



(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 106102743 A

(43)申请公布日 2016.11.09

(21)申请号 201580012352.1

(22)申请日 2015.03.06

(30)优先权数据

1403944.0 2014.03.06 GB

(85)PCT国际申请进入国家阶段日

2016.09.06

(86)PCT国际申请的申请数据

PCT/GB2015/050654 2015.03.06

(87)PCT国际申请的公布数据

W02015/132608 EN 2015.09.11

(71)申请人 武田药品工业株式会社

地址 日本大阪府大阪市

(72)发明人 S.阿尔蒙德

(74)专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司 72001

代理人 黄登高 刘力

(51)Int.Cl.

A61K 31/501(2006.01)

A61P 25/00(2006.01)

A61P 25/14(2006.01)

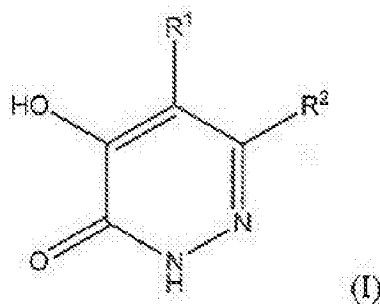
权利要求书4页 说明书11页

(54)发明名称

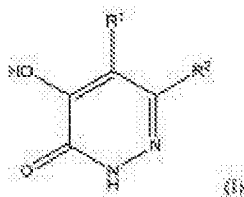
用于预防或治疗共济失调病症的哒嗪衍生物

(57)摘要

本发明提供了用于预防或治疗共济失调病症的式(I)化合物及其药学上可接受的盐, (I)其中R¹和R²如说明书中所定义。



1. 一种用于预防或治疗共济失调病症的式(I)化合物或其药学上可接受的盐,



其中

R^1 表示氢或氟原子或者三氟甲基;

R^2 表示基团 $-X-Y-R^3$;

X和Y各自独立地表示键、氧原子或者基团 $-C(O)$ 、 $-S(O)_n$ 、 $-C(O)NR^4$ 、 $-S(O)_2NR^4$ 、 $-NR^4$ 、



或 $-CR^4R^5-$,前提是X和Y二者不能同时表示键,并且前提是如果X和Y二

者均不是键时,则X和Y中的至少一个表示 $-CR^4R^5-$;

n是0、1或2;

每个 R^4 独立地表示氢原子或 C_1 - C_6 烷基或 C_1 - C_6 卤代烷基;

每个 R^5 独立地表示氢原子、 C_1 - C_6 烷基或 C_1 - C_6 卤代烷基或者 $=CH-$;

R^3 表示3至10元饱和或不饱和碳环或杂环环系,所述环系本身任选地被选自以下的至少一个取代基取代:卤素、羟基、氰基、氧代基、 C_1 - C_6 烷基、 C_2 - C_6 烯基、 C_1 - C_6 卤代烷基、 C_1 - C_6 羟烷基、 C_1 - C_6 烷氧基、 C_1 - C_6 卤代烷氧基、 C_1 - C_6 烷硫基、 C_1 - C_6 烷基亚磺酰基、 C_1 - C_6 烷基磺酰基、 C_1 - C_6 烷羰基、 C_1 - C_6 烷基羰基氧基、 C_1 - C_6 烷氧基羰基、氨基、 $-CON(R^6)_2$ 、 C_1 - C_6 烷基氨基、二- $(C_1$ - C_6 烷基)氨基、 C_3 - C_6 环烷基、 C_3 - C_6 环烷氧基、 C_3 - C_6 环烷基甲基、 $-[O]_p-(CH_2)_q-O-R^7$,以及4至6元饱和或不饱和杂环(任选地被选自 C_1 - C_4 烷基和 C_1 - C_4 烷氧基的至少一个取代基取代);

每个 R^6 独立地表示氢原子或 C_1 - C_6 烷基;

p是0或1;

q是1、2、3或4;以及

R^7 表示 C_1 - C_6 烷基。

2. 根据权利要求1所述的化合物,其用于预防或治疗脊髓小脑共济失调病症或弗里德赖希氏共济失调。

3. 根据权利要求1或权利要求2所述的化合物,其选自:

4-羟基-6-(2-苯基乙基)哒嗪-3(2H)-酮;

6-[2-(4-氟苯基)乙基]-4-羟基哒嗪-3(2H)-酮;

4-羟基-6-{2-[5-(三氟甲基)吡啶-2-基]乙基}哒嗪-3(2H)-酮;

6-[(4-氯苄基)磺酰基]-4-羟基哒嗪-3(2H)-酮;

4-羟基-6-{2-[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]乙基}哒嗪-3(2H)-酮;

6-[2-(3-氟苯基)乙基]-4-羟基哒嗪-3(2H)-酮;

6-[2-(2-氟苯基)乙基]-4-羟基哒嗪-3(2H)-酮;

6-[2-(3,5-二氟苯基)乙基]-4-羟基哒嗪-3(2H)-酮;

6-[2-(3,4-二氟苯基)乙基]-4-羟基哒嗪-3(2H)-酮;

4-羟基-6-{2-[3-(三氟甲氧基)苯基]乙基}哒嗪-3(2H)-酮;

