(19)国家知识产权局

(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 119285527 A
(43)申请公布日 2025.01.10

(21)申请号 202410898937.9

(22)申请日 2021.06.30

(30)优先权数据
63/045,901 2020.06.30 US
63/109,095 2020.11.03 US

(62)分案原申请数据
202180046999.1 2021.06.30

(71)申请人 瑞安神经科学公司
地址 美国新泽西州

(72)发明人 N·布莱森

(74)专利代理机构 北京市柳沈律师事务所 11105
专利代理师 贾兆年

(51)Int.Cl.
C07D 209/16(2006.01)
C07D 209/08(2006.01)
A61K 31/4045(2006.01)
A61P 25/00(2006.01)

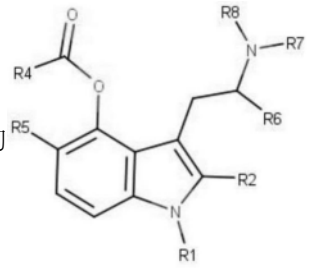
权利要求书5页 说明书23页 附图1页

(54)发明名称

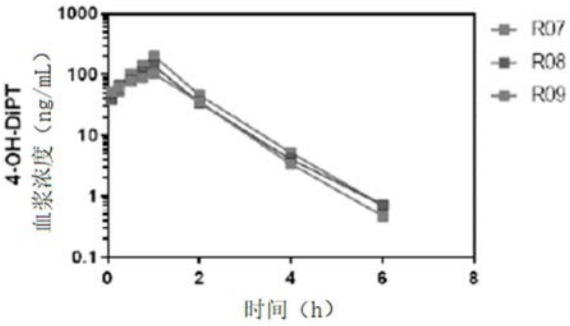
色胺前药

(57)摘要

本发明提供一种色胺前药化合物。由结构式(I)表示的化合物或其盐或两性离子转化为具有5HT2A受体激动剂活性的活性剂,并且可用作用于治疗抑郁的药剂,其中,各符号如说明书中所描述的

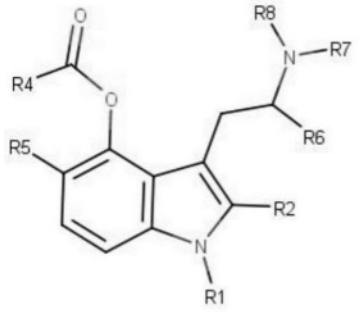


(I)。

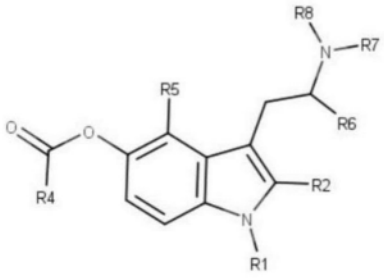


CN 119285527 A

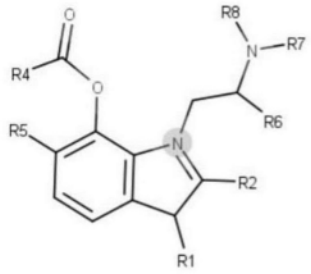
1.一种结构式(I)、(II)、(III)或(IV)化合物或其药学上可接受的盐或两性离子：



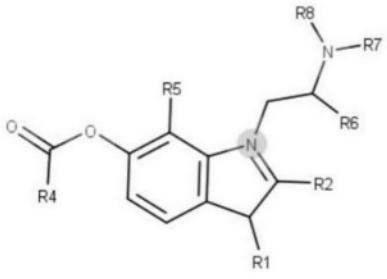
(I)



(II)



(III)



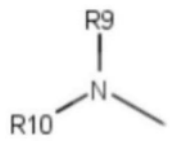
(IV)

