



(21)申请号 201510671770.3

(22)申请日 2009.12.15

(65)同一申请的已公布的文献号
申请公布号 CN 105384676 A

(43)申请公布日 2016.03.09

(30)优先权数据
61/138,062 2008.12.16 US

(62)分案原申请数据
200980156733.1 2009.12.15

(73)专利权人 桑诺维恩药品公司
地址 美国马萨诸塞州

(72)发明人 邵黎明 王凤江 S·C·玛尔科姆
M·C·赫维特

(74)专利代理机构 北京律盟知识产权代理有限公司
11287

代理人 章蕾

(51)Int.Cl.

C07D 209/10(2006.01)

C07D 209/52(2006.01)

A61K 31/403(2006.01)

A61P 25/24(2006.01)

A61P 25/28(2006.01)

A61P 25/04(2006.01)

A61P 25/20(2006.01)

A61P 25/14(2006.01)

A61P 25/22(2006.01)

A61P 25/00(2006.01)

A61P 25/16(2006.01)

(56)对比文件

US 4042707 A, 1977.08.16, 第1-2栏, 第3栏
第1-2段, 第31栏表I.

US 4544665 A, 1985.10.01, 第2栏第10-15
行, 第9栏实施例14, 权利要求1.

审查员 李虎强

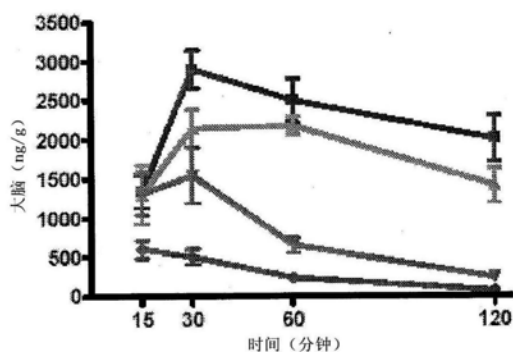
权利要求书7页 说明书29页 附图2页

(54)发明名称

三重再摄取抑制剂及其应用方法

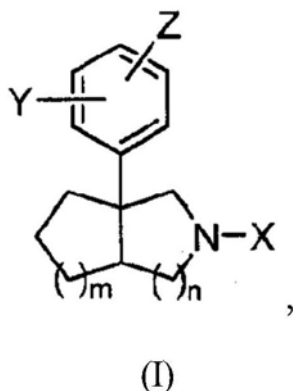
(57)摘要

本发明涉及三重再摄取抑制剂及其应用方法, 并提供了双环化合物及其合成方法。本发明提供的化合物用于治疗、预防和/或控制各种神经系统障碍。本发明提供的化合物抑制内源性单胺例如多巴胺、5-羟色胺和去甲肾上腺素的再摄取(例如从突触间隙), 和调节一种或多种单胺转运蛋白。本发明还提供了包含该化合物的药物制剂。



最上面: (3aR, 7aS)-3a-(3,4-二氯苯基)-2-甲基八氢-1H-吡啶
第二条: (3aS, 7aR)-3a-(3,4-二氯苯基)-2-甲基八氢-1H-吡啶
第三条: (3aS, 6aR)-3a-(3,4-二氯苯基)-2-甲基八氢环戊烷并[c]吡咯
第四条: (3aR, 6aS)-3a-(3,4-二氯苯基)-2-甲基八氢环戊烷并[c]吡咯

1. 一种式 (I) 的化合物或者其药学上可接受的盐或立体异构体在制备用于治疗患者的中枢神经系统障碍的药物中的用途，



其中：

m是1或者2；

n是0, 1, 或者2；

X是氢, (C₁-C₁₀) 烷基, (C₃-C₁₀) 环烷基, (C₃-C₁₀) 环烷基-(C₁-C₁₀) 烷基, (C₂-C₁₀) 烯基, (C₂-C₁₀) 炔基, (C₁-C₁₀) 烷氧基, 6至10元芳基, (6至10元芳基)-(C₁-C₁₀) 烷基, -OR¹, (C₁-C₁₀) 杂烷基, (C₂-C₁₀) 杂烯基, 或者 (C₂-C₁₀) 杂炔基, 其中所述 (C₁-C₁₀) 杂烷基, (C₂-C₁₀) 杂烯基或者 (C₂-C₁₀) 杂炔基具有一个或多个选自N、O和S的杂原子；

Y和Z各自独立地是卤素, -CF₃, CN, -NH₂, -NO₂, 亚甲二氧基, (C₁-C₁₀) 烷基, (C₃-C₁₀) 环烷基, (C₂-C₁₀) 烯基, (C₁-C₁₀) 炔基, (C₁-C₁₀) 烷氧基, (C₃-C₁₀) 环烷氧基, 或者-OR²; 或者

Y和Z一起形成5、6或7元环烷基; 并且

R¹和R²各自独立地是氢, (C₁-C₁₀) 烷基, (C₂-C₁₀) 烯基, (C₁-C₁₀) 炔基, (C₃-C₁₀) 环烷基, (C₃-C₁₀) 环烷基-(C₁-C₁₀) 烷基, (C₁-C₁₀) 烷氧基, 6至10元芳基, 6至10元杂芳基, (6至10元芳基)-(C₁-C₁₀) 烷基, -SO₂-(C₁-C₁₀) 烷基, 或者-SO₂-(6至10元芳基),

其中所述中枢神经系统障碍是抑郁症、认知缺陷、睡眠障碍、注意力缺陷障碍(ADD)、注意力缺陷多动症(ADHD)、不宁腿综合症、精神分裂症、焦虑、强迫症、创伤后应激障碍、月经前烦躁不安、或者神经退行性疾病。

2. 如权利要求1的用途, 其中m和n都是1。

3. 如权利要求1的用途, 其中m是2并且n是1。

4. 如权利要求1的用途, 其中X是氢。

5. 如权利要求1的用途, 其中X是 (C₁-C₁₀) 烷基。

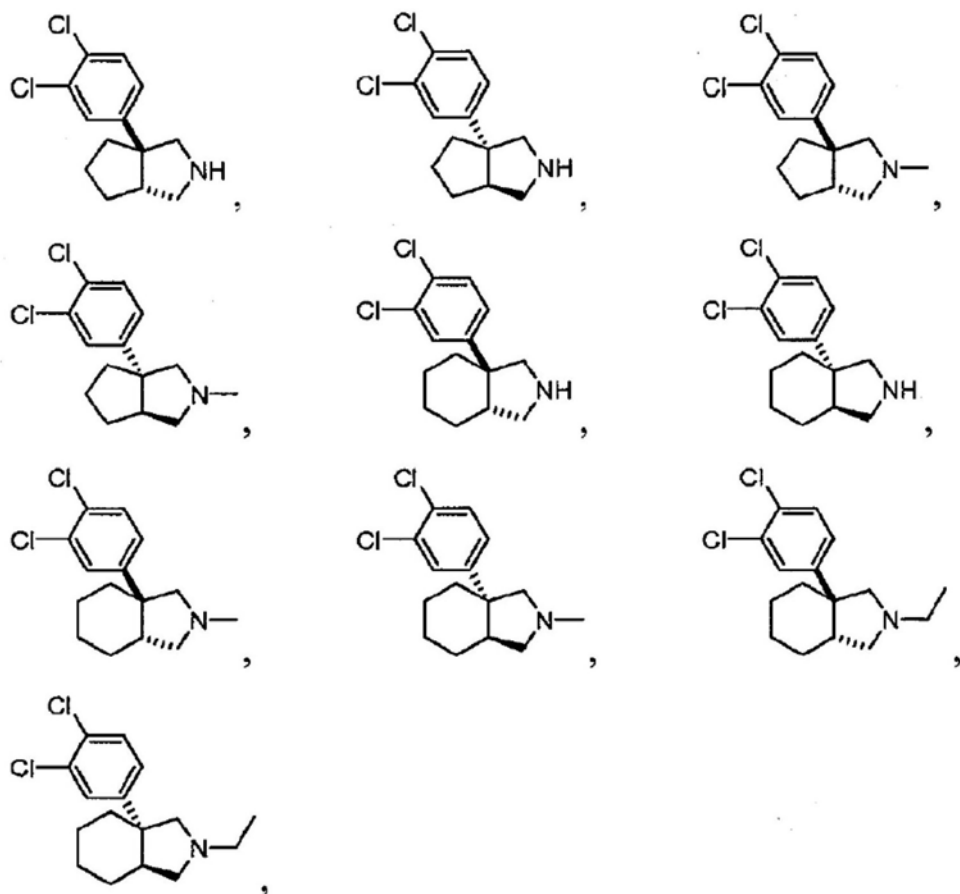
6. 如权利要求5的用途, 其中X是甲基或者乙基。

7. 如权利要求1的用途, 其中Y和Z都是卤素。

8. 如权利要求7的用途, 其中Y和Z两个都是氯。

9. 如权利要求1的用途, 其中该化合物是立体异构纯的。

10. 如权利要求1的用途, 所述化合物是:



或者其药学上可接受的盐。

11. 一种包括如权利要求1中限定的化合物或者其药学上可接受的盐或立体异构体的药物组合物在制备用于治疗患者的中枢神经系统障碍的药物中的用途,其中所述中枢神经系统障碍是抑郁症、认知缺陷、睡眠障碍、注意力缺陷障碍(ADD)、注意力缺陷多动症(ADHD)、不宁腿综合症、精神分裂症、焦虑、强迫症、创伤后应激障碍、月经前烦躁不安、或者神经退行性疾病。

12. 如权利要求11的用途,其中所述药物组合物还包括一种或多种其他活性剂。

13. 一种如权利要求1中限定的化合物或者其药学上可接受的盐或立体异构体在制备用于治疗患者中的抑郁的药物中的用途。

14. 如权利要求13所述用途,其中所述患者是人。

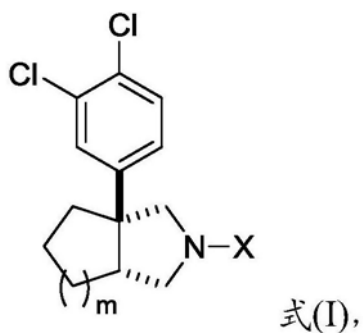
15. 如权利要求1所述用途,其中所述患者是人。

16. 如权利要求1所述用途,其中所述抑郁症是重度抑郁症(MDD)、单相抑郁症、双相情感障碍、季节性情感障碍(SAD)或者精神抑郁症。

17. 如权利要求1所述用途,其中所述神经退行性疾病是帕金森病。

18. 如权利要求1所述用途,其中所述睡眠障碍是睡眠呼吸暂停。

19. 一种制备式(I)化合物的方法:



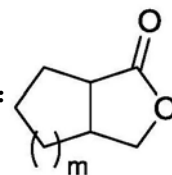
其中:

m是1或2;且

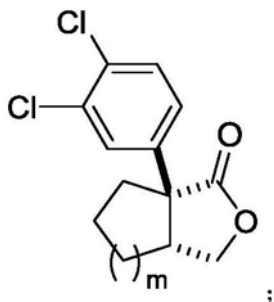
X是氢;

所述方法包括以下步骤:

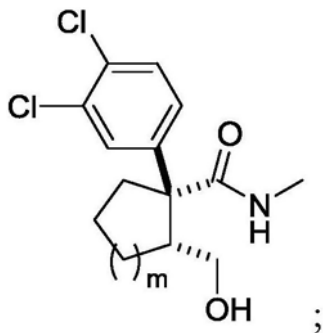
步骤(i):在Pd(dba)₂、PtBu₃、LiHMDS和ArBr存在下,将式(1)化合物:



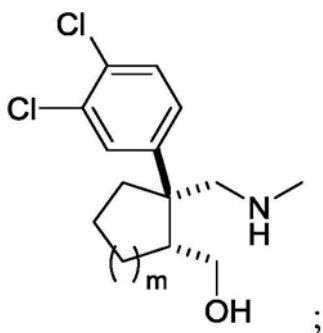
成式(2)化合物:



步骤(ii):在步骤(i)之后,在LiNHMe存在下,将所述式(2)化合物转化成式(3)化合物:

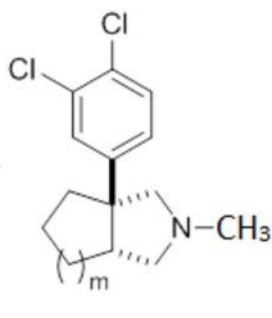


步骤(iii):在步骤(ii)之后,在BH₃存在下,将所述式(3)化合物转化成式(4)化合物:



步骤(iv):在步骤(iii)之后,在MsCl和DIPEA存在下,环化所述式(4)化合物以提供式

(5) 化合物:



以及

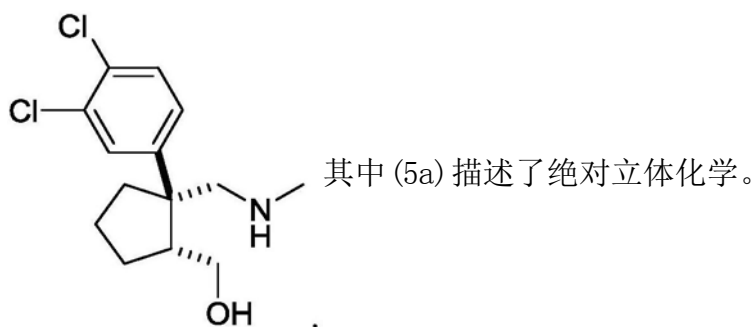
;

步骤(v-2): 在CECF存在下, 使所述式(5)化合物脱甲基以提供所述式(I)化合物;

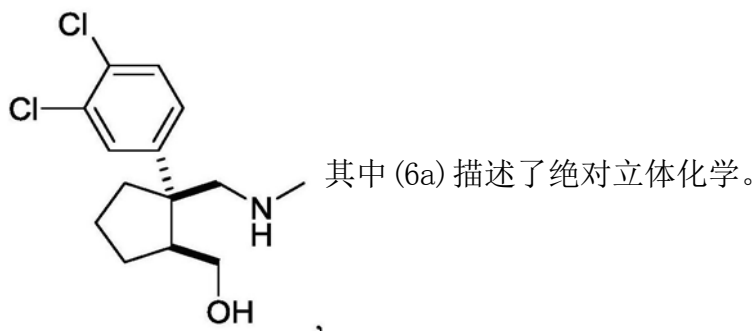
其中式(I)和(1)-(5)描述了相对立体化学。

20. 如权利要求19所述方法, 其中m为1。

21. 如权利要求20所述方法, 其中所述式(4)化合物为化合物(5a):

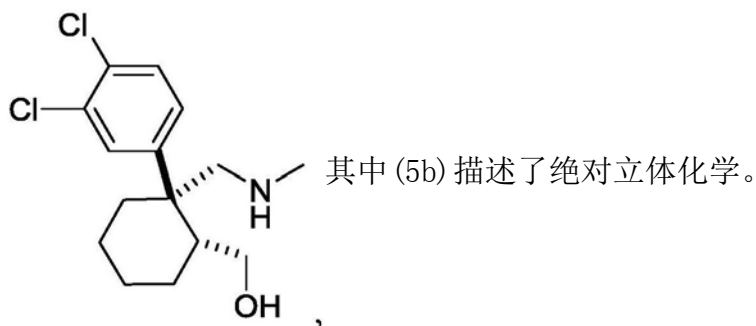


22. 如权利要求20所述方法, 其中所述式(4)化合物为化合物(6a):

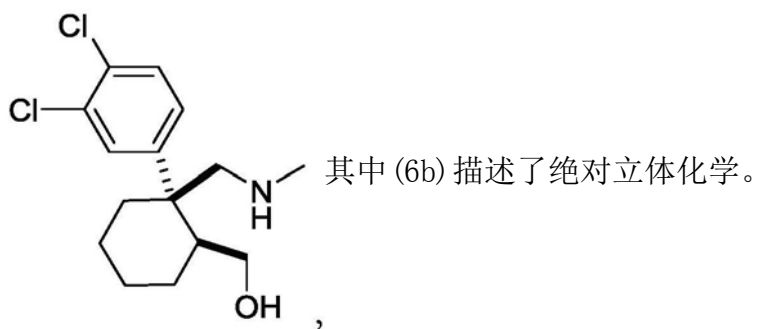


23. 如权利要求19所述方法, 其中m为2。

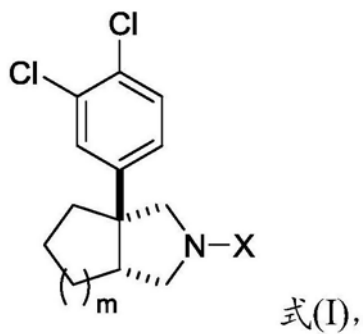
24. 如权利要求23所述方法, 其中所述式(4)化合物为化合物(5b):



25. 如权利要求23所述方法, 其中所述式(4)化合物为化合物(6b):