4-羟基-6-{2-[3-(三氟甲基)苯基]乙基}哒嗪-3(2H)-酮;
4-羟基-6-{2-[5-(三氟甲基)吡啶-3-基]乙基}哒嗪-3(2H)-酮;
6-(2-环己基乙基)-4-羟基哒嗪-3(2H)-酮;
6-(2-环丙基乙基)-4-羟基哒嗪-3(2H)-酮;
6-(2-环戊基乙基)-4-羟基哒嗪-3(2H)-酮;
4-羟基-6-[2-(4-甲氧基环己基)乙基]哒嗪-3(2H)-酮;
6-[2-(2,4-二氟苯基)乙基]-4-羟基哒嗪-3(2H)-酮;
6-{2-[3-(二氟甲基)苯基]乙基}-4-羟基哒嗪-3(2H)-酮;
6-苄基-4-羟基哒嗪-3(2H)-酮;
6-[2-(3-氯苯基)乙基]-4-羟基哒嗪-3(2H)-酮;
4-羟基-6-(1-苯基环丙基)哒嗪-3(2H)-酮;
4-[2-(5-羟基-6-氧代-1,6-二氢哒嗪-3-基)乙基]苄腈;
6-[2-(3-氟-4-甲基苯基)乙基]-4-羟基哒嗪-3(2H)-酮;
6-[2-(4-氟-3-甲基苯基)乙基]-4-羟基哒嗪-3(2H)-酮;
6-[2-(3,4-二甲氧基苯基)乙基]-4-羟基哒嗪-3(2H)-酮;
6-[2-(4-氯苯基)乙基]-4-羟基哒嗪-3(2H)-酮;
6-[2-(2-氯苯基)乙基]-4-羟基哒嗪-3(2H)-酮;
4-羟基-6-{2-[2-(三氟甲基)苯基]乙基}哒嗪-3(2H)-酮;
6-(4-(二氟甲氧基)苯乙基)-4-羟基哒嗪-3(2H)-酮;
6-(4-(三氟甲氧基)苯乙基)-4-羟基哒嗪-3(2H)-酮;
6-(3-(二氟甲氧基)苯乙基)-4-羟基哒嗪-3(2H)-酮;
6-[1-(4-氟苯基)环丙基]-4-羟基哒嗪-3(2H)-酮;
6-[1-(4-氟苯基)乙基]-4-羟基哒嗪-3(2H)-酮;
4-羟基-6-{1-[3-(三氟甲基)苯基]乙基}哒嗪-3(2H)-酮;
4-羟基-6-{2-[4-(三氟甲基)苯基]乙基}哒嗪-3(2H)-酮;
6-((环丙基甲基)(甲基)氨基)-4-羟基哒嗪-3(2H)-酮;
6-((环己基甲基)(甲基)氨基)-4-羟基哒嗪-3(2H)-酮;
6-(3-氯苄基)-4-羟基哒嗪-3(2H)-酮;
6-(4-氯苄基)-4-羟基哒嗪-3(2H)-酮;
6-(环己基甲基)-4-羟基哒嗪-3(2H)-酮;
6-(4-氟苄基)-4-羟基哒嗪-3(2H)-酮;
6-(2-氯-6-氟苄基)-4-羟基哒嗪-3(2H)-酮;
6-(2-氯苄基)-4-羟基哒嗪-3(2H)-酮;
6-(3-氟苄基)-4-羟基哒嗪-3(2H)-酮;
6-(2-氟苄基)-4-羟基哒嗪-3(2H)-酮;
6-(4-甲基苄基)-4-羟基哒嗪-3(2H)-酮;
6-(3-甲基苄基)-4-羟基哒嗪-3(2H)-酮;
4-羟基-6-(3-(三氟甲基)苄基)哒嗪-3(2H)-酮;
4-羟基-6-[2-(噁烷-4-基)乙基]哒嗪-3(2H)-酮;

- 6-[[4-(4-氟苯基)甲基](甲基)氨基]-4-羟基-哒嗪-3(2H)-酮;
6-[2-(2,6-二氟苯基)乙基]-4-羟基-哒嗪-3(2H)-酮;
6-[2-(2-氯-6-氟苯基)乙基]-4-羟基-哒嗪-3(2H)-酮;
6-[[3,5-双(三氟甲基)苯基]甲基]-4-羟基哒嗪-3(2H)-酮;
6-(1-苯基乙基)-4-羟基哒嗪-3(2H)-酮;
6-(环丙基甲基)-4-羟基-2,3-二氢哒嗪-3-酮;
4-羟基-6-{1-[4-(三氟甲基)苯基]环丙基}-2,3-二氢哒嗪-3-酮;
6-{2-[2-氯-4-(三氟甲基)苯基]乙基}-4-羟基-2,3-二氢哒嗪-3-酮;
6-{2-[2-氟-4-(三氟甲基)苯基]乙基}-4-羟基-2,3-二氢哒嗪-3-酮;
6-{2-[3,5-双(三氟甲基)苯基]乙基}-4-羟基-2,3-二氢哒嗪-3-酮;
6-{2-[2,4-双(三氟甲基)苯基]乙基}-4-羟基-2,3-二氢哒嗪-3-酮;
6-{2-[3,4-双(三氟甲基)苯基]乙基}-4-羟基-2,3-二氢哒嗪-3-酮;
4-羟基-6-(3-甲基-4-(三氟甲基)苯乙基)哒嗪-3(2H)-酮;
3,4-双(苄氧基)-6-((3-氯-4-(三氟甲基)苯基)乙基)-哒嗪;
4-羟基-6-{2-[2-甲基-4-(三氟甲基)苯基]乙基}-2,3-二氢哒嗪-3-酮;
6-{2-[3,5-二氟-4-(三氟甲基)苯基]乙基}-4-羟基-2,3-二氢哒嗪-3-酮;
6-{2-[3-氟-4-(三氟甲基)苯基]乙基}-4-羟基-2,3-二氢哒嗪-3-酮;
及其药学上可接受的盐。
4. 根据权利要求1至3中任一项所述的式(I)化合物,其为6-[2-(4-氟苯基)乙基]-4-羟基哒嗪-3(2H)-酮。
5. 根据权利要求1至3中任一项所述的式(I)化合物,其为4-羟基-6-{2-[4-(三氟甲基)苯基]乙基}哒嗪-3(2H)-酮。
6. 根据权利要求1至3中任一项所述的式(I)化合物,其为6-(4-氯苄基)-4-羟基哒嗪-3(2H)-酮。
7. 根据权利要求1至3中任一项所述的式(I)化合物,其为6-(2-氟苄基)-4-羟基哒嗪-3(2H)-酮。
8. 如权利要求1中定义的式(I)化合物或其药学上可接受的盐在制备用于预防或治疗共济失调病症的药物中的用途。
9. 一种治疗共济失调病症或降低共济失调病症的风险的方法,其包括向有此需要的患者施用治疗有效量的如权利要求1中定义的式(I)化合物或其药学上可接受的盐。
10. 一种用于预防或治疗共济失调病症的药物组合物,其包含与药学上可接受的佐剂、稀释剂或载体结合的如权利要求1中定义的式(I)化合物或其药学上可接受的盐。
11. 根据权利要求10所述的药物组合物,其还包含D-丝氨酸、D-丝氨酸乙酯、D-环丝氨酸、金刚烷胺、盐酸金刚烷胺、丁螺环酮、乙酰唑胺、托吡酯、双丙戊酸钠、L-多巴、普萘洛尔、扑米酮、氯硝西泮、左乙拉西坦、卡马西平、加巴喷丁、巴氯芬、昂丹司琼、替扎尼定或普拉克索。
12. 包含与药学上可接受的佐剂、稀释剂或载体结合的如权利要求1中定义的式(I)化合物或其药学上可接受的盐的药物组合物在制备用于预防或治疗共济失调病症的药物中的用途。