其中：

(1)R1、R2和R6各自独立地选自氢、线性或支链的烷基、或芳烷基；

(2)R4是

a.-X-CO2H,其中,X是任选地被-OH或-CO2H取代的线性、环状或支链、饱和或不饱和的碳链;或任选地被烷基或CO2H取代的芳族环;或

b.  其中,R9是X-CO2H,其中,X是如以上(2)(a)中所定义的,并且R10是氢、任选地被-OH或-CO2H取代的线性或支链的烷基、或芳烷基；

(3)R5是氢、线性或支链的烷基、芳烷基或O-R5',其中,R5'是氢、线性或支链的烷基;并且

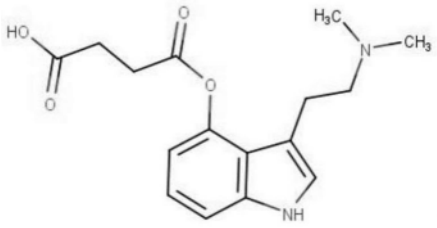
(4)R7和R8:

a.各自独立地选自氢、线性或支链的烷基或芳烷基;或

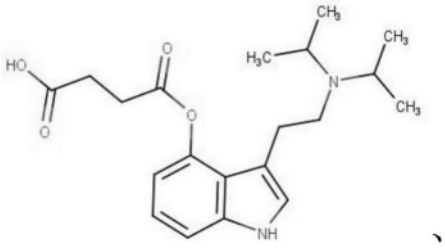
b.一起形成任选被烷基取代的非芳族的含N杂环。

2.根据权利要求1所述的化合物,所述化合物选自由以下组成的组:

