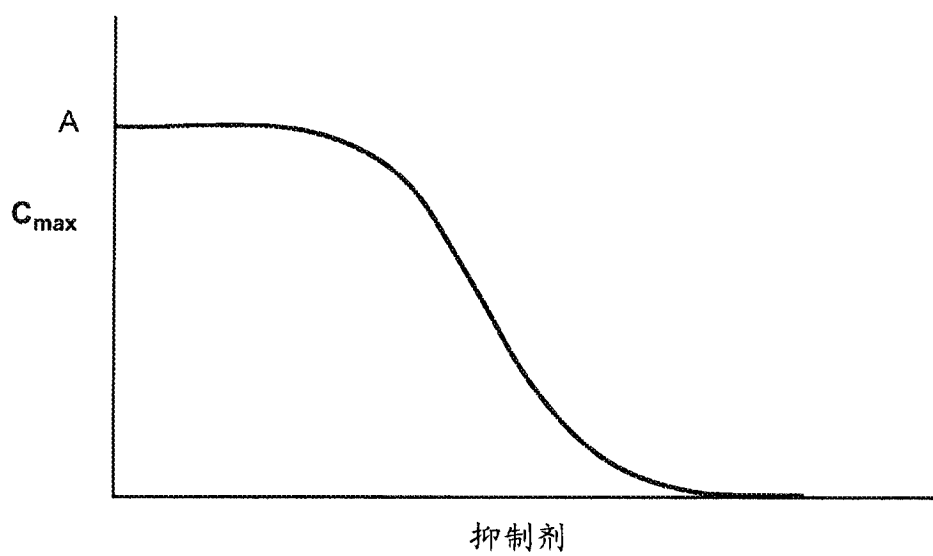


图1

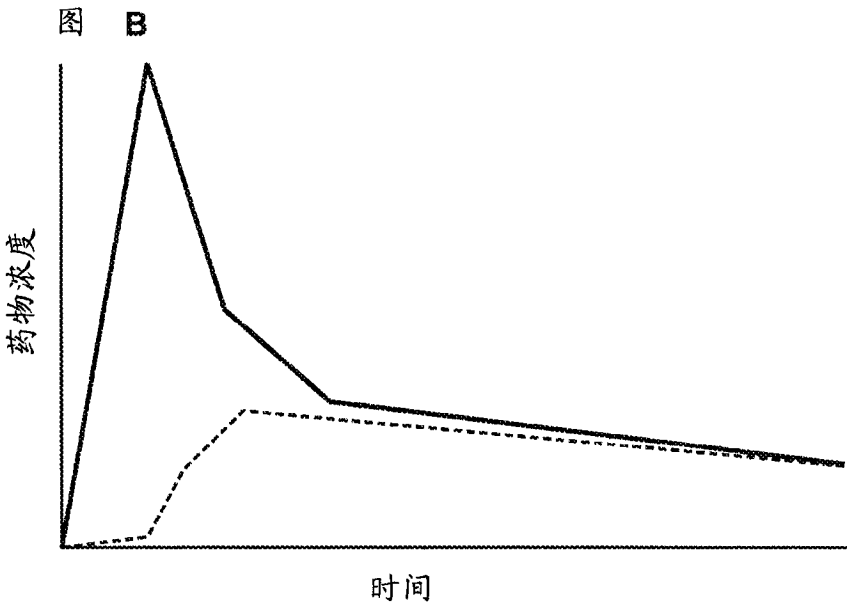
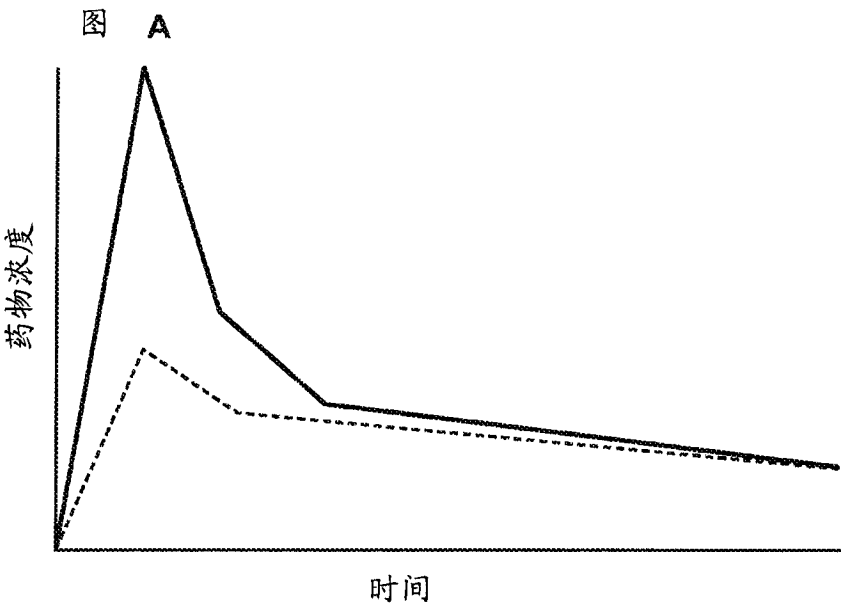


图2

图 C

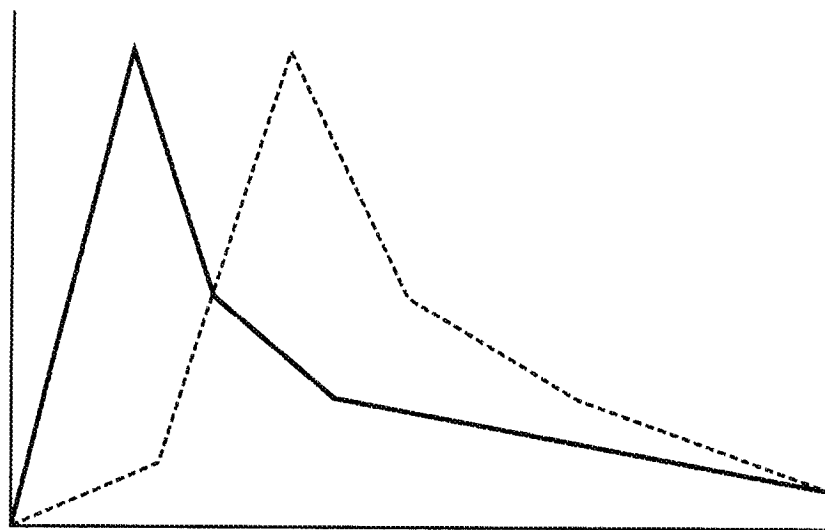


图2(续)