13. 根据权利要求12所述的用途, 其中所述药物组合物还包含D-丝氨酸、D-丝氨酸乙酯、D-环丝氨酸、金刚烷胺、盐酸金刚烷胺、丁螺环酮、乙酰唑胺、托吡酯、双丙戊酸钠、L-多巴、普萘洛尔、扑米酮、氯硝西泮、左乙拉西坦、卡马西平、加巴喷丁、巴氯芬、昂丹司琼、替扎尼定或普拉克索。

14. 一种治疗共济失调病症或降低共济失调病症的风险的方法, 其包括向有此需要的患者施用治疗有效量的药物组合物, 所述药物组合物包含与药学上可接受的佐剂、稀释剂或载体结合的如权利要求1中定义的式(I)化合物或其药学上可接受的盐。

15. 根据权利要求14所述的方法, 其中所述药物组合物还包含D-丝氨酸、D-丝氨酸乙酯、D-环丝氨酸、金刚烷胺、盐酸金刚烷胺、丁螺环酮、乙酰唑胺、托吡酯、双丙戊酸钠、L-多巴、普萘洛尔、扑米酮、氯硝西泮、左乙拉西坦、卡马西平、加巴喷丁、巴氯芬、昂丹司琼、替扎尼定或普拉克索。

用于预防或治疗共济失调病症的哒嗪衍生物

[0001] 本发明涉及酶D-氨基酸氧化酶的某些抑制剂在预防或治疗共济失调病症,特别是弗里德赖希氏共济失调(Friedreich's ataxia)和脊髓小脑共济失调中的用途。

[0002] 共济失调是一种中枢神经系统的病症,其中患者不能协调肌肉来完成随意运动。共济失调的典型症状是步态功能障碍、失衡、肢体协调性受损和言语改变。在大部分共济失调病症中,共济失调是由于小脑皮质及其传入或传出纤维连接的损坏或退化;通常受影响的脑区是小脑、后柱、锥体束和基底神经节。损坏可能由于损伤或疾病(如在获得性共济失调的情况下)或者由于小脑或脊髓退化(如在遗传性共济失调的情况下)而发生。

[0003] 获得性共济失调可能具有多种潜在原因,包括严重的头部损伤(例如,可能在撞车或跌落期间发生的损伤类型);细菌脑感染,例如脑膜炎或脑炎;病毒感染;破坏脑部血液供应的病状,例如中风、出血或短暂性脑缺血发作;脑麻痹;多发性硬化;持续的长期酗酒;甲状腺活化不足;和癌症。

[0004] 遗传性共济失调由遗传异常造成,所述遗传异常可以是常染色体隐性的,例如造成弗里德赖希氏共济失调和共济失调-毛细血管扩张的突变,或者常染色体显性的,例如造成脊髓小脑共济失调的一些情况的突变。

[0005] 脊髓小脑共济失调(SCA)是由小脑损伤造成的一类共济失调(Dueñas等,“Molecular pathogenesis of spinocerebellar ataxias”,Brain,2006,129,1357-1370)。小脑控制平衡和协调。因此受SCA影响的个体经常具有平衡和协调的损失,并且经常首先表现出运动或行走方式(步态)的变化(H.Y.Zoghbi,“Spinocerebellar ataxias”,Neurobiology of Disease,2000,7(5),523-527)。

[0006] SCA是遗传继承的。目前有至少31种已知类型的SCA。这些被称为SCA 1-8和SCA 10-32(目前没有与SCA9有关的病状,但是该名称已经保留下来)。根据基因中突变的类型,SCA可以分为三大类。这些中的第一类是扩展的聚谷氨酰胺共济失调(SCA 1、2、3、6、7和17)。第二类是非编码重复共济失调(SCA 8、10和12)。第三类是由其它基因突变造成的共济失调(SCA 5、13、14和27)(Soong&Paulson,“Spinocerebellar ataxias:an update”,Current Opinion in Neurology,2007,20,438-446)。

[0007] 在扩展的聚谷氨酰胺脊髓小脑共济失调类型中,有缺陷的基因中的异常涉及编码氨基酸谷氨酰胺的CAG序列。在正常基因中,CAG序列可以重复6-35次,但是在SCA中,这些重复扩展至包含40-100个重复(Zoghbi,2000)。这些重复发现于基因编码区中,导致蛋白质包含更长的氨基酸谷氨酰胺的延伸。这些蛋白质似乎具有“毒性作用”。CAG重复数越高,SCA发作越早,并且所述SCA越严重(Soong&Paulson,2007)。

[0008] 在非编码重复脊髓小脑共济失调类型中,如前一类一样,具有异常的核苷酸序列重复,但是所述重复发现于基因的非编码区,依然不清楚这些异常是如何引起SCA的。

[0009] 最后,在包括SCA 5、13、14和27的第三类脊髓小脑共济失调中,该异常是由常规基因突变如核苷酸碱基的缺失或插入或者一个核苷酸碱基与另一个的交换引起的,其导致在特定蛋白质中产生错误氨基酸(Soong&Paulson,2007)。已经提出N-甲基-D-天冬氨酸型谷氨酸(NMDA)受体以及受损的谷氨酸介导的信号传递与人和动物模型中脊髓小脑共济失调

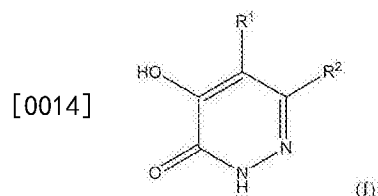
的发病机理和进展有关。D-丝氨酸是NMDA受体的内源调节物,并且Saigoh等(“The stereo-specific effect of D-serine ethylester and the D-cycloserine in ataxic mutant mice”, Brain Research, 1998, 808, 42-47)已经表明D-丝氨酸衍生物、D-丝氨酸乙酯和D-环丝氨酸对携带遗传或化学诱导的共济失调突变的小鼠中的共济失调具有改善效果,其引起小脑中内源D-丝氨酸浓度的升高。