26. 一种制备式 (I) 化合物的方法：



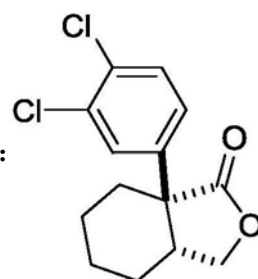
其中：

m为2；

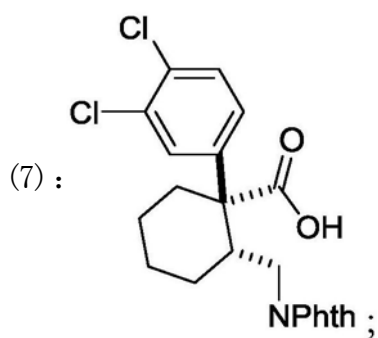
X为氢；

所述方法包括以下步骤：

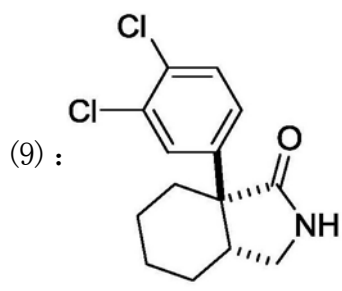
步骤 (i)：在KNPhth存在下且通过加热，将化合物 (2b)：



转化成化合物

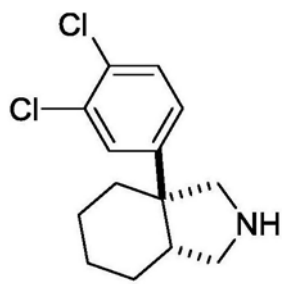


步骤 (ii)：在步骤 (i) 之后，在KOH存在下且通过加热，将所述化合物 (7) 环化成化合物



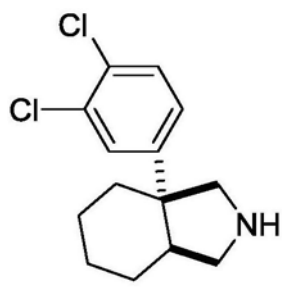
步骤(iii):在步骤(ii)之后,在 BH_3 存在下,将所述化合物(9)转化为所述式(I)化合物,其中式(I)、(2b)、(7)和(9)描述了相对立体化学。

27.如权利要求26所述方法,其中所述式(I)化合物为化合物(10'):



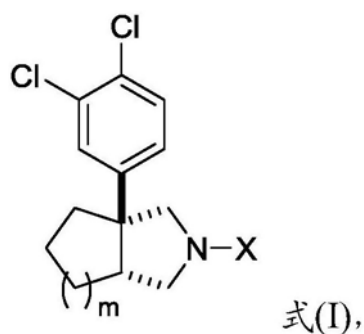
其中(10')描述了绝对立体化学。

28.如权利要求26所述方法,其中所述式(I)化合物为化合物(10''):



其中(10'')描述了绝对立体化学。

29.一种制备式(I)化合物的方法:



其中:

m为2;且

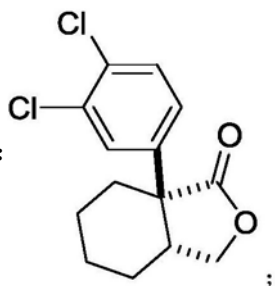
X为乙基;

所述方法包括以下步骤:

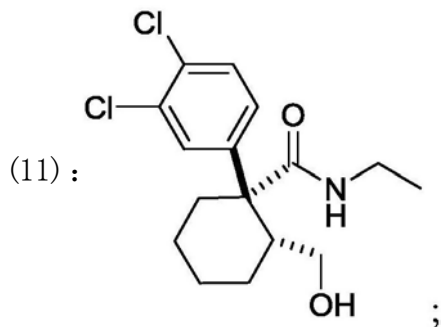
步骤(i):在 $Pd(dba)_2$ 、 $PtBu_3$ 、 $LiHMDS$ 和 $ArBr$ 存在下,将化合物(1b):

转化成

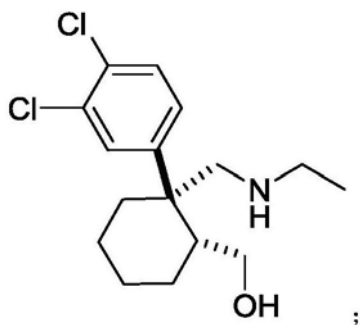
化合物 (2b) :



步骤 (ii) : 在步骤 (i) 之后, 在 $n\text{-BuLi}$ 和 EtNH_2 存在下, 将所述化合物 (2b) 转化成化合物



步骤 (iii) : 在步骤 (ii) 之后, 在 BH_3 存在下, 将所述化合物 (11) 转化成化合物 (12) :



步骤 (iv) : 在步骤 (iii) 之后, 在 MsCl 和 DIPEA 存在下, 环化所述化合物 (12) 以提供所述式 (I) 化合物;

其中式 (I)、(1b)、(2b)、(11) 和 (12) 描述了相对立体化学。

三重再摄取抑制剂及其应用方法

[0001] 本申请是申请日为2009年12月15日,申请号为200980156733.1,发明名称为“三重再摄取抑制剂及其应用方法”的申请的分案申请。

[0002] 本申请要求享有2008年12月16日提出的美国临时申请号61/138,062的优先权,其全部内容并入本发明作为参考。

1、技术领域

[0003] 本发明提供用作三重再摄取抑制剂的化合物,包含所述化合物的组合物,和应用它们的方法。

2、背景技术

[0004] 已经发现机体对神经系统障碍例如疼痛和抑郁的反应中涉及单胺神经递质。去甲肾上腺素(NE)和5-羟色胺(5-HT)是产生于大脑并扩散到整个中枢神经系统的单胺神经递质。据报道5-HT和NE涉及调节疼痛从脊髓到大脑的传输,并且控制机体的情绪和对应激的反应。

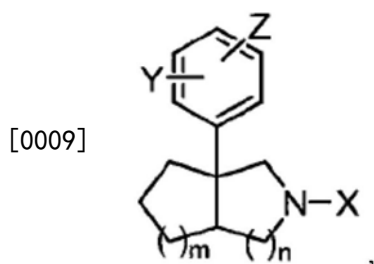
[0005] 抑郁是指一种异常情绪或者构成精神障碍的症状集合。抑郁的症状包括情绪和感情异常(抑郁情绪,对活动的兴趣和愉快感减少)、身体功能异常(体重和胃口变化,精神运动性紊乱,睡眠障碍,疲劳和精力丧失)、以及认知过程异常(无价值感和罪恶感,精力集中困难,优柔寡断,有死或者自杀倾向,和可能产生妄想/幻觉)。这些症状在强度、时间长短和频率方面各不相同,并且允许将抑郁归为不同的类别。重度抑郁发作的其他症状包括哭诉、自卑、绝望、易怒、沉思、自尊减弱、性欲减退、虚无主义、脱离社会、记忆障碍、感情淡漠、和悲观。

[0006] 据报道电刺激某些大脑区域释放5-HT和NE,5-HT和NE被认为在动物和人中产生镇痛作用。相反,据报道在大鼠中5-羟色胺耗尽导致对疼痛的增强反应。在调节痛觉方面似乎在NE和5-HT之间存在协同作用。大鼠研究表明,给予外源性5-HT产生的镇痛作用可以被脊髓中NE的耗尽所阻断。

[0007] 普通抗抑郁药通过阻断生物胺的主要生理失活方式来增加其突触利用度,包括生物胺的运输或者再摄取进入神经末梢。实例包括抑制NE和5-HT再摄取的双重作用剂(例如文拉法辛和米那普仑(milnacipram))、选择性5-羟色胺再摄取抑制剂(SSRI)(例如氟西汀和舍曲林)和去甲肾上腺素再摄取抑制剂(例如瑞波西汀)。所有这些药剂的主要缺点是治疗作用滞后于它们的施用——患者必须服药达3周以上才能获得具有临床意义的症状减轻。而且,非常多的患者对现有的治疗根本没有反应。例如,目前据估计多达百分之三十(30%)的抑郁症临床诊断病例耐受目前所有形式的药物治疗。因此,迫切需要对各种神经系统障碍的有效治疗方法。

3、发明内容

[0008] 本发明提供式(I)的化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物:



[0010] 其中X,Y,Z,m和n在本发明其它地方进行定义。该化合物用作“三重再摄取抑制剂”。

[0011] 本发明还提供包含本发明提供的化合物的组合物和剂型。本发明提供的组合物和剂型可以包含一种或多种其他活性成分。

[0012] 本发明还提供使用本发明提供的化合物和组合物治疗、预防和/或控制各种神经系统障碍的方法。可被治疗、预防和/或控制的神经系统障碍包括但不限于抑郁症(例如重度抑郁症,双相障碍),纤维肌痛,疼痛(例如神经痛),睡眠呼吸暂停,注意力缺陷障碍(ADD),注意缺陷多动症(ADHD),不宁腿综合症,精神分裂症,焦虑,强迫症,创伤后应激障碍,季节性情感障碍(SAD),月经前烦躁不安,神经退行性疾病(例如帕金森氏病,阿尔茨海默氏病)以及在本发明其它地方所述任何其他神经系统障碍。另外,本发明也提供治疗、预防和/或控制肥胖症或者治疗药物滥用、依赖性或者成瘾的方法,包括但不限于尼古丁和可卡因滥用、依赖性或者成瘾。

[0013] 在另一个实施方式中,本发明提供抑制单胺转运蛋白配体与单胺转运蛋白结合的方法,所述单胺转运蛋白为例如5-羟色胺转运蛋白、多巴胺转运蛋白和去甲肾上腺素转运蛋白。该方法包括使单胺转运蛋白与本发明的一种化合物接触。在一个示例性实施方式中,单胺转运蛋白配体是单胺,例如5-羟色胺、多巴胺和去甲肾上腺素。

[0014] 本发明还提供一种抑制至少一种单胺转运蛋白的活性的方法,所述单胺转运蛋白为例如5-羟色胺转运蛋白、多巴胺转运蛋白和去甲肾上腺素转运蛋白。该方法包括使单胺转运蛋白与本发明提供的一种化合物接触。

[0015] 本发明还提供一种抑制细胞再摄取至少一种单胺的方法,所述单胺为例如5-羟色胺、多巴胺和去甲肾上腺素。该方法包括使所述细胞与一种本发明的化合物接触。在一个示例性实施方式中,所述细胞是脑细胞,例如神经细胞或者胶质细胞。

4、附图说明

[0016] 图1表示以10mg/kg剂量口服给药后测试化合物在大脑中的水平。

[0017] 图2表示以10mg/kg剂量口服给药后测试化合物的大脑和血清中水平的比率。

[0018] 图3表示(3aR,6aS)-3a-(3,4-二氯苯基)八氢环戊烷并[c]吡咯(“测试化合物”)对退缩反射的作用(V:载体;3:3mg/kg测试化合物;10:10mg/kg测试化合物;30:30mg/kg测试化合物;和G:加巴喷丁(100mg/kg))。

5、具体实施方式

[0019] 5.1定义

[0020] 除非另有说明,本发明使用的术语“烷基”是指直链或者支链的饱和一价烃基,其

中烷基可以任选地被一个或多个取代基取代。术语“烷基”也包括直链和支链烷基,除非另作说明。在某些实施方式中,烷基是具有1到20 (C_{1-20})、1到15 (C_{1-15})、1到12 (C_{1-12})、1到10 (C_{1-10})、或者1到6 (C_{1-6}) 个碳原子的直链饱和的一价烃基,或者具有3到20 (C_{3-20})、3到15 (C_{3-15})、3到12 (C_{3-12})、3到10 (C_{3-10})、或者3到6 (C_{3-6}) 个碳原子的支链的饱和一价烃基。本发明使用的直链 C_{1-6} 和支链 C_{3-6} 烷基也被称为“低级烷基”。烷基的实施方式包括但不限于甲基、乙基、丙基(包括所有同分异构形式)、正丙基、异丙基、丁基(包括所有同分异构形式)、正丁基、异丁基、叔丁基、戊基(包括所有同分异构形式)、和己基(包括所有同分异构形式)。例如, C_{1-6} 烷基指具有1到6个碳原子的直链饱和一价烃基或者具有3到6个碳原子的支链饱和一价烃基。

[0021] 除非另作说明,本发明使用的术语“烯基”是指包含一个或多个碳碳双键(在一个实施方式中1至5个)的直链或者支链一价烃基。烯基可以任选地被一个或多个取代基取代。术语“烯基”也包括“顺式(cis)”和“反式(trans)”结构的基团,或者本领域普通技术人员所理解的“E”和“Z”式结构。除非另作说明,本发明使用的术语“烯基”包括直链和支链烯基。例如, C_{2-6} 烯基是指2到6个碳原子的直链不饱和一价烃基或者3到6个碳原子的支链不饱和一价烃基。在某些实施方式中,烯基是2到20 (C_{2-20})、2到15 (C_{2-15})、2到12 (C_{2-12})、2到10 (C_{2-10})、或者2到6 (C_{2-6}) 个碳原子的直链一价烃基,或者3到20 (C_{3-20})、3到15 (C_{3-15})、3到12 (C_{3-12})、3到10 (C_{3-10})、或者3到6 (C_{3-6}) 个碳原子的支链一价烃基。烯基的实施方式包括但不限于乙烯基、丙烯-1-基、丙烯-2-基、烯丙基、丁烯基、以及4-甲基丁烯基。

[0022] 除非另作说明,本发明使用的术语“炔基”是指包含一个或多个碳碳三键(在一个实施方式中1到5个)的直链或者支链一价烃基。炔基可以任选地被一个或多个取代基取代。除非另作说明,术语“炔基”也包括直链和支链炔基。在某些实施方式中,炔基是2到20 (C_{2-20})、2到15 (C_{2-15})、2到12 (C_{2-12})、2到10 (C_{2-10})、或者2到6 (C_{2-6}) 个碳原子的直链一价烃基,或者3到20 (C_{3-20})、3到15 (C_{3-15})、3到12 (C_{3-12})、3到10 (C_{3-10})、或者3到6 (C_{3-6}) 个碳原子的支链的一价烃基。炔基的实施方式包括但不限于乙炔基($-C\equiv CH$)和炔丙基($-CH_2C\equiv CH$)。例如, C_{2-6} 炔基指2到6个碳原子的直链不饱和一价烃基或者3到6个碳原子的支链不饱和一价烃基。

[0023] 除非另作说明,本发明使用的术语“环烷基”是指环状饱和桥和/或非桥的一价烃基,其可以任选地被一个或多个本发明所述取代基取代。在某些实施方式中,环烷基具有从3到20 (C_{3-20})、从3到15 (C_{3-15})、从3到12 (C_{3-12})、从3到10 (C_{3-10})、或者从3到7 (C_{3-7}) 个碳原子。环烷烃基的实施方式包括但不限于环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基、十氢萘基和金刚烷基。

[0024] 除非另作说明,本发明使用的术语“杂烷基”、“杂烯基”和“杂炔基”分别是指一个或多个碳原子被杂原子替换的烷基、链烯基和炔基。

[0025] 除非另作说明,本发明使用的术语“杂原子”是指除了碳或者氢以外的其他任何原子。在某些实施方式中,术语“杂原子”是指N、O、S、Si或P。在其他实施方式中,术语“杂原子”是指N、O或者S。

[0026] 除非另作说明,本发明使用的术语“芳基”是指单环芳基和/或包含至少一个芳香烃环的多环单价芳基。在某些实施方式中,芳基具有从6到20 (C_{6-20})、从6到15 (C_{6-15})、或者从6到10 (C_{6-10}) 个环原子。芳基的实施方式包括但不限于苯基、萘基、茚基、蒽基(azulenyl)、

蒽基、菲基、芘基、联苯基和三联苯基。芳基也指其中一个环是芳香族的和其他环可以是饱和的,部分不饱和的或者芳香族的二环或者三环的碳环,例如二氢萘基、茛基、二氢茛基或者四氢萘基(萘满基(tetralinyl))。在某些实施方式中,芳基也可以任选地被一个或多个取代基取代。

[0027] 除非另作说明,本发明使用的术语“芳基烷基”或者“芳烷基”是指用芳基取代的单价烷基。在某些实施方式中,烷基和芳基可任选地被一个或多个取代基取代。

[0028] 除非另作说明,本发明使用的术语“药学上可接受的盐”是指由药学上可接受的无毒的酸制备而成的盐,包括无机酸和有机酸。合适的无毒酸包括无机和有机酸,但不限于,例如乙酸、海藻酸、邻氨基苯甲酸、苯磺酸、苯甲酸、樟脑磺酸、枸橼酸、乙烯基磺酸、甲酸、延胡索酸、呋喃甲酸、葡萄糖酸、谷氨酸、葡萄糖醛酸(glucorenic)、半乳糖醛酸、环氧丙酸、氢溴酸、盐酸、羟乙磺酸、乳酸、顺丁烯二酸、苹果酸、扁桃酸、甲磺酸、半乳糖二酸、硝酸、帕莫酸(pamoic)、泛酸、苯乙酸、丙酸、磷酸、水杨酸、硬脂酸、琥珀酸、磺胺酸、硫酸、酒石酸、p-甲基苯磺酸等。在某些实施方式中,该盐由盐酸、氢溴酸、磷酸或硫酸形成。在一个实施方式中,该盐由盐酸盐形成。

[0029] 除非另作说明,本发明使用的术语“溶剂化物”是指本发明提供的化合物或其盐还包括与化学计量或者非化学计量量的溶剂以非共价的分子间力结合。当该溶剂是水时该溶剂化物是水合物。

[0030] 除非另作说明,本发明使用的术语“立体异构体”包括所有对映异构/立体异构纯的和/或对映异构/立体异构富集的本发明化合物。

[0031] 除非另作说明,本发明使用的术语“立体异构纯”表示包含一种化合物的一个立体异构体并且基本上不含该化合物的其他立体异构体的成分。例如,一种具有一个手性中心的化合物的立体异构纯的成分将基本上不含该化合物相反的对映体。一种具有两个手性中心的化合物的立体异构纯的成分将基本上不含该化合物的其他非对映体。一种典型的立体异构纯化合物包含超过大约80%重量百分比的该化合物的一个立体异构体和少于大约20%重量百分比的该化合物的其他立体异构体,超过大约90%重量百分比的该化合物的一个立体异构体和少于大约10%重量百分比的该化合物的其他立体异构体,超过大约95%重量百分比的该化合物的一个立体异构体和少于大约5%重量百分比的该化合物的其他立体异构体,或者超过大约97%重量百分比的该化合物的一个立体异构体和少于大约3%重量百分比的该化合物的其他立体异构体。

[0032] 除非另有说明,本发明使用的术语“立体异构富集”表示包含超过大约55%重量百分比一种化合物的一个立体异构体的成分,超过大约60%重量百分比的一种化合物的一个立体异构体,超过大约70%重量百分比,或者超过大约80%重量百分比的一种化合物的一个立体异构体。