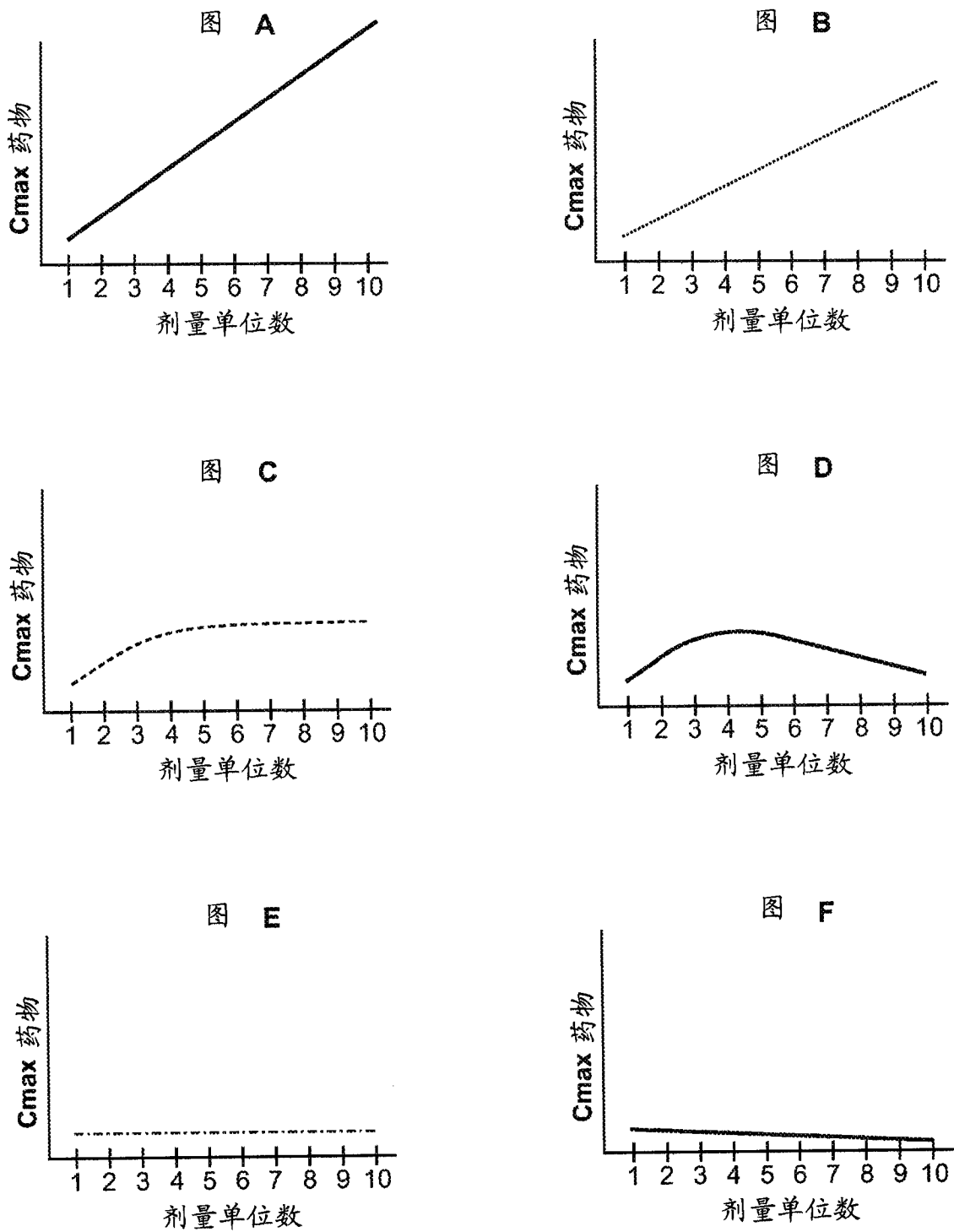


图3

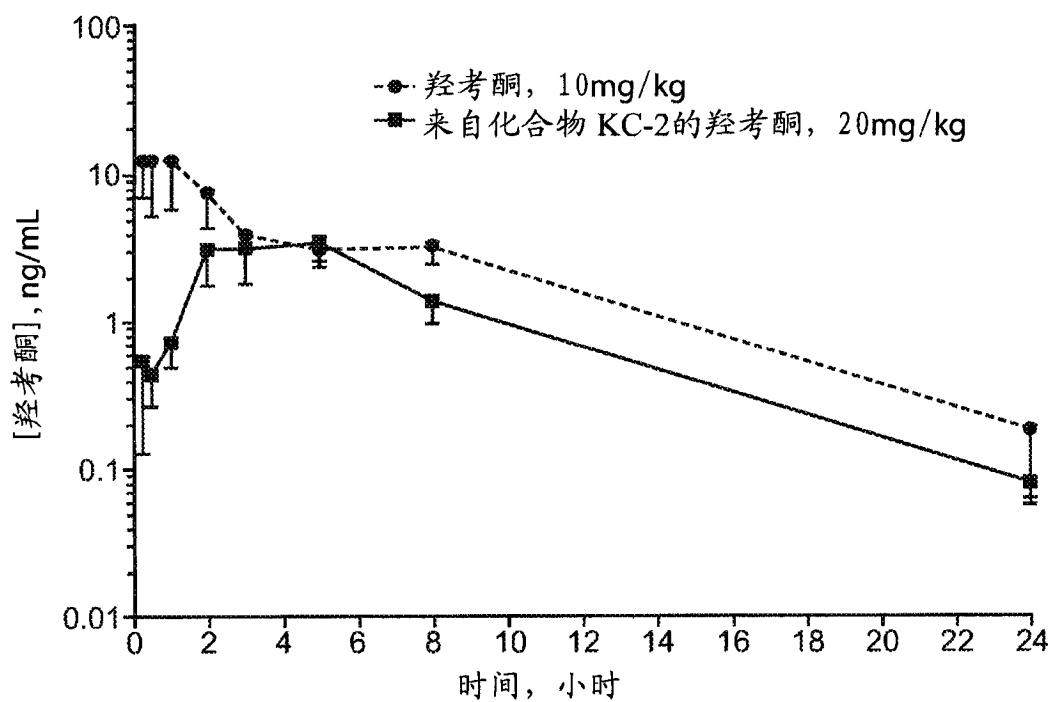


图4

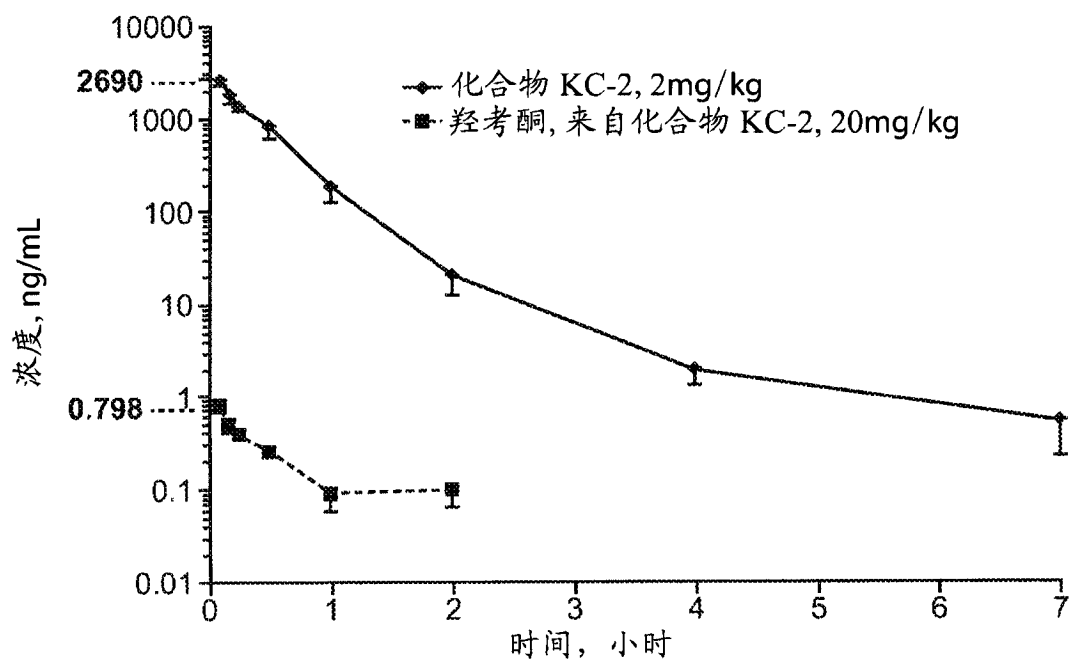