[0010] D-氨基酸氧化酶(DAAO)是20世纪30年代中期描述的第一批酶中的一种以及第二种黄素蛋白。DAAO将D-氨基酸转化成相应的 α -酮酸。这通过将D-氨基酸催化脱氢成为其亚氨基对应物和还原的黄素-产物复合物而成。还原的黄素然后被双氧(再)氧化以产生FADox和 H_2O_2 ,而亚氨基酸自发水解成酮酸和 NH_4^+ 。

[0011] DAAO存在于大部分生物体和哺乳动物组织中。DAAO的一个作用是神经递质D-丝氨酸的分解代谢。通过抑制这种酶的作用,预期内源D-丝氨酸的浓度将增加。对于这一点, Hashimoto等(“Mice lacking D-amino acid oxidase activity displayed marked attenuation of stereotypy and ataxia induced by MK-801”, Brain Research, 2005, 1033(2), 210-215)已经表明用MK-801(一种NMDA受体拮抗剂,其化学地诱导包括运动过度、刻板动作和共济失调的行为)处理的突变体DAAO $-/-$ 小鼠表现出比类似处理的野生型DAAO $+/+$ 小鼠降低的共济失调。

[0012] 因此,尽管出版的国际申请No. WO 03/047558(Genset S.A.)提出了使用某些DAAO抑制剂治疗共济失调,但是该申请未包含证明所讨论的抑制剂是否表现出任何这样的效力的试验数据。

[0013] 在本发明的一个方面,提供了用于预防或治疗共济失调病症,特别是脊髓小脑共济失调病症的式(I)化合物或其药学上可接受的盐,



[0015] 其中

[0016] R^1 表示氢或氟原子或者三氟甲基;

[0017] R^2 表示基团 $-X-Y-R^3$;

[0018] X和Y各自独立地表示键、氧原子或者基团 $-C(O)$ 、 $-S(O)_n$ 、 $-C(O)NR^4$ 、 $-S(O)_2NR^4$ 、 $-NR^4$ 、



或 $-CR^4R^5$ -,前提是X和Y二者不能同时表示键,并且前提是如果X

和Y二者均不是键时,则X和Y中的至少一个表示 $-CR^4R^5$ -;

[0019] n是0、1或2;

[0020] 每个 R^4 独立地表示氢原子或 C_1 - C_6 烷基或 C_1 - C_6 卤代烷基;

[0021] 每个 R^5 独立地表示氢原子、 C_1 - C_6 烷基或 C_1 - C_6 卤代烷基或者 $=CH-$;

[0022] R^3 表示3至10元饱和或不饱和碳环或杂环环系,所述环系本身任选地被选自以下的至少一个取代基取代:卤素、羟基、氰基、氧代基、 C_1 - C_6 烷基、 C_2 - C_6 烯基、 C_1 - C_6 卤代烷基、 C_1 - C_6 羟烷基、 C_1 - C_6 烷氧基、 C_1 - C_6 卤代烷氧基、 C_1 - C_6 烷硫基、 C_1 - C_6 烷基亚磺酰基、 C_1 - C_6 烷基磺

酰基、C₁-C₆烷羰基、C₁-C₆烷基羰基氧基、C₁-C₆烷氧基羰基、氨基(-NH₂)、-CON(R⁶)₂、C₁-C₆烷基氨基、二-(C₁-C₆烷基)氨基、C₃-C₆环烷基、C₃-C₆环烷氧基、C₃-C₆环烷基甲基、-[O]_p-(CH₂)_q-O-R⁷,以及4至6元饱和或不饱和杂环(任选地被选自C₁-C₄烷基和C₁-C₄烷氧基的至少一个取代基取代);

[0023] 每个R⁶独立地表示氢原子或C₁-C₆烷基;

[0024] p是0或1;

[0025] q是1、2、3或4;以及

[0026] R⁷表示C₁-C₆烷基。

[0027] 在另一个方面,本发明提供了上文中定义的式(I)化合物或其药学上可接受的盐在制备用于预防或治疗共济失调病症的药物中的用途。

[0028] 在另一个方面,本发明提供了治疗共济失调病症或降低共济失调病症的风险的方法,其包括向有此需要的患者施用治疗有效量的上文中定义的式(I)化合物或其药学上可接受的盐。

[0029] 式(I)化合物和其药学上可接受的盐从WO 2013/027000中得知,其整个内容通过引用并入本文。已经从辐射成像测定发现,式(I)化合物集中于脑的小脑区域,因此主要在小脑和脊髓中发挥其作用。因此,式(I)化合物具有用于治疗共济失调病症的潜力。

[0030] 式(I)化合物的药学上可接受的盐包括可以利用无机酸和有机酸形成的酸加成盐,例如乙酸盐、天冬氨酸盐、苯甲酸盐、苯磺酸盐、溴化物/氢溴酸盐、碳酸氢盐/碳酸盐、硫酸氢盐/硫酸盐、樟脑磺酸盐、氯化物/盐酸盐、氯茶碱盐(chlorotheophyllonate)、柠檬酸盐、乙二磺酸盐(ethandisulfonate)、富马酸盐、葡庚糖酸盐、葡糖酸盐、葡糖醛酸盐、马尿酸盐、氢碘酸盐/碘化物、羟乙基磺酸盐、乳酸盐、乳糖醛酸盐、月桂基硫酸盐、苹果酸盐、马来酸盐、丙二酸盐、扁桃酸盐、甲磺酸盐、甲基硫酸盐、萘甲酸盐、萘磺酸盐、烟酸盐、硝酸盐、十八烷酸盐(octadecanoate)、油酸盐、草酸盐、棕榈酸盐、双羟萘酸盐、磷酸盐/磷酸氢盐/磷酸二氢盐、聚半乳糖醛酸盐、丙酸盐、硬脂酸盐、琥珀酸盐、磺基水杨酸盐、酒石酸盐、甲苯磺酸盐和三氟乙酸盐。

[0031] 本文使用的术语“治疗(treat)”、“治疗(treating)”或“治疗(treatment)”任何病症在一个实施方案中是指改善病症(即,减慢或抑制或降低病症或其至少一种临床症状的发展)。