[0033] 除非另有说明,本发明使用的术语“对映体纯”表示具有一个手性中心的化合物的立体异构纯的成分。与此类似,术语“对映体富集”表示具有一个手性中心的化合物的立体异构富集的成分。

[0034] 除非另有说明,本发明使用的术语“治疗”(“treat”、“treating”和“treatment”)是指根除或者改善疾病或者障碍,或者与疾病或障碍相关的一种或多种症状。在某些实施方式中,该术语是指由于向患有该疾病或者障碍的个体施用一种或多种预防或者治疗药

剂,将该疾病或者障碍的扩散和恶化减到最小。在某些实施方式中,该术语是指在特定疾病的症状出现之后施用本发明提供的化合物,有或没有其他附加的活性剂。

[0035] 除非另有说明,本发明使用的术语“预防”(“prevent”、“preventing”和“prevention”)是指防止疾病或者障碍,或者与疾病或障碍相关的一种或多种症状的出现、复发或者扩散。在某些实施方式中,该术语是指在症状出现之前,尤其是对本发明所述疾病或者障碍具有患病风险的患者用本发明提供的化合物治疗或者给药,有或没有其他附加的活性化合物。该术语包括抑制或者减少特定疾病的症状。在某些实施方式中具有疾病家族史的患者特别作为预防治疗方案的候选人。另外,有复发病史的患者也是预防的潜在候选人。在这一点上,术语“预防”可以与术语“预防性治疗”互换使用。

[0036] 除非另作说明,本发明使用的术语“控制”(“manage”、“managing”和“management”)是指预防或者减缓疾病或者障碍,或者其一种或多种症状的进展,扩散或者恶化。通常,个体从预防和/或治疗剂获得的有益效果不会导致治愈该疾病或者障碍。在这点上,术语“控制”包括治疗已经患有特定疾病的患者,目的是预防疾病的复发或者将疾病的复发减到最小。

[0037] 除非另作说明,本发明使用的化合物的“治疗有效量”是指在治疗或控制疾病或者障碍过程中足以提供治疗益处,或者延迟或使与疾病或者障碍相关的一种或多种症状减到最小的量。治疗有效量的化合物表示单独或者与其他治疗相结合,在治疗或者控制疾病或障碍的过程中提供治疗益处的治疗剂的数量。术语“治疗有效量”可包括提高总的治疗、降低或者避免疾病或者障碍的症状或者病因的效果,或者提高另一种治疗剂的疗效的数量。

[0038] 除非另作说明,本发明使用的化合物的“预防有效量”是足以预防疾病或者障碍,或者防止它复发的数量。预防有效量的化合物表示在预防疾病过程中提供预防益处的治疗剂的数量,单独或者与其他药剂相结合。术语“预防有效量”可包括提高总的预防效果或者增强另一种预防剂的预防效力的量。

[0039] 除非另作说明,本发明使用的术语“个体”在此定义为包括动物例如哺乳动物,包括但不限于灵长类(例如人)、牛、绵羊、山羊、马、狗、猫、兔、大鼠、小鼠等。在具体的实施方式中,个体是人。

[0040] 除非另作说明,本发明使用的术语“单胺转运蛋白配体”是指任何结合单胺转运蛋白的化合物。配体包括内源性单胺(其是给定单胺转运蛋白的天然配体)以及药物分子和其他化合物,例如已知结合特定单胺转运蛋白的合成分子。在一个实施方式中,该配体包括放射性同位素例如氘或者其他标记(例如荧光)。为给定的单胺转运蛋白选择一个合适的配体在所属领域熟练技术人员的能力范围内。例如,多巴胺转运蛋白的已知配体包括多巴胺和WIN35428,5-羟色胺转运蛋白的已知配体包括5-羟色胺和西酞普兰,以及去甲肾上腺素转运蛋白的配体包括去甲肾上腺素和尼索西汀。

[0041] 除非另作说明,本发明使用的术语“神经系统障碍”是指哺乳动物的中枢或外周神经系统的任何状况。术语“神经系统障碍”包括但不限于神经退行性疾病(例如,阿尔茨海默氏病,帕金森氏病和肌萎缩性侧索硬化),神经精神疾病(例如精神分裂症和焦虑,例如普通的焦虑症),以及情感障碍(例如抑郁症和注意力缺陷障碍)。神经系统障碍的实例包括但不限于MLS(小脑共济失调),亨廷顿氏病、唐氏综合症、血管性痴呆、癫痫持续状态、外伤(例如脊髓损伤和头部创伤)、病毒感染引起的退行性神经(例如AIDS、脑病)、癫痫、良性健忘、封

闭式头部创伤、睡眠障碍、抑郁症(例如双相障碍)、痴呆、运动障碍、精神病、酒精中毒、创伤后应激障碍等等。“神经系统障碍”还包括与该障碍相关的任何状况。例如,一种治疗神经退行性障碍的方法包括治疗与神经退行性障碍相关的记忆丧失和/或认知丧失的方法。一种示例性的方法也包括治疗或者预防神经退行性障碍的神经元功能特性的丧失。“神经系统障碍”还包括至少部分涉及单胺(例如去甲肾上腺素)信号途径(例如心血管病)的任何疾病或者状况。

[0042] 除非另作说明,本发明使用的术语“情感障碍”包括抑郁症,注意力缺陷障碍,高反应性注意力缺陷障碍,双极和躁狂状况等等。术语“注意力缺陷障碍”(ADD)和“高反应性注意力缺陷障碍”(ADHD),或者注意力缺陷/高反应性障碍(AD/HD),根据如在Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4th Ed., American Psychiatric Association(1997) (DSM-IV™)中可找到的普通意思用于本发明。

[0043] 除非另作说明,本发明使用的术语“抑郁症”包括所有形式的抑郁症,包括但不限于重度抑郁症(MDD)、双相障碍、季节性情感障碍(SAD)和精神抑郁症。“重度抑郁障碍”在本发明中可与“单相抑郁症”和“重度抑郁症”互换使用。“抑郁症”还可包括通常与抑郁相关的任何状况,例如所有形式的疲劳(例如慢性疲劳综合征)和认知障碍。

[0044] 除非另作说明,本发明使用的术语“强迫症”、“药物滥用”、“经前综合症”、“焦虑”、“饮食障碍”和“偏头疼”以与本领域的普通含义一致的方式用于本发明。参见例如DSM-IV™。例如,本发明使用的术语“饮食障碍”是指异常的强迫避免饮食或者无法控制的异常消耗大量食物的冲动。这些障碍可能不仅影响社会交往,而且还影响患者的身体健康。饮食障碍的实例包括但不限于神经性厌食症,贪食症和暴食症。

[0045] 除非另作说明,本发明使用的术语“疼痛”是指不愉快的感觉和情绪经历。本发明使用的术语“疼痛”指所有类型的疼痛,包括根据刺激或者神经反应所述疼痛,例如躯体痛(对有害刺激的正常神经反应)和神经痛(创伤或者感觉传导通路改变的异常反应,通常没有明确的有害物侵入);根据持续时间分类的疼痛,例如慢性疼痛和急性疼痛;根据其严重程度分类的疼痛,例如,轻度疼痛,中度疼痛或者剧烈疼痛;以及作为疾病状态或者症状的症状或结果的疼痛,例如炎性疼痛,癌症疼痛,艾滋病疼痛,关节痛,偏头痛,三叉神经痛,心脏缺血和糖尿病外周神经痛(参见例如,Harrison's Principles of Internal Medicine, pp.93-98 (Wilson et al., eds., 12th ed.1991); Williams et al., J. of Med. Chem. 42: 1481-1485 (1999), 各自全文并入本发明作为参考)。“疼痛”还意在包括混合病因性疼痛、双机理疼痛、痛觉异常、灼痛、中枢性疼痛、感觉过敏、痛觉过度、感觉迟钝和痛觉过敏。另外,术语“疼痛”包括起因于神经系统的机能失调的疼痛:具有神经痛的临床特征和可能共同的病理生理学机理,但是并不起源于神经系统的任何部分的可识别损伤的机体疼痛状态。

[0046] 本发明使用的术语“躯体痛”是指对有害物刺激的一种正常的神经反应,例如外伤,烧伤,感染,炎症或者如癌症的疾病过程,并且既包括皮肤疼痛(例如源于皮肤,肌肉或者关节)又包括内脏疼痛(例如源于器官)。

[0047] 本发明使用的术语“神经痛”是指一组因神经系统损伤的多种神经病学状况。该术语也指因创伤或者外周和/或中枢感觉传导通路机能失调以及神经系统机能失调引起的疼痛,其中该疼痛经常发生或者持续而没有明显的有害物侵入。它包括与外周神经病有关的疼痛和中枢神经痛。常见类型的外周神经痛包括糖尿病性神经病(也叫糖尿病外周神经

痛,或者DN,DPN或DPNP)、带状疱疹后遗神经痛(PHN)和三叉神经痛(TGN)。中枢神经痛,包括对大脑或者脊髓的损伤,可继发于中风、脊髓损伤之后,以及作为多发性硬化的结果,也包括在该术语的范围内。应该包括在神经痛定义中的疼痛的其它类型包括但不限于来自神经性癌症疼痛的疼痛,HIV/AIDS引起的疼痛,幻肢痛和复杂性区域疼痛综合征。

[0048] 该术语还包括神经痛的普通临床特征,包括但不限于感觉丧失、痛觉异常(非伤害性刺激产生的疼痛)、痛觉过敏和痛觉过度(感觉延长、叠加和疼痛余像)。疼痛通常是疼痛反应和神经病类型的组合,例如机械性脊柱疼痛和神经根病或者脊髓病。

[0049] 除非另作说明,本发明使用的术语“急性疼痛”是指对有害化学物、热或者通常与创伤疗法、外伤和疾病相关的机械刺激的正常可预期的生理反应。其一般是时间限制的,并且可认为是对威胁和/或产生组织损伤的刺激适当的反应。该术语也指以持续时间短或者突然发作为特征的疼痛。

[0050] 除非另作说明,本发明使用的术语“慢性疼痛”包括在很宽范围的障碍中发生的疼痛,例如外伤,恶性肿瘤和如类风湿性关节炎的慢性炎症疾病。慢性疼痛可以持续超过大约6个月。另外,慢性疼痛的强度可能与有害物刺激或者潜在过程的强度不成比例。该术语也指与慢性障碍相关的疼痛,或者在整个潜在疾病的治愈或者损伤的治愈过程中的疼痛,并且通常比潜在过程预期的更强烈。它可能受频繁的复发影响。

[0051] 除非另作说明,本发明使用的术语“炎性疼痛”是对组织损伤和炎症过程结果的反应的疼痛。炎性疼痛适应于引起促进治愈的生理反应。然而,炎症也可能影响神经元功能。炎症介质,包括由COX2酶诱导的PGE₂、缓激肽和其他物质,结合于传递疼痛的神经元上的受体并且改变它们的功能,增加它们的兴奋性,因此增加疼痛感。非常慢性的疼痛具有炎症成分。该术语也指作为炎症或者免疫系统障碍的症状或者结果产生的疼痛。

[0052] 除非另作说明,本发明使用的术语“内脏疼痛”是指位于内脏的疼痛。

[0053] 除非另作说明,本发明使用的术语“混合病因学疼痛”是指既包括炎症性又包括神经性成分的疼痛。

[0054] 除非另作说明,本发明使用的术语“双机理疼痛”是指被外周和中枢增敏放大并持续的疼痛。

[0055] 除非另作说明,本发明使用的术语“灼痛”是指创伤性神经损伤之后的灼烧、痛觉异常、痛觉过度症状,经常兼有血管收缩和汗腺调节神经机能失调和随后的营养变化。

[0056] 除非另作说明,本发明使用的术语“中枢性疼痛”是指中枢神经系统中起源于原发性损伤或者机能失调的疼痛。

[0057] 除非另作说明,本发明使用的术语“感觉过敏”是指对除了特殊感觉的刺激作用增加的敏感性。

[0058] 除非另作说明,本发明使用的术语“痛觉过度”是指以对刺激,特别是重复刺激的异常疼痛反应为特征的疼痛症状,以及阈值增加。可表现为痛觉异常、感觉过敏、痛觉过敏或者感觉迟钝。

[0059] 除非另作说明,本发明使用的术语“感觉迟钝”是指一种不愉快的异常感觉,无论自然产生还是被激发。在某些实施方式中,感觉迟钝包括痛觉过敏和痛觉异常。

[0060] 除非另作说明,本发明使用的术语“痛觉过敏”是指增加对正常疼痛刺激的反应。表现为增加阈上刺激的疼痛感。

[0061] 除非另作说明,本发明使用的术语“痛觉异常”是指由通常不引起疼痛的刺激产生的疼痛。

[0062] 除非另作说明,本发明使用的术语“糖尿病性外周神经痛”(DPNP), (也叫糖尿病性神经病、DN或者糖尿病周围神经病), 是指由与糖尿病相关的神经病引起的慢性疼痛。DPNP的典型代表是疼痛或者刺痛, 可以描述为灼烧或撕裂痛, 而且是严重的疼痛。少数情况下, 患者可能把疼痛描述为痒、撕裂或者像牙疼。疼痛可能伴随着痛觉异常和痛觉过敏和症状丧失, 例如麻木。

[0063] 除非另作说明, 本发明使用的术语“带状疱疹后遗神经痛 (Post-Herpetic Neuralgia)” 也叫“Postherpetic Neuralgia (PHN)”, 指影响神经纤维和皮肤的一种疼痛状况。不受特定的理论限制, 它是带状疱疹的后遗症, 水痘-带状疱疹病毒 (VZV) 的第二次爆发, 其最初引起水痘。

[0064] 除非另作说明, 本发明使用的术语“神经性癌症疼痛”是指由于癌症引起的外周神经痛, 并且可以直接由肿瘤渗入或者压迫神经引起, 或者间接由癌症治疗例如放疗和化疗引起 (化疗引起的神经病)。

[0065] 除非另作说明, 本发明使用的术语“HIV/AIDS周围神经病”或者“HIV/AIDS相关神经病”是指由HIV/AIDS引起的周围神经病, 例如急性或者慢性炎症性脱髓鞘神经病 (分别为AIDP和CIDP), 以及由用于治疗HIV/AIDS的药物的副作用导致的周围神经病。

[0066] 除非另作说明, 本发明使用的术语“幻肢痛”是指仿佛来自曾经拥有的断肢的疼痛。幻肢痛也可发生在瘫痪后的肢体 (例如脊髓损伤之后)。“幻肢痛”通常是慢性的。

[0067] 除非另作说明, 本发明使用的“三叉神经痛 (TN)”是指第五脑神经 (三叉神经) 障碍, 其在该神经分支分布的面部区域 (嘴唇, 眼, 鼻, 头皮, 前额, 上颌和下颌) 引起强烈、稳定、像电击的疼痛。其也被认为“自杀疾病”。

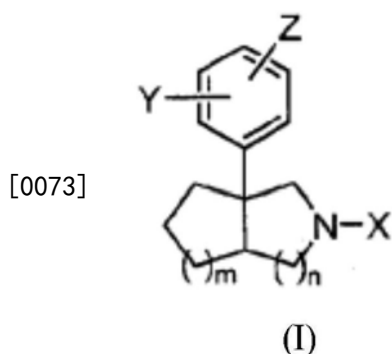
[0068] 除非另作说明, 本发明使用的术语“复杂性区域疼痛综合征 (CRPS)”, 以前称为反射性交感神经营养不良 (RSD), 指一种慢性疼痛状况, 其关键症状是与损伤的严重程度不成比例的持续、强烈的疼痛, 其经过一段时间变得更坏而不是得到改善。该术语包括1型CRPS (其包括由除了外周神经系统以外其他组织损伤引起的状况) 和2型CRPS (其中的症状由主要的神经损伤而引起, 有时被称为灼痛)。

[0069] 除非另作说明, 本发明使用的术语“纤维肌痛”指以弥漫性或者特定的肌肉、关节或骨疼痛为特征的一种慢性状况, 伴随有疲劳和多种其他症状。之前, 纤维肌痛有别的名称例如纤维组织炎, 慢性肌肉疼痛综合症, 精神性风湿病和张力肌痛。

[0070] 除非另作说明, 本发明使用的术语“惊厥”是指一种神经系统障碍, 并且可与“癫痫”互换使用, 尽管有多种类型的癫痫, 其中某些具有轻微或者微弱的症状而惊厥没有。所有类型的癫痫可能由大脑中紊乱的和突然的电活动引起。在某些实施方式中, 惊厥是一种迅速和无法控制的抽搐, 期间肌肉反复收缩和放松。

[0071] 5.2化合物

[0072] 本发明提供式 (I) 化合物:



[0074] 或者其药学上可接受的盐,溶剂化物或者立体异构体,其中:

[0075] m是0,1,或者2;

[0076] n是0,1,或者2;

[0077] X是氢,(C₁-C₁₀)烷基,(C₃-C₁₀)环烷基,(C₃-C₁₀)环烷基-(C₁-C₁₀)烷基,(C₁-C₁₀)烯基,(C₁-C₁₀)炔基,(C₁-C₁₀)烷氧基,6至10元芳基,(6至10元芳基)-(C₁-C₁₀)烷基,-OR¹,杂烷基,杂烯基,或者杂炔基;

[0078] Y和Z每个独立的是卤素,-CF₃,CN,-NH₂,-NO₂,亚甲二氧基,(C₁-C₁₀)烷基,(C₃-C₁₀)环烷基,(C₁-C₁₀)烯基,(C₁-C₁₀)炔基,(C₁-C₁₀)烷氧基,(C₃-C₁₀)环烷氧基,或者-OR²;或者