图5

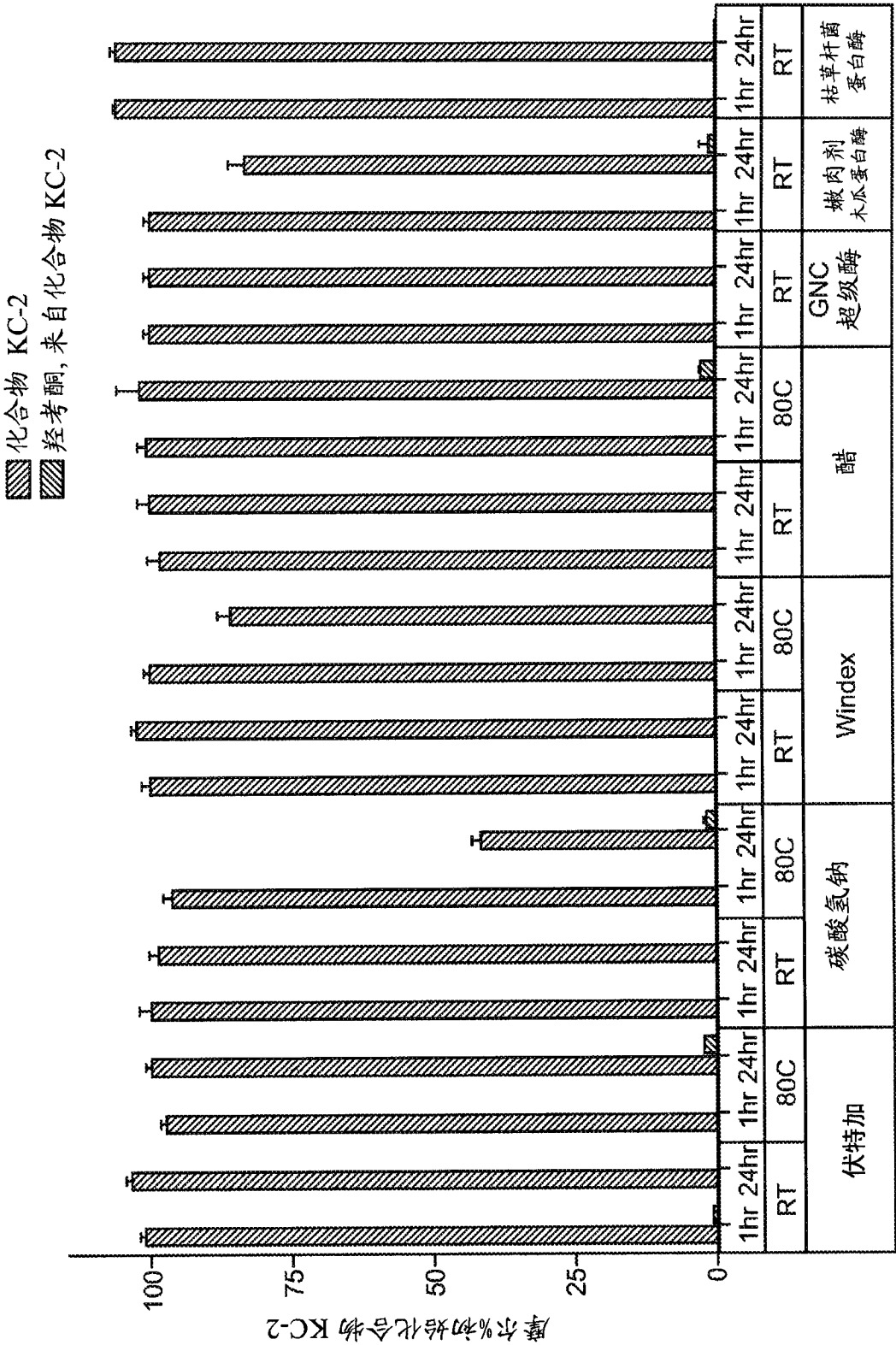


图6

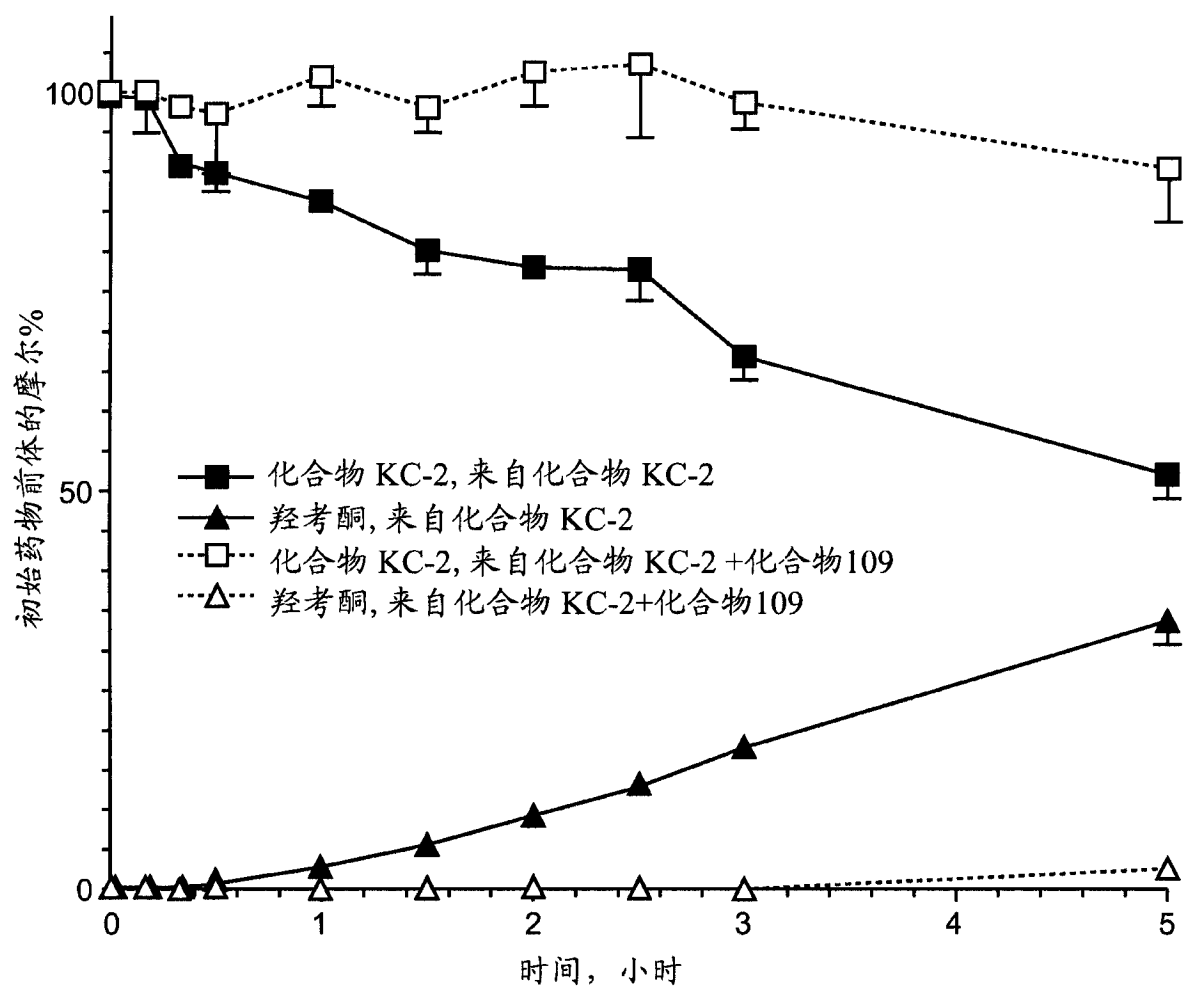


图7