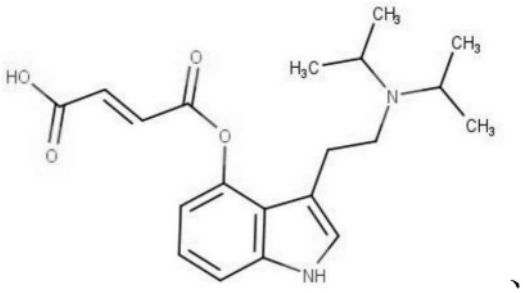
(1)赛络新-4-琥珀酸酯



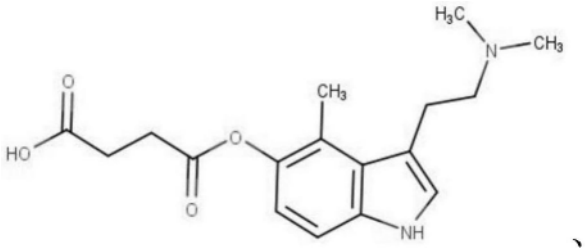
(2)N,N-二异丙基色胺-4-琥珀酸酯



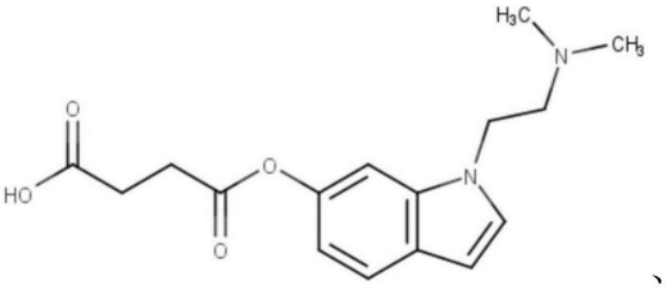
(3)N,N-二异丙基色胺-4-富马酸盐



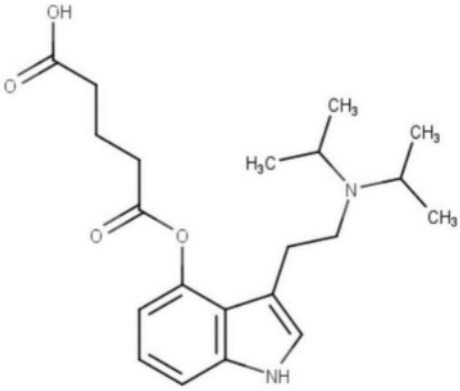
(4)赛络新-4-甲基-5-琥珀酸酯



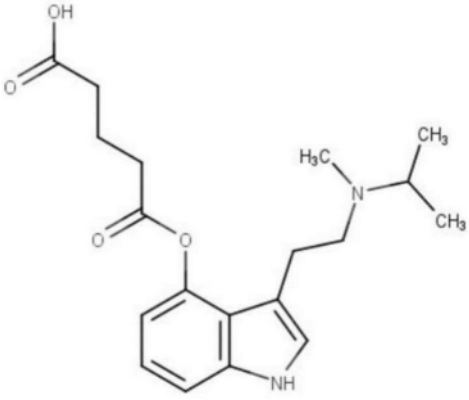
(5)异-N,N-二甲基色胺-6-琥珀酸酯



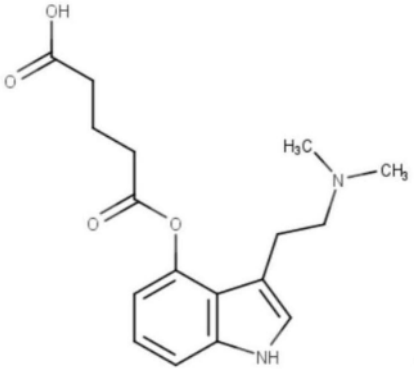
(6)N,N-二异丙基色胺-4-戊二酸酯



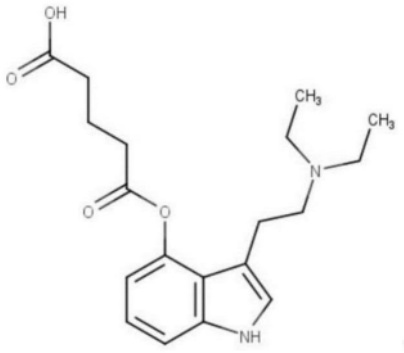
(7)N-甲基-N-异丙基色胺-4-戊二酸酯



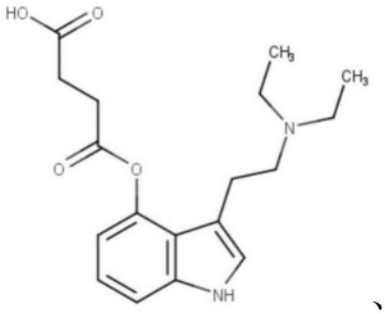
(8)赛络新-4-戊二酸酯



(9)N,N-二乙基色胺-4-戊二酸酯

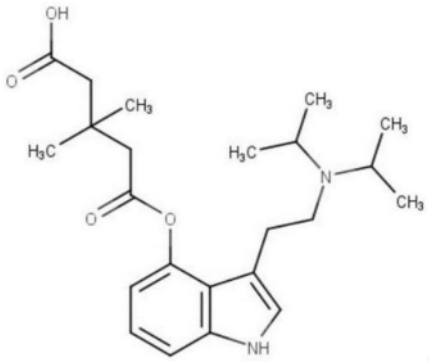


(10)N,N-二乙基色胺-4-琥珀酸酯



以及

(11)N,N-二异丙基色胺-4-(3,3-二甲基戊二酸酯)



3.根据权利要求1所述的化合物,其中:

(1)R1、R2和R6各自独立地选自H或线性的C_{1-5}烷基;

(2)R4是-X-CO2H,其中,X是任选地被OH或CO2H取代的线性或支链的C_{1-5}碳链;