[0079] Y和Z一起形成5、6或者7元环烷基;并且

[0080] R¹和R²每个独立的是氢,(C₁-C₁₀)烷基,(C₁-C₁₀)烯基,(C₁-C₁₀)炔基,(C₃-C₁₀)环烷基,(C₃-C₁₀)环烷基-(C₁-C₁₀)烷基,(C₁-C₁₀)烷氧基,6至10元芳基,6至10元杂芳基,(6至10元芳基)-(C₁-C₁₀)烷基,-SO₂(C₁-C₁₀)烷基,或者-SO₂-(6至10元芳基)。

[0081] 在一个实施方式中,m是0。在另一个实施方式中,m是1。在另一个实施方式中,m是2。

[0082] 在一个实施方式中,n是0。在另一个实施方式中,n是1。在另一个实施方式中,n是2。

[0083] 在一个实施方式中,X是氢。在另一个实施方式中,X是(C₁-C₁₀)烷基。在另一个实施方式中,X是(C₃-C₁₀)环烷基。在另一个实施方式中,X是(C₃-C₁₀)环烷基(C₁-C₁₀)烷基。在另一个实施方式中,X是(C₁-C₁₀)烯基。在另一个实施方式中,X是(C₁-C₁₀)炔基。在另一个实施方式中,X是(C₁-C₁₀)烷氧基。在另一个实施方式中,X是6至10元芳基。在另一个实施方式中,X是(6至10元芳基)-(C₁-C₁₀)烷基。在另一实施方式,X是-OR¹。在另一个实施方式中,X是杂烷基。在另一个实施方式中,X是杂烯基。在另一个实施方式中,X是杂炔基。在另一个实施方式中,X是杂环烷基。

[0084] 在一个实施方式中,X是-OR¹,R¹是氢。在另一个实施方式中,R¹是(C₁-C₁₀)烷基。在另一个实施方式中,R¹是(C₁-C₁₀)烯基。在另一个实施方式中,R¹是(C₁-C₁₀)炔基。在另一个实施方式中,R¹是(C₃-C₁₀)环烷基。在另一个实施方式中,R¹是(C₃-C₁₀)环烷基(C₁-C₁₀)烷基。在另一个实施方式中,R¹是(C₁-C₁₀)烷氧基。在另一个实施方式中,R¹是6至10元芳基。在另一个实施方式中,R¹是(6至10元芳基)-(C₁-C₁₀)烷基。在另一个实施方式中,R¹是-SO₂(C₁-C₁₀)烷基。在另一个实施方式中,R¹是-SO₂(6至10元芳基)。

[0085] 在一个实施方式中,Y是卤素。在另一个实施方式中,Y是-CF₃。在另一个实施方式中,Y是-CN。在另一个实施方式中,Y是-NH₂。在另一个实施方式中,Y是-NO₂。在另一个实施方式中,

式中,Y是亚甲二氧基。在另一个实施方式中,Y是(C₁-C₁₀)烷基。在另一个实施方式中,Y是(C₃-C₁₀)环烷基。在另一个实施方式中,Y是(C₁-C₁₀)烯基。在另一个实施方式中,Y是(C₁-C₁₀)炔基。在另一个实施方式中,Y是(C₁-C₁₀)烷氧基。在另一个实施方式中,Y是(C₃-C₁₀)环烷氧基。在另一实施方式,Y是-OR²。

[0086] 在一个实施方式中,Z是卤素。在另一个实施方式中,Z是-CF₃。在另一个实施方式中,Z是-CN。在另一个实施方式中,Z是-NH₂。在另一个实施方式中,Z是-NO₂。在另一个实施方式中,Z是亚甲二氧基。在另一个实施方式中,Z是(C₁-C₁₀)烷基。在另一个实施方式中,Z是(C₃-C₁₀)环烷基。在另一个实施方式中,Z是(C₁-C₁₀)烯基。在另一个实施方式中,Z是(C₁-C₁₀)炔基。在另一个实施方式中,Z是(C₁-C₁₀)烷氧基。在另一个实施方式中,Z是(C₃-C₁₀)环烷氧基。在另一实施方式,Z是-OR²。

[0087] 在一个实施方式中,Y和/或Z是-OR²,R²是氢。在另一个实施方式中,R²是(C₁-C₁₀)烷基。在另一个实施方式中,R²是(C₁-C₁₀)烯基。在另一个实施方式中,R²是(C₁-C₁₀)炔基。在另一个实施方式中,R²是(C₃-C₁₀)环烷基。在另一个实施方式中,R²是(C₃-C₁₀)环烷基-(C₁-C₁₀)烷基。在另一个实施方式中,R²是(C₁-C₁₀)烷氧基。在另一个实施方式中,R²是6至10元芳基。在另一个实施方式中,R²是(6至10元芳基)-(C₁-C₁₀)烷基。在另一个实施方式中,R²是-SO₂-(C₁-C₁₀)烷基。在另一个实施方式中,R²是-SO₂-(6至10元芳基)。

[0088] 在一个实施方式中,Y和Z一起形成5元环烷基。在一个实施方式中,Y和Z一起形成6元环烷基。在一个实施方式中,Y和Z一起形成7元环烷基。

[0089] m,n,X,Y,Z,R¹和R²的任意组合均包括在本发明公开的范围中,并且由本发明明确提供。

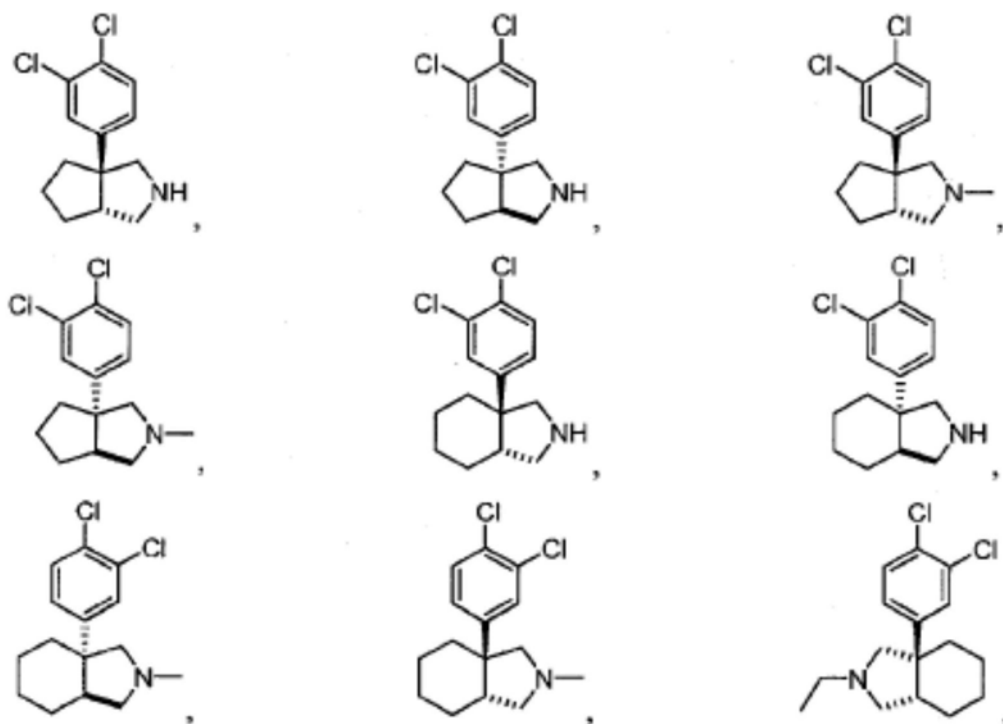
[0090] 在一个实施方式中,n是1。在一个实施方式中,n是1,m是1或者2。

[0091] 在一个实施方式中,X是氢。在另一个实施方式中,X是(C₁-C₁₀)烷基。在另一个实施方式中,X是甲基。在另一个实施方式中,X是乙基。

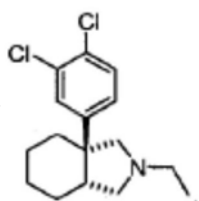
[0092] 在一个实施方式中,Y和Z中至少一个是卤素。在另一个实施方式中,Y和Z都是卤素。在另一个实施方式中,Y和Z都是氯。

[0093] 具体的实施方式包括但不限于下列化合物或者其药学上可接受的盐、溶剂化物或者其立体异构体:

[0094]



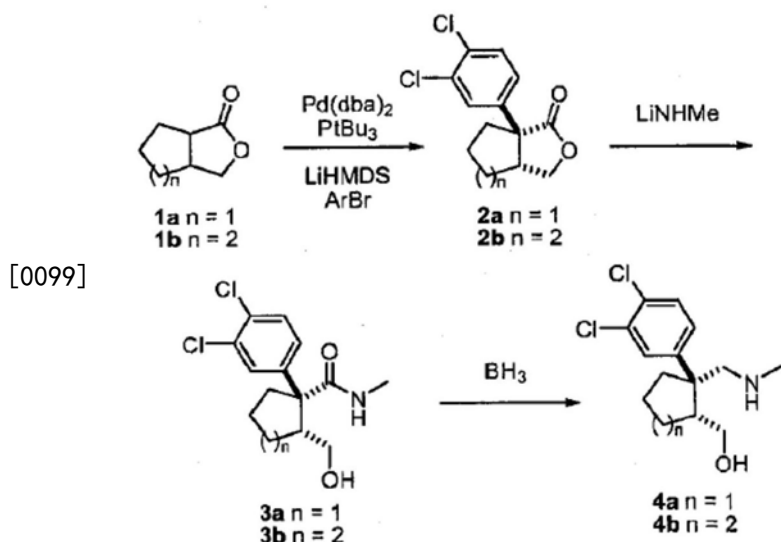
[0095] 或者



[0096] 应该注意到,如果在所述结构和该结构的名称之间不一致,以所述结构为准。另外,如果没有示出结构或者结构的一部分的立体化学,例如用粗实线或者虚线,该结构或者该结构的一部分将解释为包括它的全部立体异构体。

[0097] 5.2.1合成路线

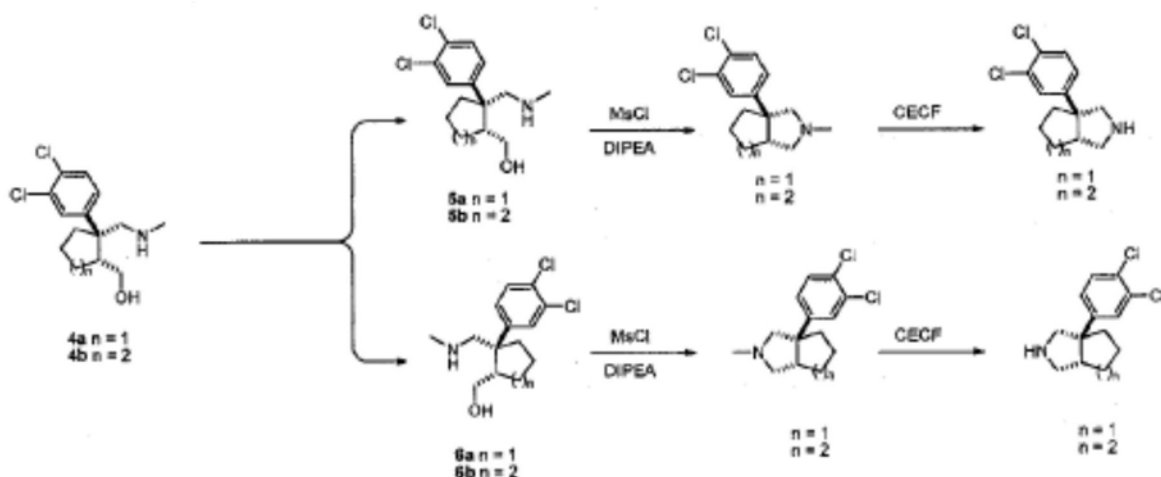
[0098] 五和六元环芳基内酯可以通过基本上类似于Malcolm等人,Tetrahedron Lett., 46:6871 (2005) 公开的内酯芳基化方法合成,得到二氯类似物2a和2b。内酯2a/2b的开环采用甲基氨基锂方法以极好收率得到醇3a/3b,随后用硼烷还原得到氨基醇4a/4b。在开环步骤,在乙醇中使用甲基胺的替代方法也得到很好的结果。该方法用如下的反应式1概括:



[0100] 反应式1. 外消旋氨基醇4a/4b的合成

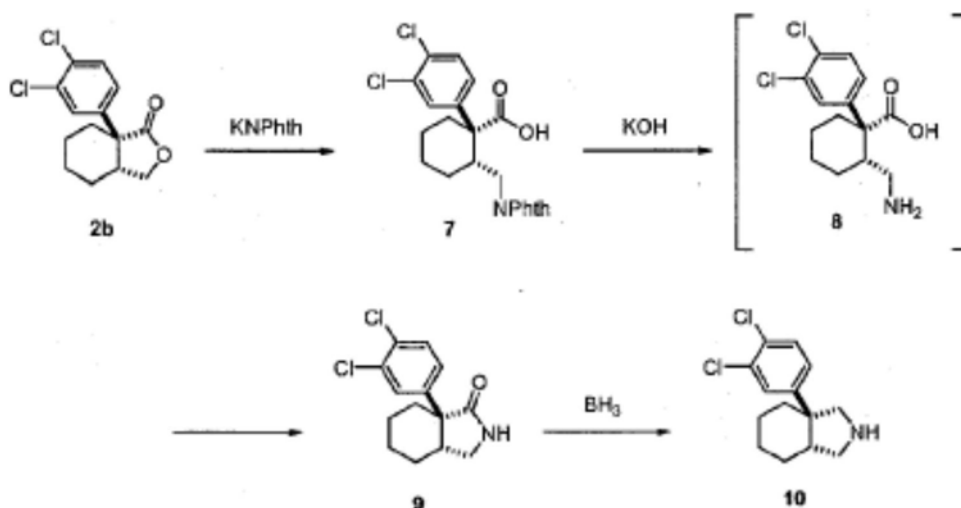
[0101] 氨基醇4a/4b通过手性HPLC (例如AD-2:3:95:0.1MeOH/EtOH/Hex/DEA) 分离, 得到对映体5a/b和6a/b。然后每个对映体环化得到相应的5-5和6-5双环胺。该甲基胺用纯的1-氯乙基氯甲酸酯 (CECF) 脱甲基得到5-5仲胺和6-5仲胺。分离可以使用本领域公知的各种方法进行。该方法用如下的反应式2概括:

[0102]



[0103] 反应式2. 5-5和6-5类似物的合成

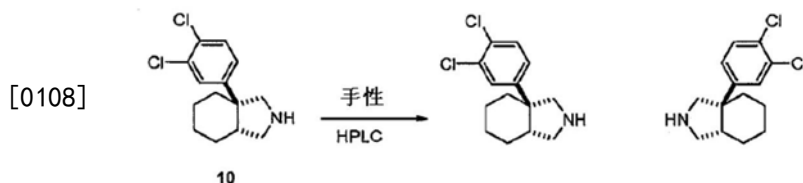
[0104] 外消旋6-5二环的脱甲基胺 (10, 反应式3) 的另一种合成路线也由内酯2b开始进行。在邻苯二酰亚胺钾存在的情况下加热内酯2b提供氨基酸7, 在KOH中加热后其可以直接转变成内酰胺9 (通过中间体8)。硼烷还原内酰胺9得到期望的外消旋6-5脱甲基类似物10。



[0105]

[0106] 反应式3.获得外消旋6-5脱甲基类似物的替代路线

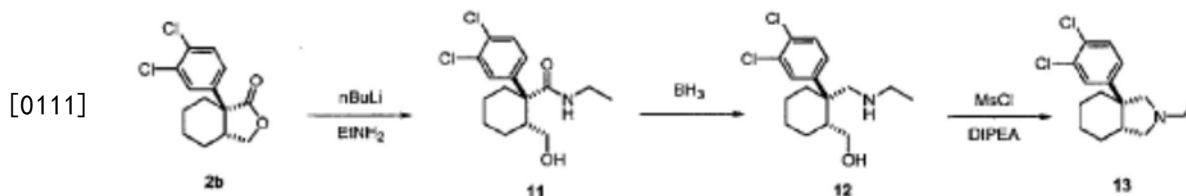
[0107] 外消旋6-5双环胺10也可通过手性HPLC分离(例如,Chiracel AD-95:5:0.1的hex/IPA/DEA)以得到相应的对映体(反应式4)。



[0108]

[0109] 反应式4.脱甲基类似物10的手性分离

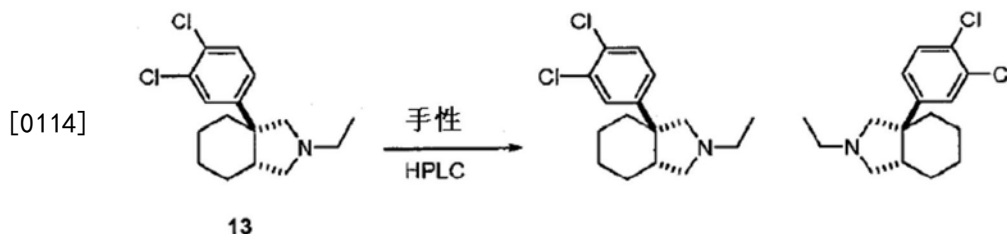
[0110] 6-5内酯2b也可以用作合成N-乙基取代类似物的起点(即13,反应式5)。用乙基胺对内酯开环提供酰胺-醇11,其用硼烷还原得氨基醇12。甲磺酰化12并分子内环化提供外消旋的N-乙基产物13。



[0111]

[0112] 反应式5.N-乙基类似物13的合成

[0113] 外消旋的6-5 N-乙基双环胺13可以通过手性HPLC(例如Chiraltech OD,95:5:0.05的Hex/IPA/DEA)纯化得到相应的对映体:



[0114]