[0032] 在另一个实施方案中,“治疗(treat)”、“治疗(treating)”或“治疗(treatment)”是指减轻或改善至少一个身体参数,包括可能无法由患者辨别的那些。

[0033] 在另一个实施方案中,“治疗(treat)”、“治疗(treating)”或“治疗(treatment)”是指从身体上(例如,可辨别症状的稳定)、生理上(例如,身体参数的稳定)或其二者上调节病症。

[0034] 因此,“治疗(treatment)”可以包括降低与共济失调病症有关的症状,包括例如步态、平衡、肢体协调和/或言语的改善;或者延长共济失调病症发作之间的时期。本文使用的术语“预防”任何特定病症是指所述病症的症状出现之前向患者施用本发明化合物。

[0035] 如本文使用,如果患者将在生物学上、医学上或生活质量上受益于治疗,则此类患者“需要”此类治疗。

[0036] 术语“治疗有效量”的本发明化合物是指将引起患者的生物学或医学应答的本发

明化合物的量,例如降低或抑制酶活性、或者改善症状、减轻病状、减慢或延迟病症的进展或者预防病症。

- [0037] 在本发明的一个实施方案中,式(I)化合物选自
- [0038] 4-羟基-6-(2-苯基乙基)哒嗪-3(2H)-酮;
- [0039] 6-[2-(4-氟苯基)乙基]-4-羟基哒嗪-3(2H)-酮;
- [0040] 4-羟基-6-{2-[5-(三氟甲基)吡啶-2-基]乙基}哒嗪-3(2H)-酮;
- [0041] 6-[(4-氯苄基)磺酰基]-4-羟基哒嗪-3(2H)-酮;
- [0042] 4-羟基-6-{2-[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]乙基}哒嗪-3(2H)-酮;
- [0043] 6-[2-(3-氟苯基)乙基]-4-羟基哒嗪-3(2H)-酮;
- [0044] 6-[2-(2-氟苯基)乙基]-4-羟基哒嗪-3(2H)-酮;
- [0045] 6-[2-(3,5-二氟苯基)乙基]-4-羟基哒嗪-3(2H)-酮;
- [0046] 6-[2-(3,4-二氟苯基)乙基]-4-羟基哒嗪-3(2H)-酮;
- [0047] 4-羟基-6-{2-[3-(三氟甲氧基)苯基]乙基}哒嗪-3(2H)-酮;
- [0048] 4-羟基-6-{2-[3-(三氟甲基)苯基]乙基}哒嗪-3(2H)-酮;
- [0049] 4-羟基-6-{2-[5-(三氟甲基)吡啶-3-基]乙基}哒嗪-3(2H)-酮;
- [0050] 6-(2-环己基乙基)-4-羟基哒嗪-3(2H)-酮;
- [0051] 6-(2-环丙基乙基)-4-羟基哒嗪-3(2H)-酮;
- [0052] 6-(2-环戊基乙基)-4-羟基哒嗪-3(2H)-酮;
- [0053] 4-羟基-6-[2-(4-甲氧基环己基)乙基]哒嗪-3(2H)-酮;
- [0054] 6-[2-(2,4-二氟苯基)乙基]-4-羟基哒嗪-3(2H)-酮;
- [0055] 6-{2-[3-(二氟甲基)苯基]乙基}-4-羟基哒嗪-3(2H)-酮;
- [0056] 6-苄基-4-羟基哒嗪-3(2H)-酮;
- [0057] 6-[2-(3-氯苯基)乙基]-4-羟基哒嗪-3(2H)-酮;
- [0058] 4-羟基-6-(1-苯基环丙基)哒嗪-3(2H)-酮;
- [0059] 4-[2-(5-羟基-6-氧代-1,6-二氢哒嗪-3-基)乙基]苄腈;
- [0060] 6-[2-(3-氟-4-甲基苯基)乙基]-4-羟基哒嗪-3(2H)-酮;
- [0061] 6-[2-(4-氟-3-甲基苯基)乙基]-4-羟基哒嗪-3(2H)-酮;
- [0062] 6-[2-(3,4-二甲氧基苯基)乙基]-4-羟基哒嗪-3(2H)-酮;
- [0063] 6-[2-(4-氯苯基)乙基]-4-羟基哒嗪-3(2H)-酮;
- [0064] 6-[2-(2-氯苯基)乙基]-4-羟基哒嗪-3(2H)-酮;
- [0065] 4-羟基-6-{2-[2-(三氟甲基)苯基]乙基}哒嗪-3(2H)-酮;
- [0066] 6-(4-(二氟甲氧基)苄基)-4-羟基哒嗪-3(2H)-酮;
- [0067] 6-(4-(三氟甲氧基)苄基)-4-羟基哒嗪-3(2H)-酮;
- [0068] 6-(3-(二氟甲氧基)苄基)-4-羟基哒嗪-3(2H)-酮;
- [0069] 6-[1-(4-氟苯基)环丙基]-4-羟基哒嗪-3(2H)-酮;
- [0070] 6-[1-(4-氟苯基)乙基]-4-羟基哒嗪-3(2H)-酮;
- [0071] 4-羟基-6-{1-[3-(三氟甲基)苯基]乙基}哒嗪-3(2H)-酮;
- [0072] 4-羟基-6-{2-[4-(三氟甲基)苯基]乙基}哒嗪-3(2H)-酮;
- [0073] 6-((环丙基甲基)(甲基)氨基)-4-羟基哒嗪-3(2H)-酮;