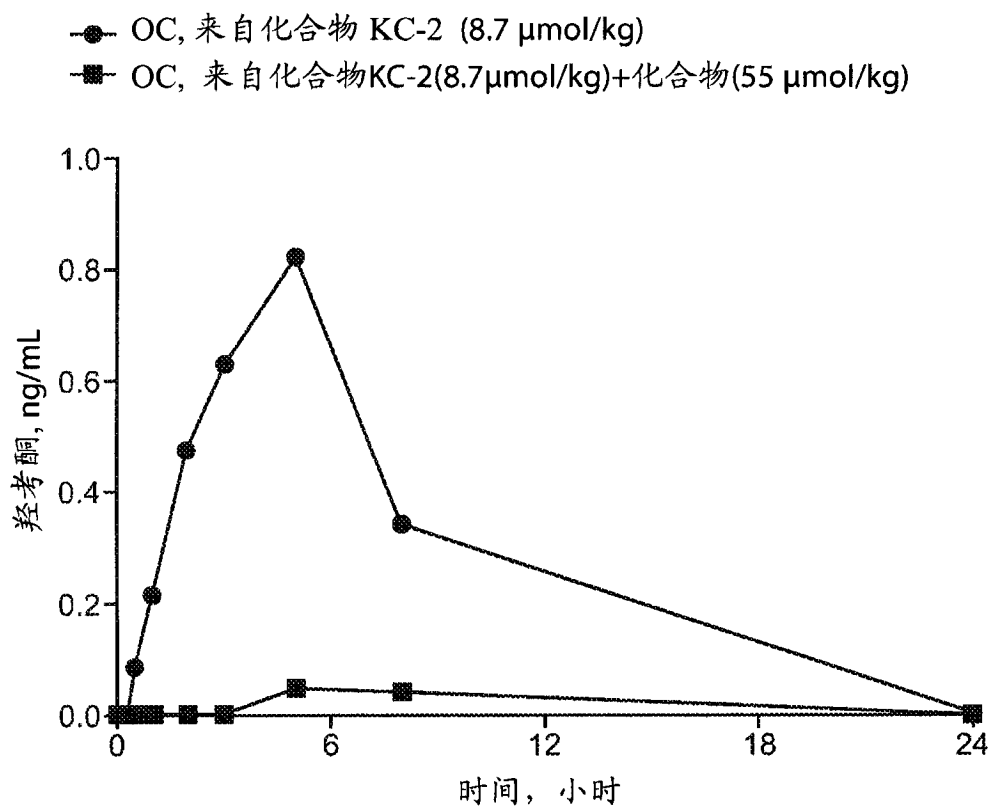


图8

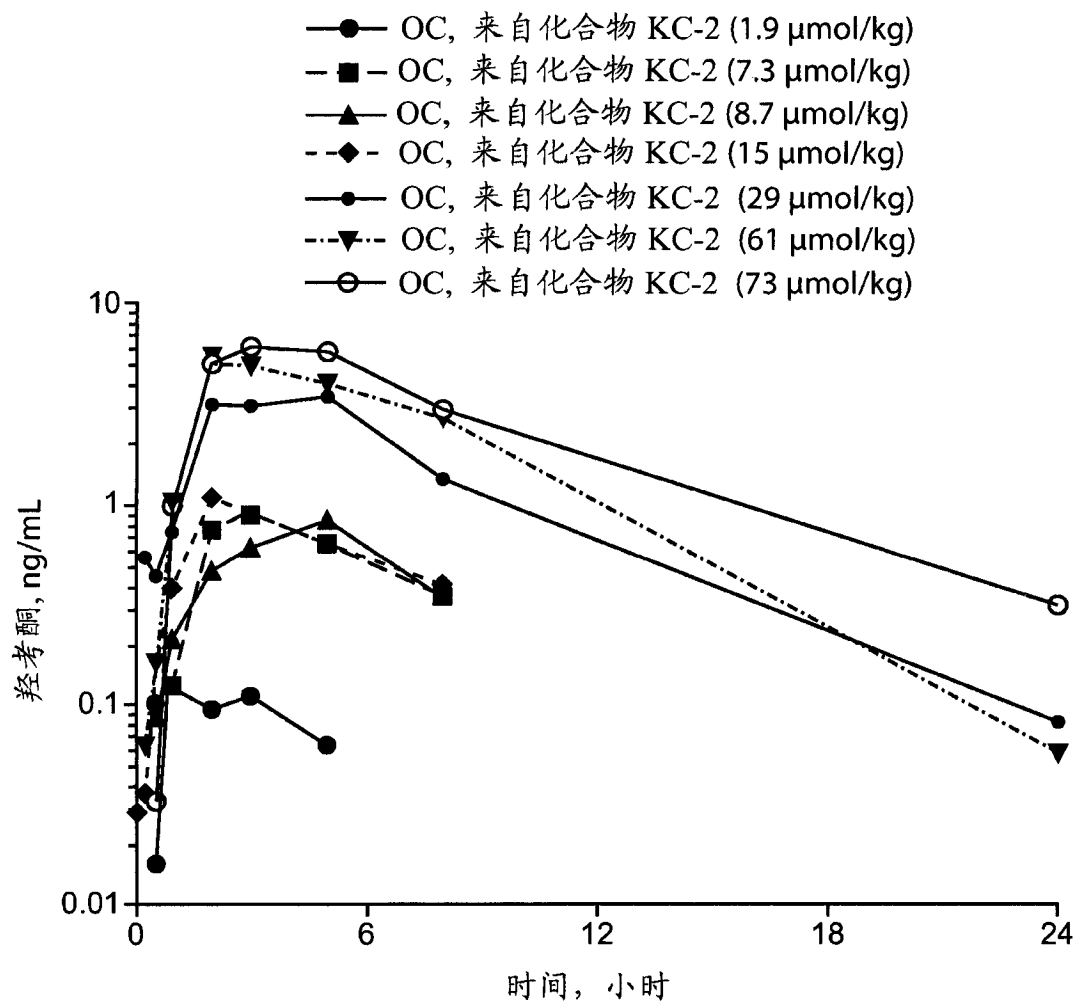


图9

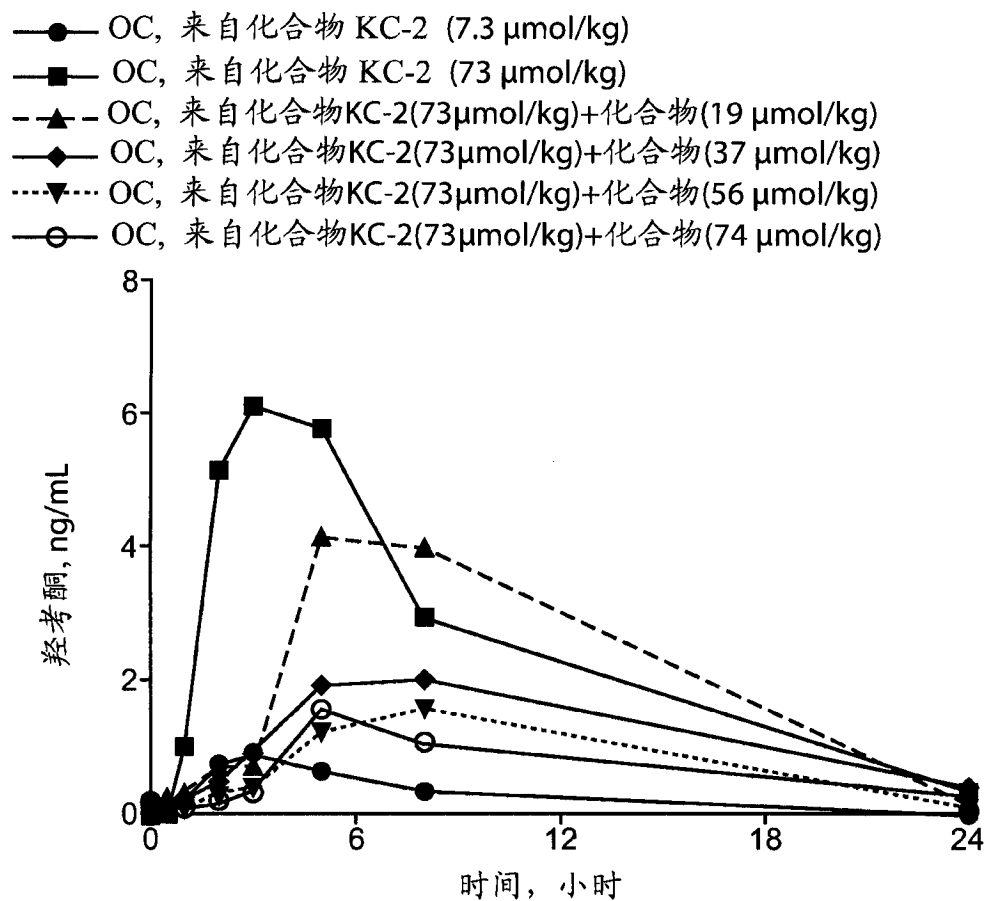