[0115] 反应式6.N-乙基类似物13的手性分离

[0116] 5.3治疗、预防和/或控制的方法

[0117] 5.3.1结合单胺转运蛋白

[0118] 在各实施方式中,本发明提供使本发明的化合物与单胺转运蛋白结合的方法。该

方法包括使单胺转运蛋白与本发明提供的一种化合物接触。

[0119] 在其他实施方式中,本发明提供抑制单胺转运蛋白配体与单胺转运蛋白(例如5-羟色胺转运蛋白,多巴胺转运蛋白和去甲肾上腺素转运蛋白)结合的方法。该方法包括使单胺转运蛋白与本发明提供的一种化合物接触。在一个实施方式中单胺转运蛋白配体是内源性单胺,例如5-羟色胺、多巴胺或者去甲肾上腺素。在另一个实施方式中,该配体是药物分子或者已知具有与单胺转运蛋白结合亲和力的其它小分子。在另一个实施方式中,单胺转运蛋白配体是已知能结合单胺转运蛋白的放射活性标记化合物。

[0120] 在一个实施方式中,配体结合的抑制采用例如本发明所述体内结合实验测定。在另一个实施方式中,与载体相比,本发明提供的化合物的平均结合抑制率在大约1%和大约100%之间,大约10%和大约100%之间,以及大约20%和大约90%之间。在一个实施方式中,平均结合抑制率是剂量依赖的。

[0121] 5.3.2单胺转运蛋白活性的抑制

[0122] 在各实施方式中,本发明提供调节(例如抑制、增强)至少一种单胺转运蛋白,例如5-羟色胺转运蛋白、多巴胺转运蛋白和去甲肾上腺素转运蛋白,的活性的方法。该方法包括单胺转运蛋白与本发明提供的化合物接触。在一个实施方式中,通过给个体施用治疗有效量的本发明提供的化合物或者其药学上可接受的盐或溶剂化物,该单胺转运蛋白与本发明提供的化合物接触。该个体可以是人。在另一个实施方式中,单胺转运蛋白是多巴胺转运蛋白(DAT)、5-羟色胺转运蛋白(SERT)或者去甲肾上腺素转运蛋白(NET)。在其他实施方式中,本发明提供的化合物抑制至少两种不同的单胺转运蛋白的活性。单胺转运蛋白活性的抑制可采用本领域公知的方法测定。示例性的测定方法包括但不限于体外摄取功能试验。在一个实施方式中,该摄取功能试验采用表达期望的单胺转运蛋白的合适的细胞系。在其他实施方式中,该摄取功能试验采用从合适生物的脑组织分离的突触体。在其他实施方式中,单胺转运蛋白活性的抑制可使用本领域公知的受体结合实验评价,例如,利用适当的膜制品。在一个实施方式中,该测试方法包括用本发明提供的化合物和对照化合物处理试验的个体(例如大鼠),如本发明所述,随后分离脑组织并在体内分析受体的占领情况。

[0123] 5.3.3单胺摄取的抑制

[0124] 在一些实施方式中,本发明提供抑制至少一种单胺(例如多巴胺、5-羟色胺、去甲肾上腺素)被细胞摄取的方法。该方法包括使细胞与本发明提供的化合物接触。在一个实施方式中,该细胞是脑细胞,例如神经元或者神经胶质细胞。在一个实施方式中,单胺摄取的抑制在体内进行。在生物体中,神经元摄取(也称再摄取)如多巴胺或者5-羟色胺等单胺可发生于例如突触间隙。因此,在一个实施方式中,哺乳动物的神经细胞与突触间隙接触。在另一个实施方式中,在体外抑制单胺摄取的发生。在某些实施方式中,该细胞可以是脑细胞,例如神经细胞或者表达重组单胺转运蛋白的细胞类型。

[0125] 在一个实施方式中,所述化合物抑制至少两种不同的单胺的摄取。例如,这可通过利用同时表达多种不同单胺转运蛋白(例如独立的突触体)的细胞类型进行各种体外摄取功能试验来显示,或者可通过使用两种不同的细胞类型显示,其中每种细胞类型表达不同的单胺转运蛋白例如重组多巴胺转运蛋白,以及合适的标记的单胺。在某些实施方式中,在例如下文所述功能性单胺摄取试验中,当抑制剂(例如本发明提供的化合物)具有IC₅₀,例如在大约0.1nM和大约10μM之间、在大约1nM和大约1μM之间,在大约1nM和大约500nM之间,以

及在大约1nM和大约100nM之间时,证明对单胺摄取具有抑制作用。

[0126] 5.3.4 神经系统障碍的治疗

[0127] 在一些实施方式中,本发明提供治疗、预防和/或控制神经系统障碍的方法。不受特定的理论限制,所述治疗、预防和/或控制通过抑制至少一种单胺转运蛋白的活性来实现。该方法包括给患者(例如人)施用治疗或者预防有效量的本发明提供的组合物或者化合物,或者其药学上可接受的盐或溶剂化物。在一个实施方式中,患者是人。在另一个实施方式中,本发明提供的化合物抑制至少两种不同单胺转运蛋白的活性。例如,本发明的化合物抑制5-羟色胺转运蛋白、多巴胺转运蛋白和去甲肾上腺素转运蛋白中的至少两种的活性。在某些实施方式中,单胺转运蛋白活性的抑制作用可通过如下所述功能性单胺摄取试验进行评价。

[0128] 化合物活性的证实可以通过在本领域公认的各种动物模型中进行。例如,化合物的抗抑郁活性可通过利用合适的抑郁动物模型评价,例如(但不限于)大鼠强迫游泳模型、大鼠悬尾模型和大鼠运动活力分析。大鼠强迫游泳模型也适于分析对不止一种单胺转运蛋白有活性(混合单胺转运蛋白活性)的化合物。例如,游泳活力的增强表明5-羟色胺再摄取的抑制作用,而攀登增强表明去甲肾上腺素再摄取的抑制作用。

[0129] 在一些实施方式中,本发明提供的化合物在至少一种动物模型中有效,该动物模型可用来测定化合物的活性并评价它们在治疗神经系统障碍中的效力。例如,当该动物模型是抑郁(例如平均不动性)动物模型时,当该化合物与载体相比,在至少一种动物模型中抑制平均不动性在大约5%和大约90%之间,在大约10%和大约70%之间,在大约10%和大约50%之间,以及在大约15%和大约50%时,它们是有效的。在一些实施方式中,本发明提供的化合物在测量终点在治疗动物和施用载体的动物之间产生相似的差异。

[0130] 在其他实施方式中,本发明提供影响抗抑郁样效应的方法。该方法包括给个体(例如哺乳动物)施用治疗有效量的本发明提供的化合物或者组合物,或者其药学上可接受的盐或溶剂化物。抗抑郁样效应可使用疾病的动物模型测定,例如本领域公知的和本发明所述动物模型。

[0131] 在一些实施方式中,神经系统障碍是:抑郁症(例如重度抑郁症,双相障碍,单相障碍,精神抑郁症和季节性情感障碍);认知障碍;纤维肌痛;疼痛(例如神经痛);包括由精神病状况产生睡眠障碍的睡眠相关障碍(例如睡眠呼吸暂停,失眠,嗜眠病,猝倒);慢性疲劳综合征;注意力缺陷障碍(ADD);注意缺陷多动症(ADHD);不宁腿综合症;精神分裂症;焦虑(例如普通焦虑症,社会焦虑症,惊恐障碍);强迫症;创伤后应激障碍;季节性情感障碍(SAD);月经前烦躁不安;绝经后血管舒缩综合症(例如潮热,夜汗);神经退行性疾病(例如帕金森氏病,阿尔茨海默氏病和肌萎缩性侧索硬化);躁狂状况;情绪不良障碍;循环性情感障碍;肥胖症;以及药物成瘾或者依赖性(例如可卡因成瘾,尼古丁成瘾)。在另一个实施方式中,本发明提供的化合物用于治疗并发的两种或多种状况/障碍,例如认知障碍和抑郁。

[0132] 神经系统障碍包括大脑功能障碍,包括但不限于老年性痴呆,阿尔茨海默氏痴呆,认知、记忆丧失,健忘/遗忘综合症,癫痫,意识障碍,昏迷,注意力减退,语言障碍,雷诺克斯综合症(Lennox syndrome),自闭症和多动症。

[0133] 神经痛包括但不限于疱疹后遗(post herpetic)(或者带状疱疹后遗(post-shingles))神经痛,反射性交感神经萎缩症/灼痛或者神经外伤,幻肢痛,腕管综合症

(carpal tunnel syndrome), 以及周围神经炎 (例如糖尿病性神经病或者长期饮酒引起的神经病)。

[0134] 用本发明提供的方法、化合物和/或组合物能够治疗、预防和/或控制的其他示例性疾病和状况包括但不限于: 肥胖症; 偏头痛或者周期性偏头痛 (migraine headache); 尿失禁, 包括但不限于不由自主的排尿, 点状排尿, 尿漏, 压力性尿失禁 (SUI), 急迫性尿失禁, 用力性尿失禁, 反射性尿失禁, 被动性尿失禁和充盈性尿失禁; 以及男性或者女性性功能障碍, 包括但不限于由心理和/或生理因素引起的性功能障碍, 勃起功能障碍, 早泄, 阴道干燥, 缺乏性兴奋, 不能获得性高潮和精神性欲功能障碍, 包括但不限于性欲过抑, 性兴奋受抑制, 女性性高潮受抑制, 男性性高潮受抑制, 功能性性交困难, 功能性阴道痉挛和非典型性性心理功能障碍。

[0135] 在一个实施方式中, 神经系统障碍是抑郁症。在另一个实施方式中, 神经系统障碍是焦虑症。在另一个实施方式中, 神经系统障碍是疼痛。在另一个实施方式中, 神经系统障碍是神经痛。在另一个实施方式中, 神经痛是糖尿病性神经病。

[0136] 在一个实施方式中, 神经系统障碍是神经退行性疾病。在一个实施方式中, 神经退行性疾病是帕金森氏病。在另一个实施方式中, 神经退行性疾病是阿尔茨海默氏病。

[0137] 在一个实施方式中, 神经系统障碍是失禁, 例如尿失禁。在另一个实施方式中, 神经系统障碍是性功能障碍。

[0138] 在一个实施方式中, 神经系统障碍是肥胖症, 并且给患者提供的化合物的治疗有效量足够使所述患者感到满足。

[0139] 在一个实施方式中, 本发明所述化合物治疗、预防和/或控制中枢神经障碍而不引起对所述化合物成瘾。

[0140] 任何合适的给药途径可用于为患者提供治疗或者预防有效剂量的活性成分。可以使用例如口服, 粘膜给药 (例如鼻腔、舌下、口腔、直肠、阴道), 肠道外给药 (例如静脉内、肌肉内), 透皮给药, 以及皮下给药途径。示例性的给药途径包括口服, 透皮给药和粘膜给药。这种给药途径的合适的剂型包括但不限于透皮贴片, 眼用溶液, 喷雾剂和气雾剂。透皮组合物也可采用乳膏剂, 乳液和/或乳剂的形式, 其可以包括在合适的粘合剂中应用于皮肤, 或者可以包括在透皮贴片的基质或者载体中, 作为本领域为此目的常规形式。一种示例性透皮给药剂型是载体型或者基质型贴片, 其应用于皮肤并覆盖一段特定的时间以允许期望量的活性成分渗入。当有必要给患者提供恒定剂量的活性成分时该贴片可以用新鲜的贴片替换。

[0141] 为治疗、预防和/或控制本发明所述障碍给患者给药的量将取决于多种因素, 包括所用特定化合物或者其酯、盐或酰胺的活性, 给药途径, 给药时间, 使用的该特定化合物的排泄或者代谢速率, 在治疗期间, 与该特定化合物联合使用的其他药物、化合物和/或材料, 被治疗患者的年龄、性别、体重、身体状况、一般健康情况和以前的疾病史, 以及在医学领域众所周知的类似因素。

[0142] 具有本领域普通技术的内科医生或者兽医能很容易地确定所期望的有效量并开处方。例如, 为了达到期望的治疗效果, 内科医生或者兽医可以以比需要的剂量更低水平开始使用化合物的剂量, 并且逐渐增加剂量直到达到预期的效果。

[0143] 通常, 本发明提供的化合物的合适日剂量是该化合物产生治疗或者预防效果的最

低有效剂量。这种有效剂量一般取决于如上所述因素。通常,对患者通过口服,静脉内给药,脑室内给药和皮下给药的本发明提供的化合物的剂量在每天大约每千克体重0.005mg到大约每千克5mg的范围内。在一个实施方式中,本发明提供的化合物的口服剂量在每天大约10mg到大约300mg的范围内。在另一个实施方式中,提供的化合物的口服本发明每天将在大约20mg到大约250mg的范围内。在另一个实施方式中,本发明提供的化合物的口服剂量在每天大约100mg到大约300mg的范围内。在另一个实施方式中,本发明提供的化合物的口服剂量在每天大约10mg到大约100mg的范围内。在另一个实施方式中,本发明提供的化合物的口服剂量在每天大约25mg到大约50mg的范围内。在另一个实施方式中,本发明提供的化合物的口服剂量在每天大约50mg到大约200mg的范围内。上面列举的每个剂量范围都可作为单一或多单位剂型配制。

[0144] 在一些实施方式中,本发明公开的化合物可与一种或多种第二活性剂联合使用来治疗、预防和/或控制本发明所述障碍。这种第二活性剂的实施方式也提供在本发明的其它部分。

[0145] 5.4药物组合物和剂型

[0146] 药物组合物可用于配制单一单位剂型。本发明提供的药物组合物和剂型包含本发明提供的一种化合物,或者其药学上可接受的盐,溶剂化物,立体异构体,包合物或前药。药物组合物和剂型还可包含一种或多种赋形剂。

[0147] 本发明提供的药物组合物和剂型也可包含一种或多种其他活性成分。本发明还公开了可选的第二或者其它活性成分的实施方式。

[0148] 本发明提供的单一单位剂型是适于给患者口服,粘膜给药(例如鼻腔、舌下、口腔、直肠、阴道),肠道外给药(例如皮下、静脉内、推注、肌肉内或者动脉内),表面给药(例如滴眼剂或者其他眼用制剂),透皮给药或者经皮给药。剂型的实施方式包括但不限于:片剂;囊片;胶囊,例如软弹性明胶胶囊;扁囊剂(cachets)、锭剂(troches)、糖锭(lozenges)分散剂;栓剂;粉剂;气雾剂(例如喷鼻剂或者吸入剂);凝胶剂;适于患者口服或者粘膜给药的液体剂型,包括混悬剂(例如水或者非水的液体混悬剂,水包油乳剂或者油包水液态乳剂),溶液剂,以及酞剂;适于患者肠道外给药的液体剂型;适于表面给药的滴眼剂或者其他眼用制剂;以及能复配以提供合适患者肠道外给药的液体剂型的无菌固体(例如结晶的或者无定形固体)。

[0149] 剂型的组成、形状和类型通常根据它们的用途而变化。例如,用于治疗急性疾病的剂型与用于治疗慢性相同疾病的剂型相比较,可以包含更大量的一种或多种活性成分。与此类似,与用来治疗相同疾病的口服剂型相比较,肠道外剂型可以包含更少量的一种或多种活性成分。具体剂型使用的这些和其它方式将彼此各不相同,并且对于本领域熟练技术人员来说是显而易见的。参见例如Remington's Pharmaceutical Sciences, 18th ed., Mack Publishing, Easton PA (1990)。

[0150] 在一个实施方式中,药物组合物和剂型包含一种或多种赋形剂。合适的赋形剂对药物领域熟练技术人员是众所周知的,并且本发明提供了合适的赋形剂的非限制性实施方式。具体赋形剂是否适于加入药物组合物或者剂型取决于本领域公知的多种因素,包括但不限于该剂型向患者给药的方式。例如,口服剂型例如片剂可以包含不适合用于肠道外剂型的赋形剂。适合的具体赋形剂也可能取决于剂型中的具体活性成分。例如某些活性成分

的分解可能被某些赋形剂例如乳糖或者暴露于水加速。包含伯胺或者仲胺的主要活性成分对这种加速分解特别敏感。因此,提供的药物组合物和剂型几乎不包含乳糖或者其他单糖或者二糖。本发明使用的术语“无乳糖”表示乳糖的存在量,如果有的话,不足以实质上增加活性成分的降解速率。

[0151] 无乳糖组合物可包括本领域公知的,并且列在例如U.S.Pharmacopeia (USP) 25-NF20 (2002) 中的赋形剂。通常,无乳糖组合物包括活性成分,药物相容和药物可接受量的粘合剂/填充剂和润滑剂。在一个实施方式中,无乳糖的剂型包含活性成分,微晶纤维素,预胶化淀粉和硬脂酸镁。

[0152] 由于水能促进某些化合物降解,还提供了包含活性成分的无水药物组合物和剂型。例如,在制药技术领域加入水(例如5%)被广泛地接受作为模拟长期储存的方法,以确定储存特性例如经过一段时间后的储存期或者制剂稳定性,参见例如Jens T.Carstensen, Drug Stability:Principles&Practice,2d.Ed.,Marcel Dekker,NY,NY,1995,pp.379-80。实际上,水和热加速某些化合物的分解。因此,水对制剂的影响具有重要的意义,因为水分和/或湿度在制剂的生产、加工、包装、存储、运输和使用期间经常遇到。

[0153] 无水药物组合物和剂型可以使用无水或者含水低的成分和在低水分或者低湿度条件下制备。如果预期在生产、包装和/或储存期间实质上接触到水分和/或湿度,包含乳糖和至少一种含伯胺或者仲胺的活性成分的药物组合物和剂型最好无水。

[0154] 无水药物组合物应该在保持其无水特性的条件下制备和储存。因此在一个实施方式中,无水组合物使用已知能防止暴露于水的材料包装,以便它们能包括在合适的制剂盒中。合适的包装的实例包括但不限于密封的金属箔,塑料,单剂量容器(例如药瓶),水泡包装和带包装。