- [0074] 6-((环己基甲基)(甲基)氨基)-4-羟基哒嗪-3(2H)-酮;
- [0075] 6-(3-氯苄基)-4-羟基哒嗪-3(2H)-酮;
- [0076] 6-(4-氯苄基)-4-羟基哒嗪-3(2H)-酮;
- [0077] 6-(环己基甲基)-4-羟基哒嗪-3(2H)-酮;
- [0078] 6-(4-氟苄基)-4-羟基哒嗪-3(2H)-酮;
- [0079] 6-(2-氯-6-氟苄基)-4-羟基哒嗪-3(2H)-酮;
- [0080] 6-(2-氯苄基)-4-羟基哒嗪-3(2H)-酮;
- [0081] 6-(3-氟苄基)-4-羟基哒嗪-3(2H)-酮;
- [0082] 6-(2-氟苄基)-4-羟基哒嗪-3(2H)-酮;
- [0083] 6-(4-甲基苄基)-4-羟基哒嗪-3(2H)-酮;
- [0084] 6-(3-甲基苄基)-4-羟基哒嗪-3(2H)-酮;
- [0085] 4-羟基-6-(3-(三氟甲基)苄基)哒嗪-3(2H)-酮;
- [0086] 4-羟基-6-[2-(噁烷-4-基)乙基]哒嗪-3(2H)-酮;
- [0087] 6-{[(4-氟苄基)甲基](甲基)氨基}-4-羟基-哒嗪-3(2H)-酮;
- [0088] 6-[2-(2,6-二氟苄基)乙基]-4-羟基-哒嗪-3(2H)-酮;
- [0089] 6-[2-(2-氯-6-氟苄基)乙基]-4-羟基-哒嗪-3(2H)-酮;
- [0090] 6-{[3,5-双(三氟甲基)苯基]甲基}-4-羟基哒嗪-3(2H)-酮;
- [0091] 6-(1-苯基乙基)-4-羟基哒嗪-3(2H)-酮;
- [0092] 6-(环丙基甲基)-4-羟基-2,3-二氢哒嗪-3-酮;
- [0093] 4-羟基-6-{1-[4-(三氟甲基)苯基]环丙基}-2,3-二氢哒嗪-3-酮;
- [0094] 6-{2-[2-氯-4-(三氟甲基)苯基]乙基}-4-羟基-2,3-二氢哒嗪-3-酮;
- [0095] 6-{2-[2-氟-4-(三氟甲基)苯基]乙基}-4-羟基-2,3-二氢哒嗪-3-酮;
- [0096] 6-{2-[3,5-双(三氟甲基)苯基]乙基}-4-羟基-2,3-二氢哒嗪-3-酮;
- [0097] 6-{2-[2,4-双(三氟甲基)苯基]乙基}-4-羟基-2,3-二氢哒嗪-3-酮;
- [0098] 6-{2-[3,4-双(三氟甲基)苯基]乙基}-4-羟基-2,3-二氢哒嗪-3-酮;
- [0099] 4-羟基-6-(3-甲基-4-(三氟甲基)苯乙基)哒嗪-3(2H)-酮;
- [0100] 3,4-双(苄氧基)-6-((3-氯-4-(三氟甲基)苯基)乙基)-哒嗪;
- [0101] 4-羟基-6-{2-[2-甲基-4-(三氟甲基)苯基]乙基}-2,3-二氢哒嗪-3-酮;
- [0102] 6-{2-[3,5-二氟-4-(三氟甲基)苯基]乙基}-4-羟基-2,3-二氢哒嗪-3-酮;和
- [0103] 6-{2-[3-氟-4-(三氟甲基)苯基]乙基}-4-羟基-2,3-二氢哒嗪-3-酮。
- [0104] 在本发明的另一个实施方案中,式(I)化合物选自:
- [0105] 6-[2-(4-氟苄基)乙基]-4-羟基哒嗪-3(2H)-酮;
- [0106] 4-羟基-6-{2-[4-(三氟甲基)苯基]乙基}哒嗪-3(2H)-酮;
- [0107] 6-(4-氯苄基)-4-羟基哒嗪-3(2H)-酮;和
- [0108] 6-(2-氟苄基)-4-羟基哒嗪-3(2H)-酮。
- [0109] 式(I)化合物及其药学上可接受的盐可以独自使用,但是通常以药物组合物的形式施用,在药物组合物中,式(I)化合物/盐(活性成分)与药学上可接受的佐剂、稀释剂或载体结合。
- [0110] 因此,在另一个方面,本发明提供了用于预防或治疗共济失调病症的药物组合物,

其包含与药学上可接受的佐剂、稀释剂或载体结合的上文定义的式(I)化合物或其药学上可接受的盐。

[0111] 在另一个方面,本发明提供了包含与药学上可接受的佐剂、稀释剂或载体结合的上文定义的式(I)化合物或其药学上可接受的盐的药物组合物在制备用于预防或治疗共济失调病症的药物中的用途。

[0112] 在另一个方面,本发明提供了治疗共济失调病症或降低共济失调病症的风险的方法,其包括向有此需要的患者施用治疗有效量的药物组合物,所述药物组合物包含与药学上可接受的佐剂、稀释剂或载体结合的上文定义的式(I)化合物或其药学上可接受的盐。

[0113] 本发明化合物(即,式(I)化合物及其药学上可接受的盐)还可以与用于预防或治疗共济失调病症的其它化合物联合施用。

[0114] 因此,本发明还涉及用于预防或治疗共济失调病症的联合治疗,其中本发明化合物或包含本发明化合物的药物组合物与另外的一种或多种治疗剂一起施用。

[0115] 此类治疗剂可以选自D-丝氨酸、D-丝氨酸乙酯、D-环丝氨酸、金刚烷胺或盐酸金刚烷胺(“Symmetrel”)、丁螺环酮(“Buspar”)、乙酰唑胺(“Diamox”)、托吡酯(“Topamax”)、双丙戊酸钠(“Depakote”)、L-多巴(“Sinemet”)、普萘洛尔(“Inderal”)、扑米酮(“Mysoline”)、氯硝西泮(“Klonopin”)、左乙拉西坦(“Keppra”)、卡马西平(“Tegretol”)、加巴喷丁(“Neurontin”)、巴氯芬(“Lioresal”)、昂丹司琼(“Zofran”)、替扎尼定(“Zanaflex”)和普拉克索(“Mirapex”)。

[0116] 联合治疗可以包含本发明化合物和一种或多种其它治疗剂的固定剂量组合。或者,联合治疗可以包含为本发明化合物的第一活性成分的制剂和第二活性成分(例如,之前所述治疗剂)的制剂,其用于向有此需要的患者同时、相继或分开施用。

[0117] 根据本发明的药物组合物和组合可以系统性施用,例如以片剂、胶囊剂、糖浆剂、散剂或颗粒剂的形式口服施用;或者以用于注射(包括静脉内、皮下、肌肉内、血管内或输注)的无菌溶液、混悬剂或乳剂的形式胃肠外施用;或者以栓剂的形式经直肠施用。