图10

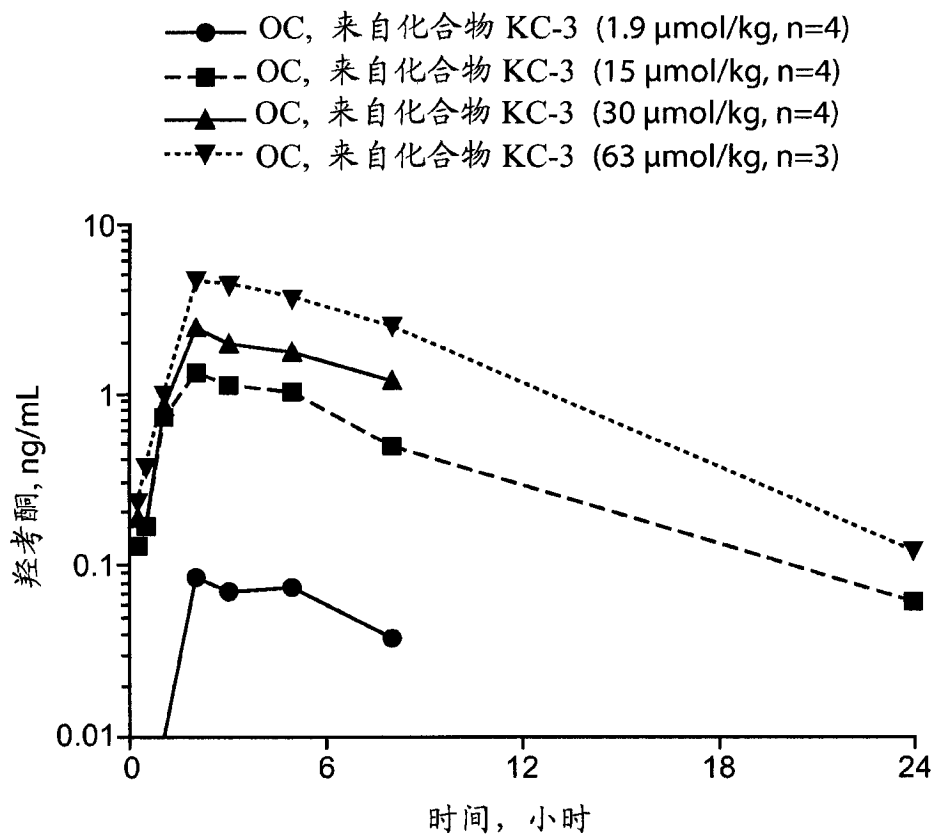


图11

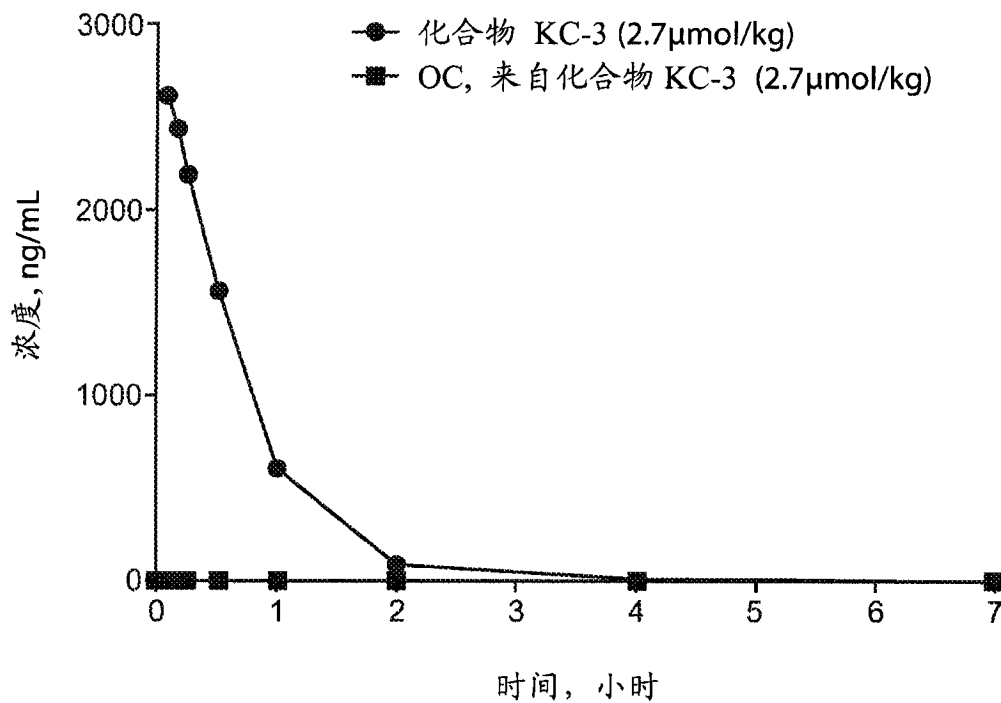


图12