[0155] 本发明还提供包含一种或多种能降低活性成分分解速度的化合物的药物组合物和剂型。这种化合物,本发明称为稳定剂,包括但不限于抗氧化剂例如抗坏血酸,pH值缓冲液或者盐缓冲剂。

[0156] 如赋形剂的用量和种类一样,剂型中活性成分的用量和具体种类可以不同,决定因素例如但不限于对患者的给药途径。在一个实施方式中,所述剂型包含大约0.10到大约500mg的量的本发明提供的化合物。在其他实施方式中,所述剂型以大约0.1,1,2,5,7.5,10,12.5,15,17.5,20,25,50,100,150,200,250,300,350,400,450或者500mg的量包含本发明提供的化合物。

[0157] 在其他实施方式中,所述剂型包含1到大约1000mg,从大约5到大约500mg,从大约10到大约350mg,或者从大约50到大约200mg的量的第二活性成分。当然,第二活性剂的具体用量取决于使用的具体药剂,治疗或者控制的疾病或者障碍,和本发明提供的化合物的用量,以及同时给患者给药的任何可选的附加活性剂。

[0158] 5.4.1口服剂型

[0159] 适于口服给药的药物组合物可以作为独立剂型提供,例如但不限于片剂(例如咀嚼片剂),囊片,胶囊和液体剂(例如调味糖浆)。这种剂型包含预定量的活性成分,并且用本领域公知的制药方法制备。一般地,参见Remington's Pharmaceutical Sciences,18th ed.,Mack Publishing,Easton PA(1990)。

[0160] 本发明提供的口服剂型根据常规的制药混合技术通过使活性成分与至少一种赋

形剂结合成紧密混合物制备。赋形剂可采取多种形式,取决于期望给药的制剂形式。例如适合用于口服液或者气雾剂的赋形剂包括但不限于水,乙二醇,油,乙醇,调味剂,防腐剂和着色剂。适用于固体口服剂型的赋形剂的实例(例如粉剂、片剂、胶囊和囊片)包括但不限于淀粉,糖,微晶态纤维素,稀释剂,成粒剂,润滑剂,粘合剂和崩解剂。

[0161] 在一个实施方式中,口服剂型是片剂或者胶囊,在这种情况下使用固体赋形剂。在另一个实施方式中,片剂可以用标准含水或者非水技术包衣。这种剂型可以通过任何制药方法配制。通常,药物组合物和剂型通过使活性成分与液体载体、粉碎的固体载体或者二者一起均匀而紧密混合来制备,如有必要,然后将该产品成形成为期望的形状。

[0162] 例如,片剂可以通过压制或者模制来制备。压制片可以通过在合适的机器中以自由流动形式(例如粉末或者颗粒)压缩活性成分而制备,可以任选地与赋形剂混合。模制片剂可以在合适的机器中将用惰性液体稀释剂润湿的化合物粉末混合物成型来制备。

[0163] 可用于本发明提供的口服剂型的赋形剂的实例包括但不限于粘合剂,填充剂,崩解剂和润滑剂。适合用于药物组合物和剂型的粘合剂包括但不限于玉米淀粉,马铃薯淀粉或者其他淀粉,明胶,天然和合成胶例如阿拉伯胶,海藻酸钠,海藻酸,其他藻酸盐,西黄蓍胶粉,瓜胶,纤维素及其衍生物(例如乙基纤维素,醋酸纤维素,羧甲基纤维素钙,羧甲基纤维素钠盐),聚乙烯吡咯烷酮,甲基纤维素,预胶化淀粉,羟丙甲纤维素(例如编号2208, 2906, 2910),微晶纤维素,以及它们的混合物。

[0164] 适合形式的微晶纤维素包括但不限于以AVICEL-PH-101、AVICEL-PH-103、AVICEL RC-581、AVICEL-PH-105(由FMC公司,美国粘胶分部,Avicel销售部,Marcus Hook,PA供应)销售的材料及其混合物。具体的粘合剂是以AVICEL RC-581销售的微晶纤维素和羧甲基纤维素钠盐的混合物。合适的无水或低水分赋形剂或者添加剂包括AVICEL-PH-103TM和淀粉1500LM。

[0165] 适用于本发明提供的药物组合物和剂型的填充剂的实例包括但不限于滑石粉,碳酸钙(例如颗粒或者粉末),微晶纤维素,微粉纤维素,葡萄糖结合剂(dextrates),高岭土,甘露醇,硅酸,山梨醇,淀粉,预胶化淀粉及其混合物。在一个实施方式中,在药物组合物中粘合剂或者填充剂以占药物组合物或者剂型的大约50到大约99重量百分比存在。崩解剂可用于组合物以提供片剂,当其暴露于水环境时崩解。包含过多崩解剂的片剂可能在存储过程中崩解,而包含过少崩解剂的片剂可能不能以期望的速率或者在期望的条件下崩解。因此,足量的崩解剂可以用来形成固体口服剂型,其既不是过多也不是过少从而不良地改变活性成分的释放。崩解剂的用量依制剂的类型而变,并且对本领域普通技术人员容易辨别。在一个实施方式中,药物组合物包括从大约0.5到大约15重量百分比的崩解剂,或者从大约1到大约5重量百分比的崩解剂。

[0166] 可用于药物组合物和剂型的崩解剂包括但不限于琼脂,海藻酸,碳酸钙,微晶纤维素,交联羧甲基纤维素钠,交联维酮,聚克立林钾(polacrillin potassium),乙醇酸淀粉钠,马铃薯或者木薯淀粉,其他淀粉,预胶化淀粉,其他淀粉,粘土,其他藻胶,其他纤维素,树胶,及其混合物。

[0167] 可用于药物组合物和剂型的润滑剂包括但不限于硬脂酸钙,硬脂酸镁,矿物油,轻质矿物油,甘油,山梨醇,甘露醇,聚乙二醇,其他乙二醇,硬脂酸,十二烷基硫酸钠,滑石粉,氢化植物油(例如花生油,棉籽油,葵花籽油,芝麻油,橄榄油,玉米油和大豆油),硬脂酸锌,

油酸乙酯,月桂酸乙基,琼脂,及其混合物。其它润滑剂包括例如硅酸盐硅胶(syloid silica gel) (AEROSIL200,由W.R.Grace Co.of Baltimore,MD生产),合成硅胶的凝聚型气溶胶(由Degussa Co.of Piano,TX销售)),CAB-0-SIL(由Cabot Co.of Boston,MA销售的热解二氧化硅产品),及其混合物。如果确实使用,润滑剂可以占所加入药物组合物或者剂型低于大约1重量百分比的量使用。

[0168] 在一个实施方式中,固体口服剂型包含本发明提供的化合物,无水乳糖,微晶纤维素,聚乙烯吡咯烷酮,硬脂酸,无水硅胶和明胶。

[0169] 5.4.2控释剂型

[0170] 本发明提供的活性成分可以通过控释的方式或者通过本领域普通技术人员公知的递送装置给药。实例包括但不限于美国专利号:3,845,770;3,916,899;3,536,809;3,598,123;和4,008,719,5,674,533,5,059,595,5,591,767,5,120,548,5,073,543,5,639,476,5,354,556,和5,733,566所记载的,每个都被纳入本发明作为参考。这种剂型可用来提供缓慢释放或者控制释放一种或多种活性成分,使用例如羟丙甲基纤维素,其他聚合物基质,凝胶,渗透膜,渗透系统,多层包衣,微粒,脂质体,微球,或者其组合,以各种比例提供期望的释放曲线。本领域普通技术人员所熟知的合适的控释制剂,包括本发明所述那些,可以很容易地选择用于本发明提供的活性药剂。在一个实施方式中,提供了适合于口服给药的单一单位剂型,例如但不限于适于控释的片剂,胶囊,囊形片(gelcaps)和囊片。

[0171] 在一个实施方式中,控释药物产品与对应的非控释制剂相比提高药物疗效。在另一个实施方式中,在药物治疗过程中使用控释制剂的特征是在最短时间内使治愈或控制病症所使用的药物物质最少。控释制剂的优势包括延长药物活性,降低给药频率,和增加患者依从性。另外,控释制剂可用来影响作用开始的时间或者其他特性,例如血药水平,并且能因此影响副作用(例如负作用)。

[0172] 在另一个实施方式中,控释制剂被设计成开始释放一定量药物(活性成分),迅速产生期望的治疗或者预防效果,并且在延长的期间内逐渐连续释放其余量的药物,以保持治疗或者预防效果在这一水平。在一个实施方式中,为了在体内保持药物在恒定水平,该药物可以以替代从体内代谢和排泄的药物量的速度从剂型中释放。活性成分的控制释放可以被各种条件刺激,包括但不限于pH值,温度,酶,水,或者其他生理条件或化合物。

[0173] 5.4.3肠道外剂型

[0174] 肠道外剂型可以通过各种途径给患者给药,包括但不限于皮下,静脉内(包括推注),肌肉内,以及动脉内。在一些实施方式中,绕过患者防御污染物的天然屏障施用肠道外剂型,因此,在这些实施方式中,肠道外剂型是无菌的或者在向患者给药前消毒。肠道外剂型的实例包括但不限于,注射用溶液,注射用易于溶解或混悬于药物可接受载体中的干燥产品,注射用混悬剂,以及乳剂。

[0175] 可用于提供肠道外剂型的合适载体是本领域熟练技术人员公知的。实例包括但不限于:USP注射用水;含水载体,例如但不限于氯化钠注射液,林格氏注射液(Ringer's Injection),葡萄糖注射液,葡萄糖和氯化钠注射液,以及乳酸钠林格氏注射液(Lactated Ringer's Injection);水溶性载体,例如但不限于乙醇,聚乙二醇和聚丙二醇;以及非水载体,例如但不限于玉米油,棉籽油,花生油,芝麻油,油酸乙酯,十四烷酸异丙酯和苯甲酸苄酯。

[0176] 增加一种或多种本发明公开的活性成分的溶解度的化合物也可加入肠道外剂型中。例如环糊精及其衍生物可用于增加本发明提供的化合物的溶解度。参见例如美国专利号5,134,127,其被纳入本发明作为参考。

[0177] 5.4.4表面和粘膜给药剂型

[0178] 本发明提供的表面和粘膜给药剂型包括但不限于喷雾剂,溶胶剂,溶液剂,乳剂,混悬剂,滴眼剂或者其他眼用制剂,或者本领域技术人员熟知的其他剂型。参见例如Remington's Pharmaceutical Sciences,16th and 18th eds.,Mack Publishing,Easton PA(1980&1990);和Introduction to Pharmaceutical Dosage Forms,4th ed.,Lea&Febiger,Philadelphia(1985)。适于治疗口腔内粘膜组织的剂型可以配制成漱口水或者口腔凝胶。

[0179] 本发明中可用于提供表面和粘膜剂型的合适的赋形剂(例如载体和稀释剂)和其他材料包括制药领域技术人员公知的,并且取决于给定药物组合物或者剂型将应用的具体组织。在一个实施方式中,赋形剂包括但不限于水,丙酮,乙醇,乙二醇,丙二醇,1,3-丁二醇,十四烷酸异丙酯,棕榈酸异丙酯,矿物油,及其混合物,形成无毒的和药物可接受的溶液,乳剂或者凝胶。保湿剂或者润湿剂也可加入到药物组合物和剂型中。附加成分的实例是本领域公知的。参见,例如Remington's Pharmaceutical Sciences,16th and 18th eds.,Mack Publishing,Easton PA(1980&1990)。

[0180] 也可调整药物组合物或者剂型的pH值,以促进一种或多种活性成分的递送。此外,也可调整溶剂载体的极性、其离子强度、或者渗透压以促进传递。如硬脂酸盐等化合物也可加入到药物组合物或者剂型中以改变一种或多种活性成分的亲含水或者亲油性,以便于促进递送。在其他实施方式中,硬脂酸盐可作为制剂的脂类载体,作为一种乳化剂或者表面活性剂,或者作为传递增强剂或者渗透增强剂。在其他实施方式中,活性成分的盐、溶剂化物、前药、包合物或者立体异构体可用于进一步调整最终组合物的性质。

[0181] 5.5试剂盒

[0182] 在一个实施方式中,本发明提供的活性成分不同时或者不以相同给药途径向患者给药。在另一个实施方式中,提供了试剂盒,其能简化适量活性成分的给药。

[0183] 在一个实施方式中,提供了包括一种本发明化合物的剂型的试剂盒。试剂盒可以还包括本发明所述第二活性成分,或者药理学活性突变体或者其衍生物,或者其组合。

[0184] 在其他实施方式中,试剂盒还可包括用于活性成分给药的装置。这种装置的实例包括但不限于注射器、滴液袋、贴片和吸入器。

[0185] 试剂盒还可包括移植用细胞或者血和药学可接受的载体,该载体可用于一种或多种活性成分的给药。例如,如果活性成分以固体形式提供,其必须复配成肠道外给药的形式,该试剂盒可包括一只合适载体的密闭容器,于其中活性成分可以溶解形成适于肠道外给药的无颗粒的无菌溶液。药学可接受的载体的实例包括但不限于:USP注射用水;含水载体,例如但不限于氯化钠注射液,林格氏注射液,葡萄糖注射液,葡萄糖和氯化钠注射液,和乳酸钠林格氏注射液;水溶性的载体,例如但不限于酒精,聚乙二醇和聚丙二醇;以及非水载体,例如但不限于玉米油,棉籽油,花生油,芝麻油,油酸乙酯,十四烷酸异丙酯和苯甲酸苄酯。

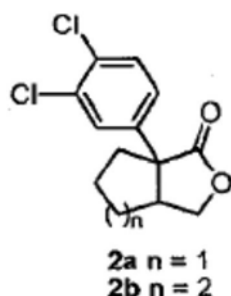
[0186] 6. 实施例

[0187] 某些实施方式通过如下非限制性实施例说明。

[0188] 6.1化合物的合成

[0189] 6.1.1 6a-(3,4-二氯苯基)六氢-1H-环戊烷并[c]呋喃-1-酮和7a-(3,4-二氯苯基)六氢异苯并呋喃-1(3H)-酮

[0190]

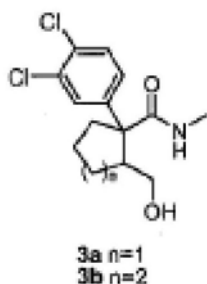


[0191] 2a: 向内酯(六氢-1H-环戊烷并[c]呋喃-1-酮, 630mg, 5mmol), 钯dba (145mg, 5mol%) 和甲苯 (6mL) 的溶液中, 在密闭小瓶中氮气氛下搅拌下, 加入三叔丁基膦 (250μL, 5mol%), HMDS 锂 (6mL, 1.2eq), 和二氯苯基溴 (1.69g, 1.5eq)。该溶液在微波中加热15分钟 (最高温度=140℃)。冷却后, 该混合物用己烷稀释, 用3M HCl洗涤, 和蒸发。粗棕色油在硅胶上纯化得到淡棕色油状的2a (578mg, 44%)。TLC R_f (25% EA/hex) = 0.34. GC-MS R_t = 12.48min, m/z = 270 (M^+)。 1H NMR ($CDCl_3$, δ): 7.49 (d, J = 2.3Hz, 1H), 7.41 (d, J = 8.4Hz, 1H), 7.24 (dd, J = 2.3, 8.4Hz, 1H), 4.50 (dd, J = 7.3, 9.6Hz, 1H), 4.14 (dd, J = 2.2, 9.6Hz, 1H), 3.1 (m, 1H), 2.60 (ddd, J = 3.0, 6.4, 12.5Hz, 1H), 2.2-1.6 (m, 5H)。 ^{13}C NMR ($CDCl_3$, δ , mult): 179.7 (0), 140.6 (0), 132.8 (0), 131.5 (0), 130.6 (1), 128.3 (1), 125.8 (1), 72.7 (2), 59.4 (0), 46.2 (1), 40.3 (2), 34.4 (2), 25.8 (2)。

[0192] 2b: 向烘干的250mL圆底烧瓶中加入Pd(dba)₂ (368mg, 1mol%) 和甲苯。该容器用氮气吹扫并且密封, 然后通过注射器依次加入三叔丁基膦 (704μL, 1M甲苯溶液, 1.1mol%), 和苯基溴 (5.4mL, 51.27mmol) 的甲苯 (15mL) 溶液。加入LiHMDS (64mL, 1.3eq), 在环境温度下搅拌该浅棕色溶液15分钟。滴加六氢异苯并呋喃-1(3H)-酮 (10克, 1.3eq) 的甲苯 (20mL) 溶液。此时可观察到放热, 随后有浅色沉淀形成。混合物允许在环境温度搅拌过夜 (16小时), 然后依次分配到己烷和10%的HCl水溶液、10%的K₂CO₃水溶液和盐水中。真空除去挥发性成分得到棕绿色油状的芳基化内酯粗品 (12.6克)。用120g Redisep预装柱分离未反应的内酯, 得到黄色油状的标题化合物 (7.40克, 67%)。HPLC R_t = 9.8min。 1H NMR ($CDCl_3$, δ): 7.4-7.2 (m, 5H), 4.05 (dd, 1H), 3.90 (dd, 1H), 2.8 (m, 1H), 2.3 (m, 1H), 2.0 (m, 1H), 1.8-1.3 (m, 6H)。 ^{13}C NMR ($CDCl_3$, δ , mult): 178.6 (0), 140.5 (0), 128.8 (1), 127.3 (1), 126.3 (1), 70.3 (2), 52.5 (0), 41.0 (1), 34.2 (2), 27.5 (2), 23.4 (2), 23.2 (2)。

[0193] 6.1.2 1-(3,4-二氯苯基)-2-(羟甲基)-N-甲基环戊烷甲酰氨和1-(3,4-二氯苯基)-2-(羟甲基)-N-甲基环己烷甲酰胺

[0194]