(3)R5是氢、线性或支链的C_{1-5}烷基、芳烷基或O-R5',其中,R5'是氢、线性或支链的C_{1-5}烷基;和/或

(4)R7和R8各自独立地选自H、或者线性或支链的C_{1-5}烷基。

4.根据权利要求3所述的化合物,其中,R7和R8相同或不同,并且是线性或支链的C_{1-4}烷基。

5.根据权利要求4所述的化合物,其中,R7和R8各自是甲基或异丙基。

6.根据权利要求3所述的化合物,其中,X是任选地被OH或CO2H取代的线性的C1-C3链。

7.根据权利要求5所述的化合物,其中,X是线性的C3链。

8.根据权利要求7所述的化合物,其中,R7和R8都是甲基,或者R7和R8都是异丙基,或者R7和R8中的一个是甲基并且另一个是异丙基。

9.一种组合物,包含根据权利要求1至8中任一项所述的化合物和药学上可接受的赋形

剂。

10.根据权利要求9所述的组合物,包括口服剂量制剂或可注射制剂。

11.根据权利要求10所述的组合物,所述组合物是注射用溶液。

12.根据权利要求11所述的组合物,其中,所述溶液具有在约3.0与7.0之间、优选4.0至6.0、并且更优选4.5至5.5的pH。

13.一种治疗精神障碍的方法,包括给予有效量的根据权利要求1至8中任一项所述的化合物的步骤。

14.根据权利要求13所述的方法,其中,所述精神障碍是抑郁症。

15.一种根据权利要求1至8中任一项所述的化合物在制造用于治疗精神障碍,诸如抑郁症,的药物中的用途。

16.一种根据权利要求1至8中任一项所述的化合物用于在精神障碍,诸如抑郁症,的治疗中的用途。

17.一种制备根据权利要求1所述的化合物的方法,包括使包括羟色胺或羟基异色胺的色胺与环状酸酐在合适的无水溶剂中反应。

18.根据权利要求17所述的方法,其中,所述溶剂包含pKa大于4且小于约9的碱,并且将所得化合物分离为两性离子。

19.根据权利要求18所述的方法,其中,所述溶剂是吡啶。

20.根据权利要求17至19中任一项所述的方法,其中,所述化合物是根据权利要求2所述的化合物。

21.根据权利要求17至20中任一项所述的方法,其中,所述色胺是4-羟基-异丙基色胺或赛络新,并且所述环状酸酐是琥珀酸酐或戊二酸酐。

色胺前药

[0001] 本申请是中国发明专利申请(申请日:2021年6月30日;优先权日:2020年6月30日;申请号:202180046999.1(国际申请号:PCT/CA2021/050907);发明名称:色胺前药)的分案申请。

[0002] 相关申请的交叉引用

[0003] 本申请要求于2020年6月30日提交的名称为“色胺前药(TRYPTAMINE PRODRUGS)”的美国临时申请序列号63/045,901、以及于2020年11月3日提交的名称为“色胺前药(TRYPTAMINE PRODRUGS)”的美国临时申请序列号63/109,095的优先权。美国临时申请序列号63/045,901和美国临时申请序列号63/109,095的全部内容在允许的情况下,通过引用并入本申请。

技术领域

[0004] 本发明涉及新型色胺化合物、制备和使用此类化合物的方法、包含此类化合物的组合物、及其用途。

背景技术

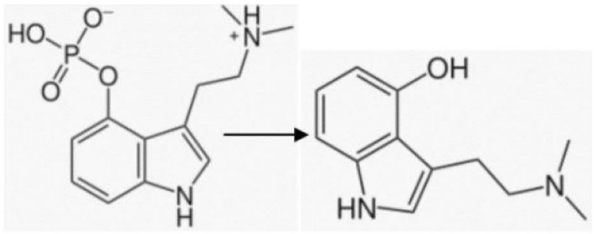
[0005] 色胺是一类结合并活化血清素受体(也称为5HT受体)的3-氨乙基-吲哚。迷幻状态可以通过5HT2A受体激动剂化合物活化2A形式的血清素受体来实现。该受体的内源性物质是5-羟色胺(血清素)。色胺3-(2-氨基乙基)-吲哚也是内源性神经递质。

[0006] 血清素受体系统与抑郁症和抑郁症状态有关,其通常用5HT1A拮抗剂进行治疗(情感障碍:神经精神药理学和治疗学中的抑郁症(Affective Disorders:Depression in Neuropsychopharmacology and Therapeutics),第6章,第一版,Ivor S.Ebenezer,2015)。最近,5HT2A激动剂已显示出作为抑郁症药物的潜力(Carhart Harris2018心理药理学)。