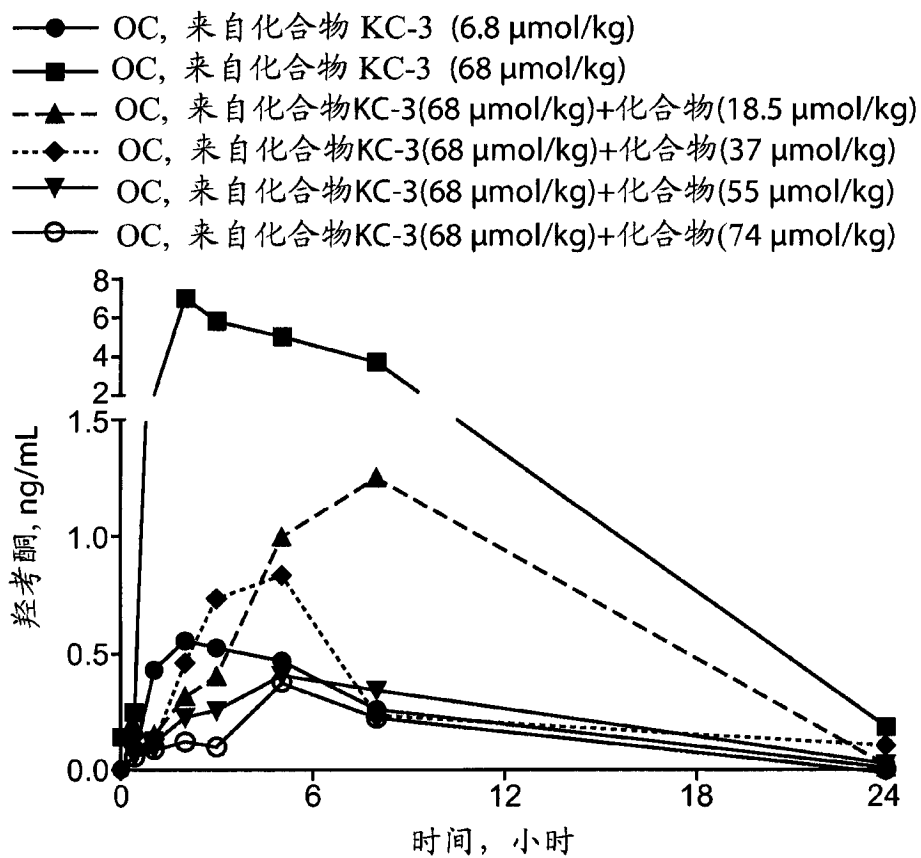


图13

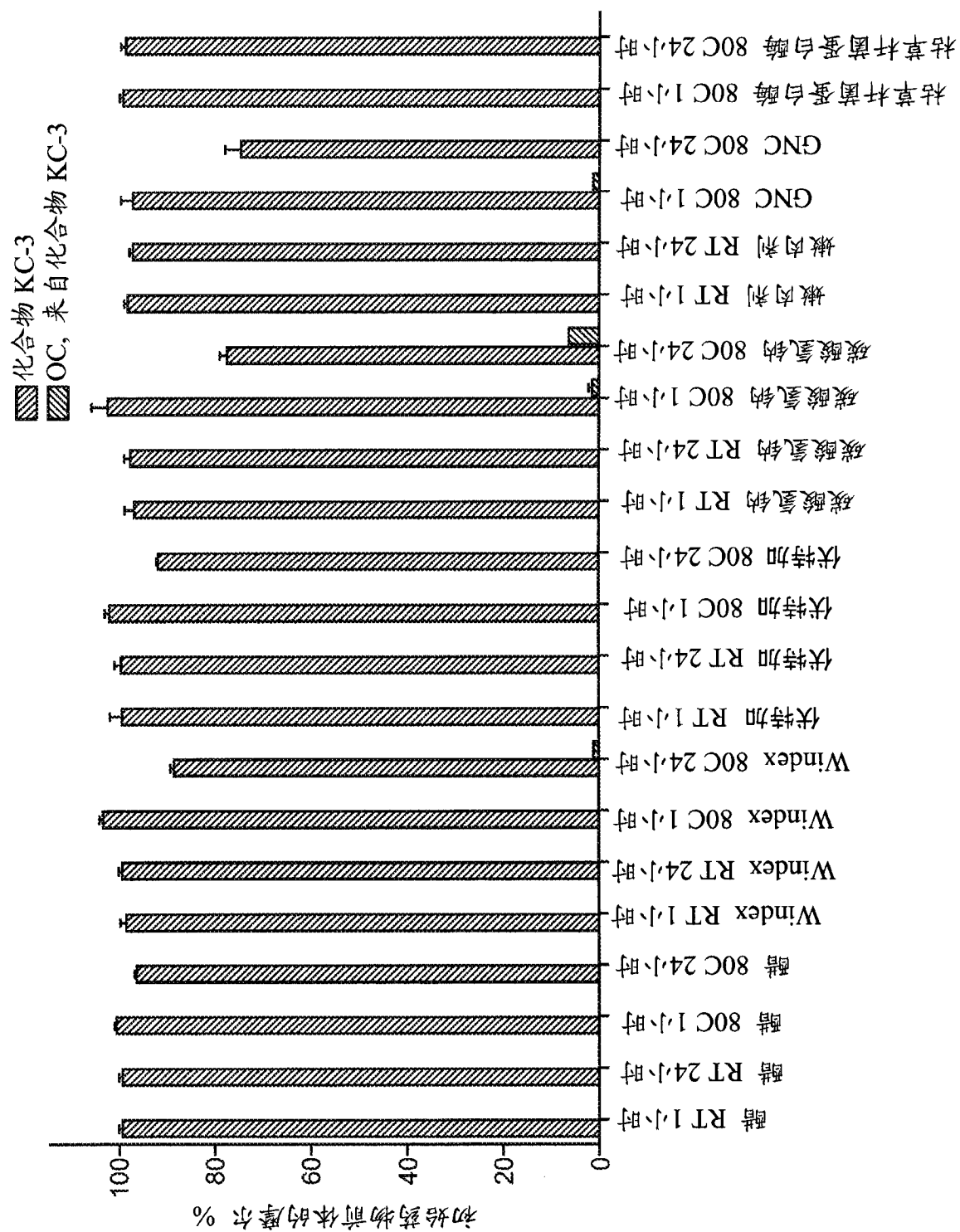


图14

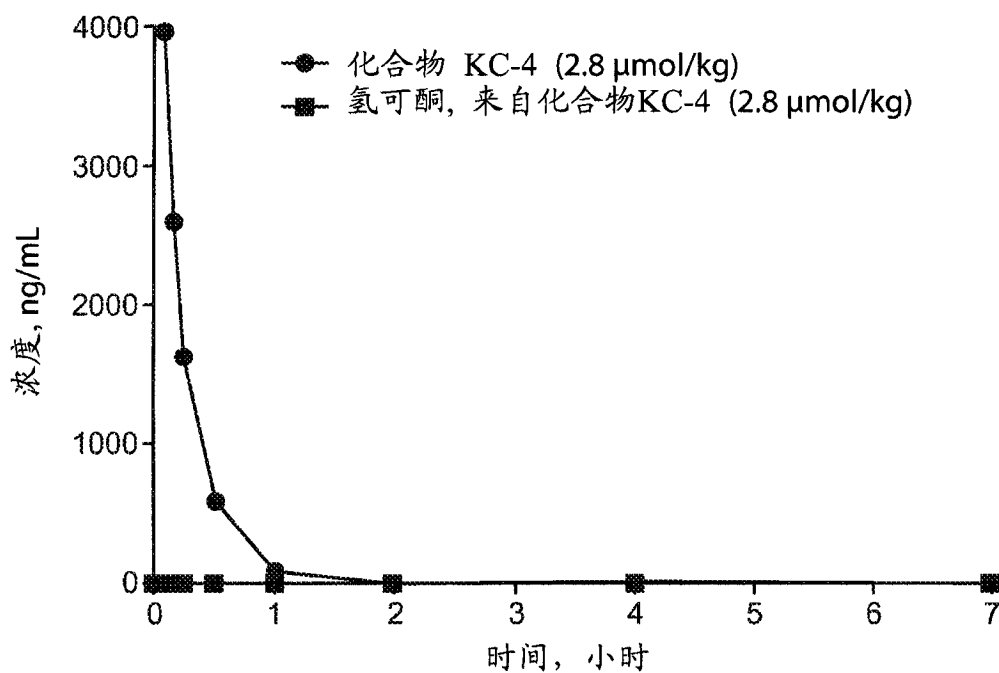