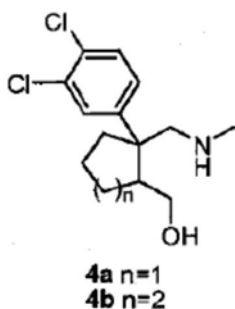


[0195] 3a: 在 -78°C 向甲基胺溶液(1.5mL, 2M THF中, 2eq,) 滴加正丁基锂(1.2mL, 2.5M 己烷中, 2eq)。5分钟后, 加入一部分2a (413mg, 1.529mmol) 的THF (3mL) 溶液。混合物在低温搅拌5分钟和在环境温度搅拌2小时。溶液用 NH_4Cl 淬灭, 用MTBE萃取, 然后蒸发。残余物在硅胶上纯化得到浅黄色油状的甲基酰胺3a (351.0mg, 76%)。TLC R_f (50%EA/hex) = 0.13. GC-MS R_t = 12.4min, m/z = 283 (M-H₂O)。 ^1H NMR (CDCl_3 , δ): 7.51 (d, J = 2.3Hz, 1H), 7.40 (d, J = 8.5Hz, 1H), 7.25 (dd, J = 2.3, 8.5Hz, 1H), 3.8 (bs, 1H), 3.7 (m, 2H), 3.5 (s, 1H), 2.73 (d, J = 4.8Hz, 3H), 2.7-2.4 (m, 2H), 2.1-1.5 (m, 5H)。 ^{13}C NMR (CDCl_3 , δ , mult): 175.7 (0), 144.4 (0), 132.5 (0), 131.0 (0), 130.4 (1), 129.1 (1), 126.8 (1), 63.9 (2), 61.3 (0), 50.0 (1), 37.9 (2), 27.8 (2), 26.7 (3), 22.1 (2)。

[0196] 使用相似方法, 3b也由2b制得。

[0197] 6.1.3 (2-(3,4-二氯苯基)-2-((甲氨基)甲基)环戊基)甲醇和(2-(3,4-二氯苯基)-2-((甲氨基)甲基)环己基)甲醇

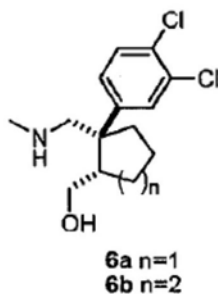
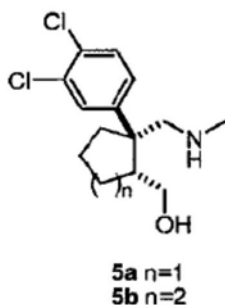
[0198]



[0199] 4a: 向酰胺3a (110mg, 0.4412mmol) 的THF (1.3mL) 溶液中加入硼烷-THF (1.3mL)。两分钟后, 该溶液在微波中加热30分钟(最大温度 = 100°C)。冷却后, 用几滴甲醇并随后用3N HCl (4mL) 小心淬灭该反应, 搅拌30分钟。该溶液用50%MTBE/己烷洗涤, 冷却, 用KOH碱化, 并且用MTBE萃取。蒸发后, 该化合物通过氨丙基预装柱过滤得到浅黄色油状的胺4a (315.9mg, 收率95%)。LCMS (14min) R_t = 5.98min, m/z = 288 (M+1)。 ^1H NMR (CDCl_3 , δ): 7.6 (m, 1H), 7.4 (m, 2H), 6.8 (bs, 1H), 3.7 (m, 2H), 2.8 (m, 3H), 2.32 (s, 3H), 2.1-1.2 (m, 6H)。 ^{13}C NMR (CDCl_3 , δ , mult): 147.3 (0), 132.5 (0), 130.2 (1), 130.1 (1), 129.3 (0), 126.9 (1), 63.7 (2), 58.3 (2), 52.9 (0), 47.1 (1), 41.6 (2), 36.0 (3), 28.6 (2), 22.1 (2)。使用相似的方法, 4b由3b制成。

[0200] 6.1.4 ((1R,2S)-2-(3,4-二氯苯基)-2-((甲氨基)甲基)环戊基)甲醇(5a), ((1R,2S)-2-(3,4-二氯苯基)-2-((甲氨基)甲基)环己基)甲醇(6a), ((1S,2R)-2-(3,4-二氯苯基)-2-((甲氨基)甲基)环戊基)甲醇(5b)和((1S,2R)-2-(3,4-二氯苯基)-2-((甲氨基)甲基)环己基)甲醇

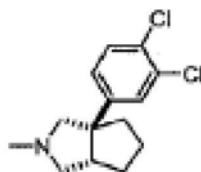
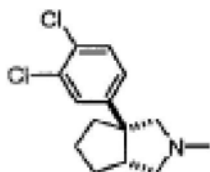
[0201]



[0202] 化合物4a通过手性HPLC (AD-2:3:95:0.1的MeOH/EtOH/Hex/DEA) 分离以提供产物5a和6a。使用相似的方法,化合物4b分离成化合物5b和6b。

[0203] 6.1.5 (3aS,6aR)-3a-(3,4-二氯苯基)-2-甲基八氢环戊烷并[c]吡咯和(3aR,6aS)-3a-(3,4-二氯苯基)-2-甲基八氢环戊烷并[c]吡咯

[0204]

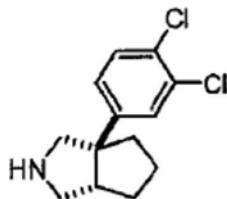
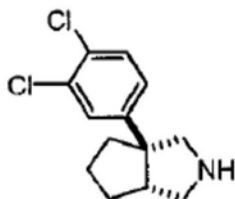


[0205] 将氨基醇5a (47.3mg, 0.164mmol) 溶于1mL DCM中,并且在二异丙基乙基胺 (86μL, 3eq) 存在下与甲磺酰氯 (19μL, 1.5eq) 反应两小时。该混合物用碳酸钾水溶液淬灭并且用MTBE萃取。蒸发后的粗残余物通过氨丙基柱提供澄清油状的 (3aS,6aR)-3a-(3,4-二氯苯基)-2-甲基八氢环戊烷并[c]吡咯 (43.5mg, 99%)。LCMS $R_t=8.56\text{min}$ $m/z=270$ (M+1)。 ^1H NMR (CDCl_3 , δ): 7.41 (d, $J=2.3\text{Hz}$, 1H), 7.34 (d, $J=8.5\text{Hz}$, 1H), 7.17 (dd, $J=2.3, 8.4\text{Hz}$, 1H), 2.87 (t, $J=8.4\text{Hz}$, 1H), 2.7 (m, 1H), 2.6 (m, 2H), 2.3 (m, 1H), 2.32 (s, 3H), 2.0-1.5 (m, 6H)。 ^{13}C NMR (CDCl_3 , δ , mult): 150.4 (0), 131.9 (0), 129.9 (1), 128.2 (1), 125.7 (1), 70.4 (2), 64.6 (2), 58.3 (0), 50.2 (1), 42.0 (3), 41.0 (2), 33.6 (2), 25.8 (2)。

[0206] (3aR,6aS)-3a-(3,4-二氯苯基)-2-甲基八氢环戊烷并[c]吡咯也采用相似的方法,并且使用氨基醇6a作为起始化合物。

[0207] 6.1.6 (3aS,6aR)-3a-(3,4-二氯苯基)八氢环戊烷并[c]吡咯和(3aR,6aS)-3a-(3,4-二氯苯基)八氢环戊烷并[c]吡咯

[0208]

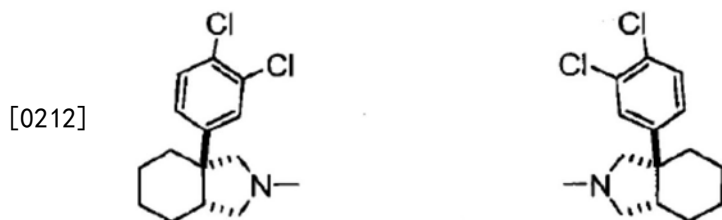


[0209] 将 (3aS,6aR)-3a-(3,4-二氯苯基)-2-甲基八氢环戊烷并[c]吡咯 (20mg) 溶于1-氯乙基氯甲酸酯 (250μL) 中并加热到80℃15小时。该反应冷却并蒸发。残余物溶于甲醇并且在80℃另外加热3小时。蒸发后,残余物用DCM稀释,用 K_2CO_3 洗涤并且过滤(氨丙基柱)。(3aS,6aR)-3a-(3,4-二氯苯基)八氢环戊烷并[c]吡咯然后通过色谱法(手性AD;95:5:0.1 IPA/Hex/DEA) 与未反应原料分离。LCMS $R_t=7.14\text{min}$ $m/z=256$ (M+1)。 ^1H NMR (CDCl_3 , δ): 7.3 (m, 2H), 7.12 (dd, $J=2.3, 8.4\text{Hz}$, 1H), 3.3 (m, 1H), 3.00 (s, 2H), 2.7 (m, 2H), 2.0-1.9 (m, 3H), 1.8-1.5 (m, 2H), 1.5 (m, 1H)。 ^{13}C NMR (CDCl_3 , δ , mult): 150.2 (0), 132.1 (0), 130.0 (1), 129.4

(0), 128.1 (1), 125.7 (1), 62.2 (2), 60.0 (0), 56.1 (2), 50.7 (1), 40.5 (2), 33.7 (2), 25.8 (2)。

[0210] (3aR,6aS)-3a-(3,4-二氯苯基)八氢环戊烷并[c]吡咯利用相似的方法,使用(3aR,6aS)-3a-(3,4-二氯苯基)-2-甲基八氢环戊烷并[c]吡咯作为起始化合物。

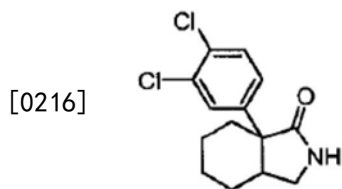
[0211] 6.1.7 (3aS,7aR)-3a-(3,4-二氯苯基)-2-甲基八氢-1H-异吲哚和(3aR,7aS)-3a-(3,4-二氯苯基)-2-甲基八氢-1H-异吲哚



[0213] 氨基醇5b (40mg, 0.1323mmol) 溶于DCM (1mL) 中并且在环境温度搅拌。向该溶液中加入DIPEA (70μL, 3eq) 和MsCl (15μL, 1.5eq)。2小时后,反应用碳酸钾淬灭并且用MTBE萃取。分离有机相并蒸发。残余物溶于DCM中,过滤(氨丙基柱)和蒸发得到澄清油状的(3aS,7aR)-3a-(3,4-二氯苯基)-2-甲基八氢-1H-异吲哚 (28.3mg, 75%)。LCMS R_t = 8.20min, m/z = 284 (M+1)。 ^1H NMR (CDCl_3 , δ): 7.43 (d, J = 2.3Hz, 1H), 7.37 (d, J = 8.5Hz, 1H), 7.19 (dd, J = 2.3, 8.5Hz, 1H), 2.9 (m, 2H), 2.78 (t, J = 9.2Hz, 1H), 2.7-2.6 (m, 2H), 2.42 (s, 3H), 2.0-1.8 (m, 2H), 1.8-1.6 (m, 2H), 1.6-1.4 (m, 3H), 1.2-1.0 (m, 1H)。 ^{13}C NMR (CDCl_3 , δ , mult): 146.9 (0), 132.2 (0), 130.1 (1), 129.8 (0), 128.8 (1), 126.1 (1), 69.8 (2), 58.8 (2), 47.7 (0), 43.3 (3), 40.5 (1), 34.3 (2), 24.6 (2), 21.7 (2), 20.9 (2)。

[0214] (3aR,7aS)-3a-(3,4-二氯苯基)-2-甲基八氢-1H-异吲哚采用相似的方法制备,并且使用氨基醇6b作为起始化合物制备。

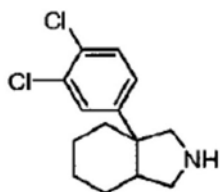
[0215] 6.1.8 7a-(3,4-二氯苯基)八氢-1H-异吲哚-1-酮



[0217] 将二氯苯基内酯2b (580mg, 2.049mmol)、邻苯二酰亚胺钾 (758mg, 2eq) 和DMF (4mL) 的混合物在150℃浴热下搅拌24小时。蒸发得粗品酸。将上面的粗原料用5M KOH (10mL) 稀释并在110℃浴热24小时。乙酸乙酯萃取,随后蒸发得到油状内酰胺。在硅胶上分离得纯的澄清油状7a-(3,4-二氯苯基)八氢-1H-异吲哚-1-酮 (67.5mg, 12%)。TLC R_f (50%EA/hex) = 0.25。GC-MS R_t = 13.77min, m/z = 283 (M-I)。LCMS R_t = 9.09min。HPLC R_t = 10.15min。 ^1H NMR ($\text{CDCl}_3/\text{DMSO}-d_6$, δ): 7.37 (d, J = 2.3Hz, 1H), 7.25 (d, J = 8.5Hz, 1H), 7.14 (dd, J = 2.3, 8.5Hz, 1H), 4.02 (s, 1H), 3.07 (dd, J = 5.8, 9.9Hz, 1H), 2.83 (dd, J = 3.6, 9.9Hz, 1H), 2.6 (m, 1H), 1.9 (m, 1H), 1.7 (m, 1H), 1.6-1.2 (m, 6H)。 ^{13}C NMR ($\text{CDCl}_3/\text{DMSO}-d_6$, δ , mult): 179.3 (0), 142.5 (0), 132.2 (0), 130.6 (0), 130.1 (1), 128.8 (1), 126.2 (1), 51.6 (0), 44.2 (2), 40.3 (1), 32.6 (2), 26.9 (2), 22.7 (2), 22.6 (2)。

[0218] 6.1.9 3a-(3,4-二氯苯基)八氢-1H-异吲哚

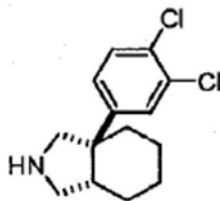
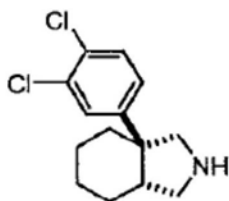
[0219]



[0220] 7a-(3,4-二氯苯基)八氢-1H-异吲哚-1-酮(65mg,0.2287mmol)用THF(2mL)和硼烷(0.7mL,1M THF中,3eq)稀释,并且在微波中加热15分钟(最高温度=100℃)。冷却后,该混合物与6N HCl一起搅拌30分钟,并且用MTBE洗涤。水层用KOH碱化并用MTBE萃取。蒸发有机相并过滤(氨丙基柱)得到澄清油状的3a-(3,4-二氯苯基)八氢-1H-异吲哚(15.5mg,24%)。在有机洗涤液中发现的另一部分通过硅胶过滤得到19mg(26%)副产物。LCMS $R_t = 7.60\text{min}$, $m/z = 270 (M+1)$. $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , δ): 7.43 (d, $J = 2.3\text{Hz}$, 1H), 7.37 (d, $J = 8.4\text{Hz}$, 1H), 7.19 (dd, $J = 2.3, 8.5\text{Hz}$, 1H), 3.1 (m, 2H), 2.9 (m, 1H), 2.6 (m, 2H), 2.0-1.2 (m, 8H). $^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3 , δ , mult): 146.7 (0), 132.3 (0), 130.1 (1), 129.7 (0), 128.9 (1), 126.2 (1), 59.9 (2), 49.6 (2), 47.9 (0), 41.0 (1), 32.8 (2), 24.2 (2), 22.0 (2), 21.4 (2)。

[0221] 外消旋的3a-(3,4-二氯苯基)八氢-1H-异吲哚通过手性HPLC(手性AD-95:5:0.1的Hex/IPA/DEA)分离以提供异构体(3aS,7aR)-3a-(3,4-二氯苯基)八氢-1H-异吲哚和(3aR,7aS)-3a-(3,4-二氯苯基)八氢-1H-异吲哚:

[0222]



[0223] 6.2单胺再摄取试验

[0224] 本发明公开的化合物用下文所述重组人转运蛋白测试它们对5-羟色胺(5-HT)、去甲肾上腺素(NE)和多巴胺(DA)的摄取功能的抑制作用。化合物一式两份以10 μM 开始测试。显示摄取抑制率等于或者高于50%的化合物进一步一式两份测试10个不同的浓度,以获得完整的抑制曲线。然后通过抑制曲线的非线性回归分析确定 IC_{50} 值(抑制对照活性50%的浓度)。

[0225] 6.2.1人再摄取转运蛋白的5-羟色胺功能性摄取试验

[0226] 采用基本上类似于Gu H等人, J. Biol. Chem. 1994, 269 (10): 7124-7130 (纳入本发明作为参考)中所述方法,用HEK-293细胞中表达的重组人5-羟色胺转运蛋白分析人5-羟色胺再摄取转运蛋白的抑制作用。在测试前将表达人5-羟色胺转运蛋白的HEK-293细胞固定。被测化合物和/或载体与细胞一起在pH值7.1或者pH值7.4的改良HEPES缓冲液中18至25℃下预培养20分钟,然后加入65nM [^3H] 5-羟色胺另外再培养一段时间(10到30分钟)。洗涤具有内化 [^3H] 5-羟色胺的细胞,并且采用液体闪烁计数器计数带进细胞的氚的量以确定 [^3H] 5-羟色胺的摄取量。在包含10 μM 氟西汀的对照反应中测定氚的非特异性结合,并且从测定计数中减去,来校正氚的非特异性结合。相对于非抑制性对照反应, [^3H] 5-羟色胺的摄取减少50%或更多表明显著的抑制活性。化合物在10、1、0.1、0.01和0.001 μM 筛选。