[0118] 优选地,药物组合物和组合是单位剂型,例如片剂、丸剂和胶囊剂。

[0119] 为了制备固体组合物如片剂,将本发明化合物与药物载体例如常规制片成分如玉米淀粉、乳糖、蔗糖、山梨醇、滑石、硬脂酸、硬脂酸镁、磷酸氢钙或树胶以及其它药物稀释剂如水混合,以形成包含本发明化合物的均匀混合物的固体预配制组合物。当提到这些预配制组合物为均匀时,意指本发明化合物(主要活性成分)均匀分散在整个组合物中,使得组合物可容易地再分成同等有效的单位剂型,例如片剂、丸剂和胶囊剂。然后将这种固体预配制组合物再分成包含0.1至约500mg本发明化合物的上述类型的单位剂型。根据本领域已知方法,片剂或丸剂可以是膜包衣的或肠溶衣的。

[0120] 用于口服施用的液体形式的本发明药物组合物包括水溶液剂、适当调味的糖浆剂、水性或油性混悬剂,以及具有食用油如棉籽油、芝麻油、椰子油、花生油或大豆油的调味乳剂。用于水性混悬剂的合适的分散剂或助悬剂包括合成和天然树胶,例如黄蓍胶、阿拉伯胶、藻酸盐、右旋糖酐、羧甲基纤维素钠、甲基纤维素、聚乙烯吡咯烷酮或明胶。

[0121] 选择和制备合适的药物制剂的常规方法描述在例如“Pharmaceuticals-The Science of Dosage Form Design”,M.E.Aulton,Churchill Livingstone,1988中。

[0122] 将理解的是,用于预防或治疗共济失调病症所需的本发明化合物和(如果存在的

话)一种或多种其它治疗剂的量不仅随所选择的特定的本发明化合物或其它治疗剂变化,还随施用途、被治疗病状的性质、患者的年龄和病状而变化,并且最终由患者的医生或药剂师决定。如果口服施用,本发明化合物的日剂量可以在0.01微克每千克体重($\mu\text{g}/\text{kg}$)至100毫克每千克体重(mg/kg)的范围。

[0123] 现在将参考以下示例性实施例来进一步解释本发明。

[0124] 实施例1

[0125] 梁行走测试(Beam Walking Test)

[0126] 弗里德赖希氏共济失调(FRDA)是FXN基因的内含子1内的GAA重复扩展突变造成的常染色体隐性神经变性病症,导致降低的共济蛋白(frataxin)水平。正常个体具有5至40个GAA重复序列,而受影响的个体具有约70至大于1000个GAA重复序列。共济蛋白是参与铁-硫簇和血红素生物合成的线粒体蛋白质。共济蛋白表达的降低导致氧化应激,线粒体铁积累及随之的细胞死亡,主要是在背根神经节的神经元和小脑齿状核中。影响1:50,000的高加索人的最常见的遗传性共济失调FRDA以神经退行性疾病、心肌病、糖尿病和骨骼畸形为特征(Pandolfo M., "Friedreich Ataxia", Arch Neurol, 2008, 10, 1296-1303)。

[0127] 动物模型

[0128] 为了研究FRDA分子疾病机理和治疗,建立了人FXNYAC转基因小鼠模型:YG8sR,其由YG8R繁殖(由以下描述:Anjomani Virmouni, S., "Cellular, molecular and functional characterisation of YAC transgenic mouse models of Friedreich ataxia", PLoS One, 2014, 9, 1-13)以包含120至220个GAA重复序列。

[0129] 使用TaqMan qPCR测定来确定YG8R小鼠系中FXN转基因拷贝数,证明YG8R系具有两个FXN转基因拷贝。YG8sR小鼠系表现出小于一个FXN转基因拷贝,表明一个FXN转基因拷贝潜在缺失。通过中期和间期染色体的荧光原位杂交(FISH)分析确认了所有转基因的单整合位点(参见Anjomani Virmouni, S., 2013. Brunei University School of Health Sciences and Social Care PhD Thesis "Genotype and phenotype characterisation of Friedreich ataxia mouse models and cells", <http://bura.brunel.ac.uk/handle/2438/7831>)。

[0130] 方法

[0131] 使用雄性和雌性小鼠,并且测试时为4-5月龄。使用长90cm、直径为22mm的木梁进行梁行走测试。将梁水平设置在工作台表面上方50cm处,一端固定在具有60W灯的狭窄支持物上,而黑暗的逃跑盒(escape box)位于梁的另一端。通过测量小鼠穿过梁进入逃跑盒所花费的时间来评估协调能力。小鼠接受两次初始训练程序,然后评估其穿过梁的能力四次(测试1)。记录小鼠穿过梁的延迟。然后向小鼠口服施用媒介物(1%聚氧乙烯脱水山梨醇一油酸酯(以商标 "Tween 80" 市售)/0.5%甲基纤维素的水溶液,10mL/kg的剂量体积)或者为上文式(I)化合物的DAAO抑制剂(以0.3、1.0或3.0mg/kg的剂量混悬在上述媒介物中,并且10mL/kg的剂量体积),然后使其返回其自己的笼中。5小时后再次评估小鼠穿过梁的能力四次,并且记录穿过梁的延迟(测试2)。

[0132] 测试四个组,每组包括10只小鼠:

[0133] 组A只施用媒介物并且代表了对照组。

[0134] 组B施用0.3mg/kg剂量的DAAO抑制剂。

[0135] 组C施用1.0mg/kg剂量的DAAO抑制剂。

[0136] 组D施用3.0mg/kg剂量的DAAO抑制剂。

[0137] 获得的结果示出在下表1中：

[0138] 表1

测试编号	穿过梁的平均延迟 (秒)			
	组A	组B	组C	组D
1	5.7	6.1	5.5	6.9
2	5.4	5.1	4.6	4.5

[0140] 结果的统计学分析表明了与只用3mg/kg媒介物处理的小鼠相比用式(I)的DAAO抑制剂处理的小鼠性能的显著改善($p < 0.05$)。

[0141] 实施例2

[0142] 延迟的眨眼条件反射测试

[0143] 眨眼条件反射(Eyeblink conditioning, EBC)是一种经典的条件反射形式,其已经广泛用于研究成为学习和记忆基础的神经结构和机制。程序由将听觉或视觉刺激(条件刺激(CS))与引起眨眼的无条件刺激(US)(例如,空气轻轻吹到角膜或轻微电击(mild shock))配对组成,例如,如Weeks.A.等,“Eye-blink classical conditioning is associated with changes in synaptic ultrastructure in the interpositus nuclei of the rabbit cerebellum”.Learning&Memory,2007,14,385-389中所述。首次用于试验的动物在US开始后最初产生反射性无条件反射(UR)(例如,眨眼或瞬膜扩大)。在许多CS-US配对后,关联形成,使得学习的眨眼或条件反射(CR)发生并且在US开始之前。