图15

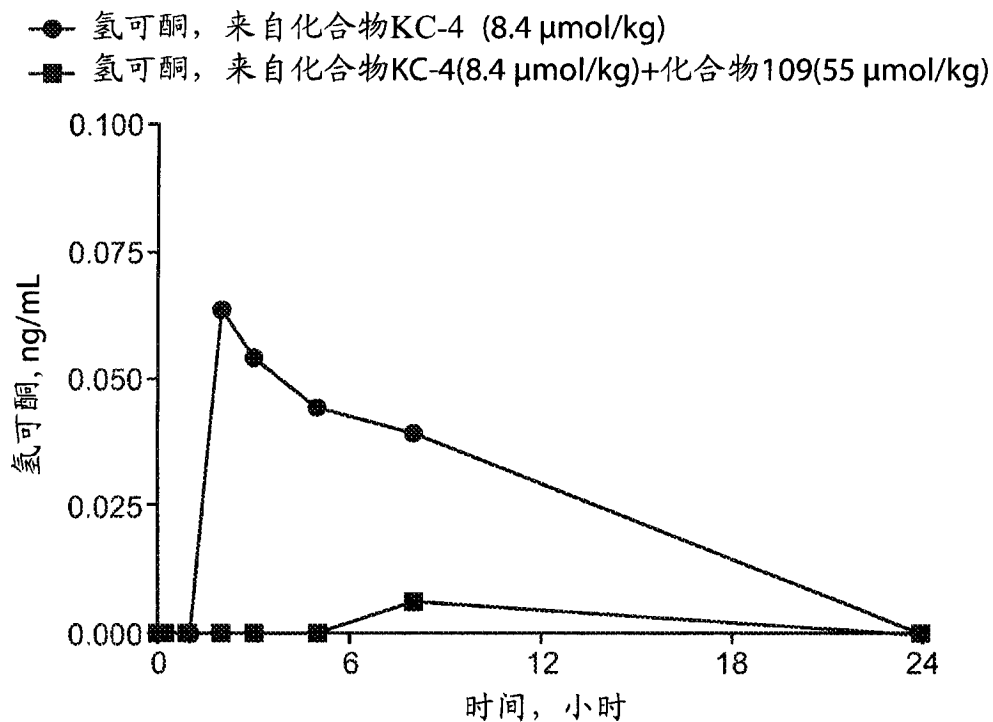


图16

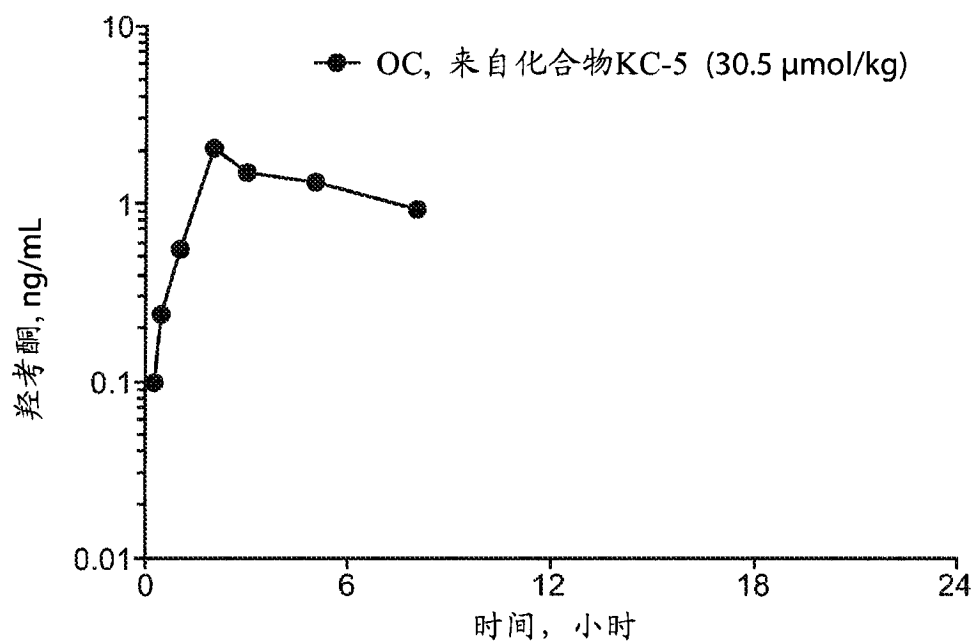


图17