[0227] 6.2.2人再摄取转运蛋白的去甲肾上腺素功能性摄取试验

[0228] 采用基本上类似于Galli A等人, J. Exp. Biol. 198: 2197-2212 (纳入本发明作为参

考)中所述方法,用HEK293或者MDCK细胞中表达的重组人去甲肾上腺素转运蛋白分析人去甲肾上腺素再摄取转运蛋白的抑制作用。在测试前将表达人去甲肾上腺素转运蛋白的HEK293或者MDCK细胞固定。被测化合物和/或载体与细胞一起在pH值7.1或者pH值7.4的改良HEPES缓冲液中18至25℃下预培养20分钟,预培养后,加入25nM $^{[3]}\text{H}$ 去甲肾上腺素另外再培养一段时间(10到30分钟)。在洗涤细胞以除去没有内化的 $^{[3]}\text{H}$ 去甲肾上腺素后,裂解细胞,裂解液中氚的数量采用液体闪烁计数器计数,来确定 $^{[3]}\text{H}$ 去甲肾上腺素的摄取。氚的非特异性结合在包含10 μM 丙咪嗪(或者10 μM 尼索西汀)的对照反应中测定,并且从测试计数中扣除以校正氚的非特异性结合。相对于对照反应 $^{[3]}\text{H}$ 去甲肾上腺素的摄取减少50%或更多表明显著的抑制活性。化合物在10、1、0.1、0.01和0.001 μM 进行筛选。

[0229] 6.2.3人再摄取转运蛋白的多巴胺功能性摄取试验

[0230] 使用基本上类似于Pristupa, Z.B等人, Mol. Pharmacol. 45:125-135 (1994) (其纳入本发明作为参考)的方法,用在CHO-K1或者HEK293细胞中表达的重组人多巴胺转运蛋白分析人多巴胺再摄取转运蛋白的抑制作用。在试验前将表达重组人多巴胺转运蛋白的CHO-K1或者HEK293细胞固定。待测化合物和/或载体与细胞一起在pH 7.1或者pH 7.4的改良HEPES缓冲液中18至25℃下预培养20分钟,然后加入50nM $^{[3]}\text{H}$ 多巴胺再培养一段时间(10到30分钟)。洗涤细胞以除去没有内化的 $^{[3]}\text{H}$ 多巴胺后,裂解细胞,裂解液中氚的数量采用液体闪烁计数器计数,来确定 $^{[3]}\text{H}$ 多巴胺的摄取。氚的非特异性结合在包含10 μM 诺米芬辛的对照反应中测定,并且从测试计数中扣除以校正氚的非特异性结合。相对于对照反应 $^{[3]}\text{H}$ 多巴胺的摄取减少50%或更多表明显著的抑制活性。化合物在10、1、0.1、0.01和0.001 μM 进行筛选。

[0231] 6.2.4结果

[0232] 6.2.4.1 5-羟色胺摄取的抑制作用

[0233] 使用上文第6.2.1节所述方法测试本发明提供的某些化合物对5-羟色胺再摄取的抑制作用。测试的化合物包括:(3aS,6aR)-3a-(3,4-二氯苯基)八氢环戊烷并[c]吡咯;(3aR,6aS)-3a-(3,4-二氯苯基)八氢环戊烷并[c]吡咯;(3aS,6aR)-3a-(3,4-二氯苯基)-2-甲基八氢环戊烷并[c]吡咯;(3aR,6aS)-3a-(3,4-二氯苯基)-2-甲基八氢环戊烷并[c]吡咯;(3aS,7aR)-3a-(3,4-二氯苯基)八氢-1H-异吲哚;(3aR,7aS)-3a-(3,4-二氯苯基)八氢-1H-异吲哚;(3aR,7aS)-3a-(3,4-二氯苯基)-2-甲基八氢-1H-异吲哚;(3aS,7aR)-3a-(3,4-二氯苯基)-2-甲基八氢-1H-异吲哚;(3aR,7aS)-3a-(3,4-二氯苯基)-2-乙基八氢-1H-异吲哚;以及(3aS,7aR)-3a-(3,4-二氯苯基)-2-乙基八氢-1H-异吲哚。这些化合物的IC₅₀值在3nM到551nM的范围内。

[0234] 6.2.4.2去甲肾上腺素摄取的抑制作用

[0235] 使用上文第6.2.2节所述方法测试本发明提供的某些化合物对去甲肾上腺素再摄取的抑制作用。测试化合物包括:(3aS,6aR)-3a-(3,4-二氯苯基)八氢环戊烷并[c]吡咯;(3aR,6aS)-3a-(3,4-二氯苯基)八氢环戊烷并[c]吡咯;(3aS,6aR)-3a-(3,4-二氯苯基)-2-甲基八氢环戊烷并[c]吡咯;(3aR,6aS)-3a-(3,4-二氯苯基)-2-甲基八氢环戊烷并[c]吡咯;(3aS,7aR)-3a-(3,4-二氯苯基)八氢-1H-异吲哚;(3aR,7aS)-3a-(3,4-二氯苯基)八氢-1H-异吲哚;(3aR,7aS)-3a-(3,4-二氯苯基)-2-甲基八氢-1H-异吲哚;(3aS,7aR)-3a-(3,4-二氯苯基)-2-甲基八氢-1H-异吲哚;(3aR,7aS)-3a-(3,4-二氯苯基)-2-乙基八氢-1H-异吲哚

噪;以及(3aS,7aR)-3a-(3,4-二氯苯基)-2-乙基八氢-1H-异吲噪。这些化合物的IC₅₀值在13到212nM的范围内。

[0236] 6.2.4.3多巴胺摄取的抑制作用

[0237] 使用上文第6.2.3节所述方法测试本发明提供的某些化合物对5-羟色胺再摄取的抑制作用。测试的化合物包括:(3aS,6aR)-3a-(3,4-二氯苯基)八氢环戊烷并[c]吡咯;(3aR,6aS)-3a-(3,4-二氯苯基)八氢环戊烷并[c]吡咯;(3aS,6aR)-3a-(3,4-二氯苯基)-2-甲基八氢环戊烷并[c]吡咯;(3aR,6aS)-3a-(3,4-二氯苯基)-2-甲基八氢环戊烷并[c]吡咯;(3aS,7aR)-3a-(3,4-二氯苯基)八氢-1H-异吲噪;(3aR,7aS)-3a-(3,4-二氯苯基)八氢-1H-异吲噪;(3aR,7aS)-3a-(3,4-二氯苯基)-2-甲基八氢-1H-异吲噪;(3aS,7aR)-3a-(3,4-二氯苯基)-2-甲基八氢-1H-异吲噪;(3aR,7aS)-3a-(3,4-二氯苯基)-2-乙基八氢-1H-异吲噪;以及(3aS,7aR)-3a-(3,4-二氯苯基)-2-乙基八氢-1H-异吲噪。这些化合物获IC₅₀值在7到254nM的范围内。

[0238] 6.3代谢稳定性

[0239] 肝脏是体内药物代谢的主要器官。用下列方法测试本发明提供的某些化合物的微粒体稳定性:

[0240] 亚细胞部分例如肝微粒体可用于体外肝清除模型。在辅因子NADPH(启动反应)存在下,将人或者大鼠微粒体与待测化合物在37℃一起孵育。该反应通过添加甲醇终止。离心后,上清液用LC-MS/MS分析。超过45分钟的时间后监测到待测化合物消失。

[0241] 测试的化合物包括:(3aS,6aR)-3a-(3,4-二氯苯基)八氢环戊烷并[c]吡咯;(3aR,6aS)-3a-(3,4-二氯苯基)八氢环戊烷并[c]吡咯;(3aS,6aR)-3a-(3,4-二氯苯基)-2-甲基八氢环戊烷并[c]吡咯;(3aR,6aS)-3a-(3,4-二氯苯基)-2-甲基八氢环戊烷并[c]吡咯;(3aS,7aR)-3a-(3,4-二氯苯基)八氢-1H-异吲噪;(3aR,7aS)-3a-(3,4-二氯苯基)八氢-1H-异吲噪;(3aR,7aS)-3a-(3,4-二氯苯基)-2-甲基八氢-1H-异吲噪;(3aS,7aR)-3a-(3,4-二氯苯基)-2-甲基八氢-1H-异吲噪;(3aR,7aS)-3a-(3,4-二氯苯基)-2-乙基八氢-1H-异吲噪;以及(3aS,7aR)-3a-(3,4-二氯苯基)-2-乙基八氢-1H-异吲噪。在人和大鼠肝微粒体中半衰期分别在从22到262分钟和从8到91分钟的范围。

[0242] 6.4疼痛模型

[0243] (3aR,6aS)-3a-(3,4-二氯苯基)八氢环戊烷并[c]吡咯对急性和持续性炎性疼痛的作用在雄性大鼠中进行评价。疼痛通过化学刺激物,福尔马林实验性诱导,结果导致双相行为反应,其包括早期(第I相,0-9分钟)和晚期(第II相,10-60分钟)相退缩行为。早期相反应被认为是C-纤维活动的结果,而晚期相似乎依赖于组织中炎症反应和脊髓后角的功能变化的结合。

[0244] 6.4.1方法

[0245] 按每笼四只动物将雄性大鼠(斯普拉格-道利,272-315克,哈伦)安放在控制温度的环境中以12小时光照-黑暗循环,随意供应水和食物。测试前,允许动物对设施适应至少5天。在研究日,将柔软、轻质的C-形金属带应用于一只后爪,并且将(3aR,6aS)-3a-(3,4-二氯苯基)八氢环戊烷并[c]吡咯或者加巴喷丁与载体(50mM醋酸缓冲液(pH值4.5))一起给大鼠口服(P0,3mL/kg,通过管饲法)或者腹腔内(IP,1mL/kg)给药。(3aR,6aS)-3a-(3,4-二氯苯基)八氢环戊烷并[c]吡咯在50mM醋酸缓冲液(pH值4.5)载体中以3、10和30mg/kg P0给

药。加巴喷丁 (AvaChem科学) 在盐水载体中以100mg/kg IP给药作为阳性对照。在化合物给药后60分钟,给动物带有C-形金属带的后爪的背部施用稀释的福尔马林溶液(5%,50μL),然后立即分别安置于测试圆筒(自动疼痛分析仪,UCSD, San Diego, CA)中。记录福尔马林诱导的退缩行为60分钟。

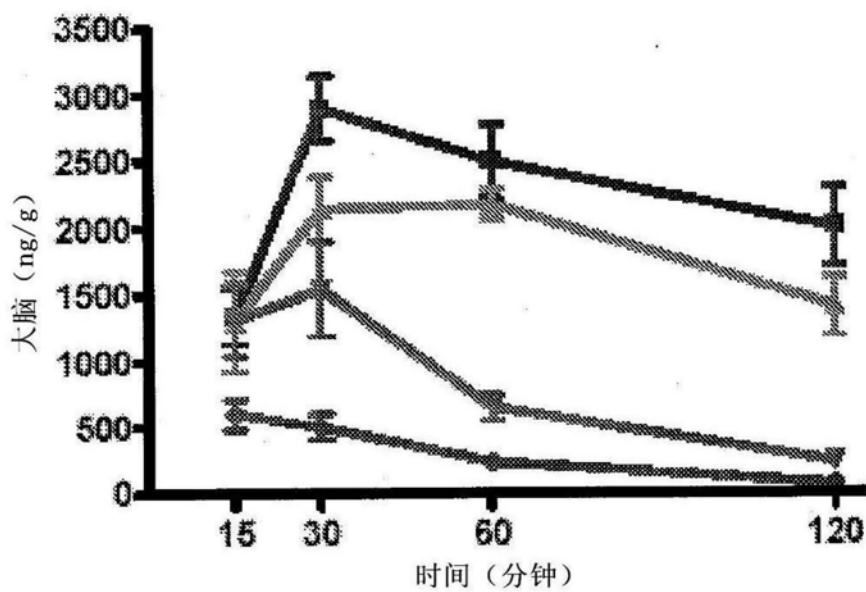
[0246] 6.4.2结果

[0247] 施用福尔马林导致双相退缩反应,其中与第I相(施用福尔马林后0-9分钟)相比,在第II相(施用福尔马林后10-60分钟)中行为总和较大。施用(3aR,6aS)-3a-(3,4-二氯苯基)八氢环戊烷并[c]吡咯导致在第I和II相退缩行为显著地、剂量依赖地减少。施用加巴喷丁导致在第II相福尔马林诱导的退缩行为显著地和选择性地衰减。

[0248] 如图3所示,当在雄性幼鼠中高达以30mg/kg测试时,快速口服给予(6aS,3aR)-3a-(3,4-二氯苯基)八氢环戊烷并[c]吡咯以非选择方式显著地和剂量依赖地减弱福尔马林诱导的退缩行为。福尔马林诱导的第II相退缩行为来确认测试的强度。这些结果表明(3aR,6aS)-3a-(3,4-二氯苯基)八氢环戊烷并[c]吡咯有效地降低大鼠急性和持续性炎性疼痛,和因此表明该化合物对减轻疼痛的潜在效力。

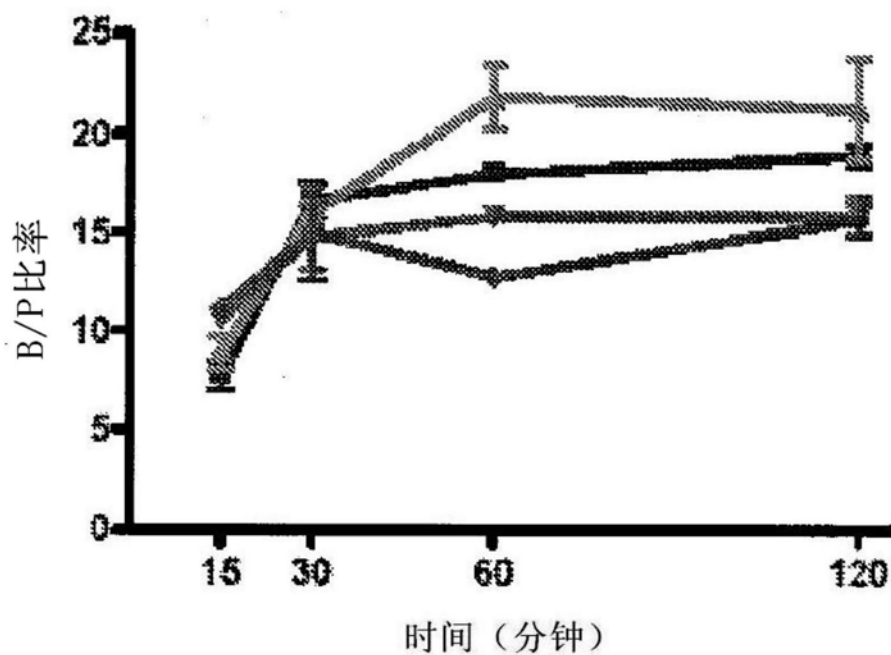
[0249] 上所述实施例仅仅意在举例说明,并且本领域普通技术人员将认识到,或者使用常规实验就能够确定具体化合物、材料和方法的大量等价物。所有这些等价物被认为在本发明公开的范围内,并且包括在附加的权利要求中。

[0250] 本发明引用的所有专利,专利申请和出版物均全文纳入本发明。本申请中对任何参考文献的引用或者确认并不等于承认此参考文献作为本申请最接近的现有技术提供。参考附加的权利要求书更好地理解本发明公开的整个范围。



最上面: (3aR, 7aS)-3a-(3,4-二氯苯基)-2-甲基八氢-1H-异吲哚
第二条: (3aS, 7aR)-3a-(3,4-二氯苯基)-2-甲基八氢-1H-异吲哚
第三条: (3aS, 6aR)-3a-(3,4-二氯苯基)-2-甲基八氢环戊烷并[c]吡咯
第四条: (3aR, 6aS)-3a-(3,4-二氯苯基)-2-甲基八氢环戊烷并[c]吡咯

图1



最上面: (3aS, 7aR)-3a-(3,4-二氯苯基)-2-甲基八氢-1H-异吲哚

第二条: (3aR, 7aS)-3a-(3,4-二氯苯基)-2-甲基八氢-1H-异吲哚

第三条: (3aS, 6aR)-3a-(3,4-二氯苯基)-2-甲基八氢环戊烷并[c]吡咯

第四条: (3aR, 6aS)-3a-(3,4-二氯苯基)-2-甲基八氢环戊烷并[c]吡咯

图2

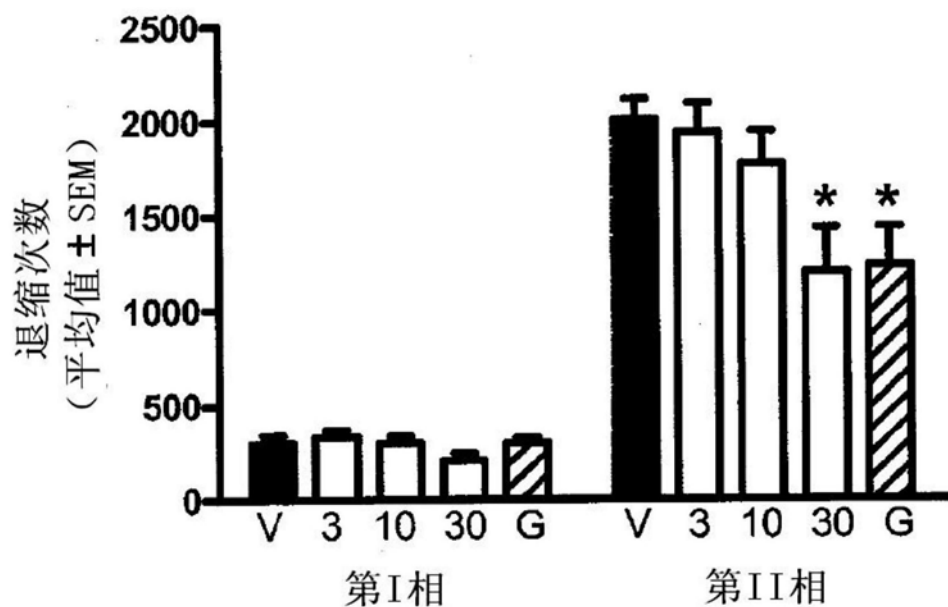


图3