[0144] 有两种实验性EBC程序:延迟性和追踪性。在延迟性EBC(dEBC)中,CS开始早于US开始,两种刺激重叠并且共同结束。在追踪性EBC(tEBC)中,CS早于US,在CS消失和US开始之间具有无刺激期(追踪间隔)。尽管这两种程序均需要小脑,但追踪性程序还需要海马体(参见例如Takehara.K. “Time-dependent reorganization of the brain components underlying memory retention in trace eyeblink conditioning”.J.Neurosci.,2003,23,9896-9905以及Squire.L.R.. “The medial temporal lobe”,Annu.Rev.Neurosci.,2004,27,279-306)。

[0145] 小脑在EBC中的作用的第一个证据来自McCormick,D.A.等,“Cerebellum: essential involvement in the classically conditioned eyelid response”.Science,1984,223,296-299。他们发现包括皮质和深部核二者的单侧小脑损伤永久性消除CR。

[0146] 在具有退行性小脑病症包括脊髓小脑共济失调6型(SCA6)、3型(SCA3)和弗里德赖希氏共济失调(FRDA)的患者的多个程序中稳定发现了受损的条件性眨眼反射学习(参见Timmann.D., “Eyeblink conditioning in patients with hereditary ataxia: a one-year follow-up study”,Exp Brain Res,2005,162(3),332-45)。

[0147] dEBC方法

[0148] 向三月龄雌性C57B16小鼠在眼轮匝肌中植入记录电极,在眶上神经上植入刺激电极。对于经典条件反射,向动物提供350-ms音调作为条件刺激(CS),在其结束时在眶上神经

接受电脉冲作为无条件刺激(US)。使用延迟形式获得经典条件反射。对此,提供音调(350ms,2kHz,85-90dB)作为CS。US由具有1毫秒的脉冲间间隔的成对脉冲组成。每次脉冲持续0.1毫秒。在CS结束时提供US。每只动物进行总计两个适应程序、十个条件反射程序和五个消除程序。这种方法的其它细节可以在以下文章中找到:Gruart A.,“Involvement of the CA3-CA1 synapse in the acquisition of associative learning in behaving mice”,J Neurosci.,2006,26,1077-1087。

[0149] 将本发明DAAO抑制剂化合物对联想学习的影响与不同对照组和施用东莨菪碱的组相比较。东莨菪碱是非选择性毒蕈碱受体拮抗剂,其始终表现出对啮齿类动物中学习产生损害(参见Klinkenberg,A.,“The validity of scopolamine as a pharmacological model for cognitive impairment:A review of animal behavioral studies” Neuroscience and Biobehavioral Reviews,2010,34,1307-1350。

[0150] 测试了9个组,除未处理组包含14只小鼠外,每组包含15只小鼠:

[0151] 组A口服施用媒介物1(0.5%甲基纤维素水溶液);

[0152] 组B口服施用0.1mg/kg剂量的媒介物1中的式(I)DAAO抑制剂溶液(溶液1);

[0153] 组C口服施用1.0mg/kg剂量的媒介物1中的式(I)DAAO抑制剂溶液(与组B相同)(溶液2);

[0154] 组D皮下施用媒介物2(蒸馏水);

[0155] 组E皮下施用0.3mg/kg剂量的媒介物2中的东莨菪碱溶液(溶液3);

[0156] 组F口服施用溶液1并且皮下施用溶液3;

[0157] 组G口服施用溶液2并且皮下施用溶液3;

[0158] 组H口服施用媒介物1并且皮下施用媒介物2;

[0159] 组I是未处理对照组。

[0160] 获得的结果在下表2中示出。

[0161]

表 2

组	平均条件反射百分比(%)																	
	速应									条件反射								
										消除								
A	24.14	21.94	37.16	47.00	59.78	58.89	59.67	65.67	67.89	70.92	74.33	73.79	60.09	56.43	52.76	50.33	45.33	
B	27.56	24.89	42.60	51.78	57.89	63.11	65.56	66.00	68.89	68.89	76.78	77.74	65.50	54.22	51.60	50.00	48.67	
C	19.66	26.22	48.44	59.56	65.22	71.00	74.67	73.44	76.00	75.78	80.33	79.20	63.11	58.33	52.22	46.78	46.89	
D	23.33	24.22	39.33	49.11	59.67	61.00	61.44	66.56	72.14	75.44	75.78	76.22	64.78	54.33	52.56	49.44	49.33	
E	26.44	27.44	37.67	40.33	43.78	43.33	45.67	45.98	48.78	51.56	51.33	52.56	51.22	45.78	43.78	42.00	43.22	
F	24.66	32.22	42.22	45.11	51.22	52.89	54.89	55.00	57.67	58.67	57.89	58.22	49.56	45.11	45.33	44.00	40.11	
G	26.00	25.67	47.78	51.33	58.89	61.11	60.11	67.74	73.11	72.89	71.22	76.11	61.33	54.56	49.78	44.33	43.18	
H	25.22	29.44	43.33	51.11	60.33	61.67	64.00	70.44	74.11	76.33	78.67	81.44	62.33	59.11	52.44	50.22	46.56	
I	26.67	25.60	44.29	50.12	61.94	65.00	64.05	70.55	77.46	77.14	81.43	82.50	67.02	57.98	53.69	49.64	47.98	

[0162] 表2中的数据表明相对于未处理的和媒介物处理的对照组(组A、D H和I),施用1mg/kg剂量的式(I)的DAAO抑制剂化合物(组C)提高了获得条件性眨眼反射的比率。另外,

施用1mg/kg剂量的式(I)的DAAO抑制剂显著逆转了东莨菪碱(0.3mg/kg)施用对条件性眨眼反射的产生的影响(组E和G与例如组I相比)。