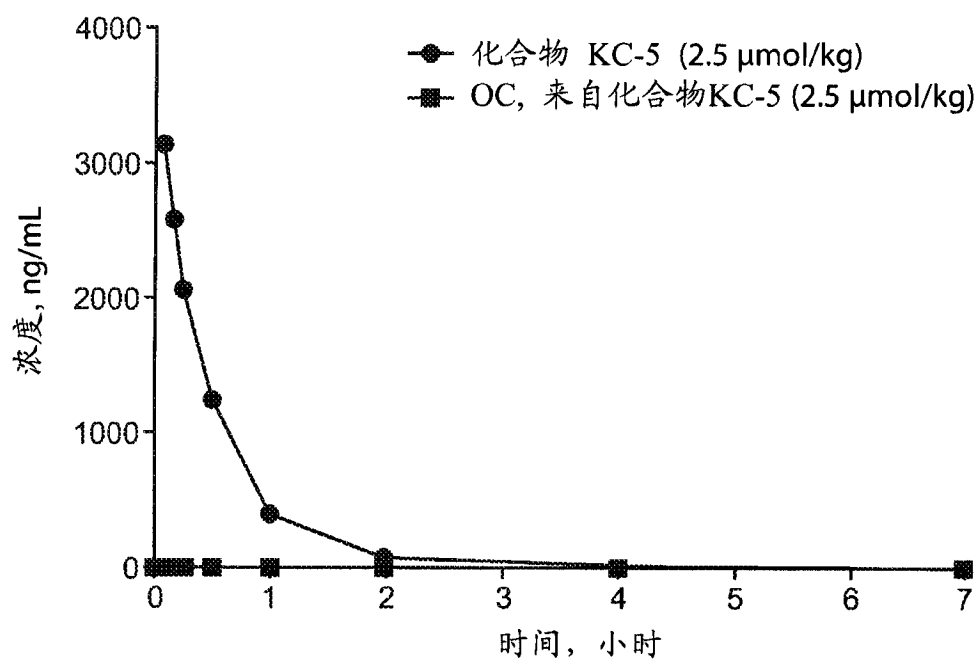


图18

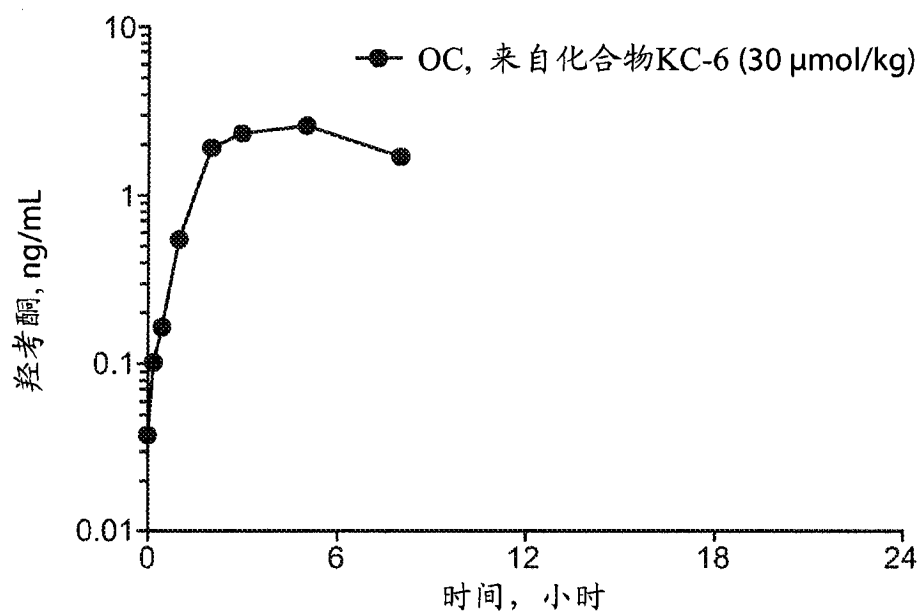


图19

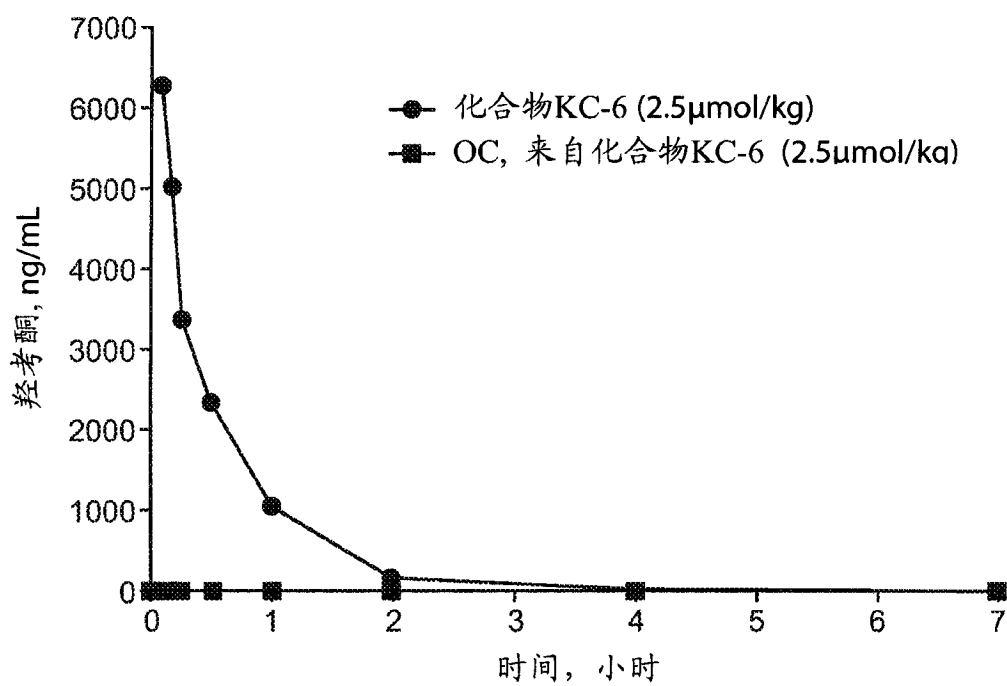


图20