[0007] 产生迷幻状态并已在传统医学中使用的色胺分子可以具有治疗情绪障碍、焦虑、抑郁症和其他疾病的潜力。例如,死藤水(ayahuasca)是一种天然形式的二甲基色胺(DMT),当与单胺氧化酶抑制剂组合时,该二甲基色胺可以被摄取并且产生可以持续6至15小时的可变但长时间迷幻状态。还天然发现DMT以少量存在于脑中并且可以充当神经递质。

[0008] 赖氨酸酸二乙基酰胺(LSD)是在黑麦谷物中发现的来自真菌的天然存在的物质的二乙基酰胺衍生物,其也产生长达8至12小时长的时间迷幻状态。

[0009] 赛洛西宾(Psilocybin)是在裸盖菇属(Psilocybe)蘑菇中发现的天然存在的基于植物的色胺,并产生约6至8小时的长时间迷幻状态。赛洛西宾于1958年首次合成,并且目前正在研究作为抑郁症的治疗。赛洛西宾是前药,其中赛络新是体内活性物种。赛洛西宾含有与赛络新的4-羟基结合的磷酸,当口服裸盖菇属蘑菇或药物时,该磷酸在肠中裂解。

[0010] 

赛洛西宾 赛络新

已经报道了赛络新的简单的单官能有机酯。还已经描述了低级烷氧基修饰的赛络新。已经产生了硫酸盐结合的赛络新,并且已经描述了其他单碱和双碱矿物酸改性的赛络新。醋酸西洛霉素是已知的,并且已经用于地下迷幻亚培养。

[0011] 迷幻物质已显示出对治疗抑郁症有效,并且当与精神疗法相关时对治疗抑郁症更有效(Watts 2020J Contextual Behavior Science)。自从Albert Hoffman的最早记录工作以来,已经制备了有限数量的合成色胺物质。已经描述了各种色胺物质的结构活性关系(Claire 1988)。

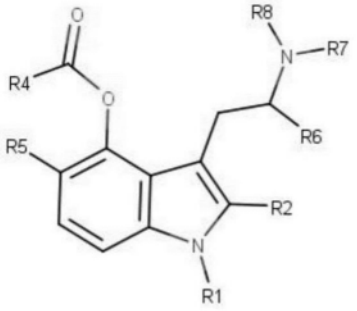
[0012] 琥珀酸酯和其他二酸功能已被探索作为前药递送系统的组成部分,用于水溶性、可注射形式的疏水性或水溶性差的药物物质(诸如,睾酮、氟哌啶醇、氯霉素或雌二醇(Silverman和Holladay,第9.2章:药物设计和药物作用的有机化学中的前药和药物递送系统(第3版),2014)。琥珀酸的四氢大麻醇酯已获得治疗青光眼的专利。然而,酯的裂解并不总是快速的,不可预测,并且可以取决于附接至药物连接的部分的结构,并且因此必须进行研究(Anderson 1984JPharmaSci)。酯酶负责体内前药酯基的活性裂解,以及在各种组织中酯酶数量和特异性的物种差异使研究和优化复杂化(Bahar2012JPharmSci)。

[0013] 这种背景信息被认为与本发明的基本理解相关。不承认任何前述内容是针对要求保护的发明的任何方面的现有技术。

发明内容

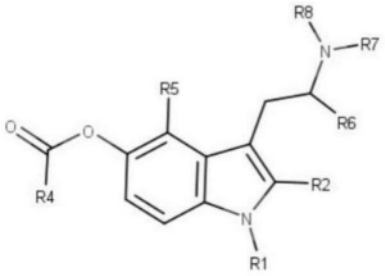
[0014] 本发明涉及新型的色胺化合物,当给予时,其在体内转化为活性形式并且充当5HT2A激动剂。在本文所描述的化合物可以用于治疗精神障碍(诸如,抑郁症),包括单相和双相抑郁症,诸如但不限于抑郁症、广泛性焦虑引起的抑郁症、重度抑郁症、抗治疗性抑郁症和产后抑郁症。

[0015] 在一方面中,本发明涉及一种结构式(I)、(II)、(III)或(IV)的色胺或异色胺化合物或其药学上可接受的盐或两性离子:

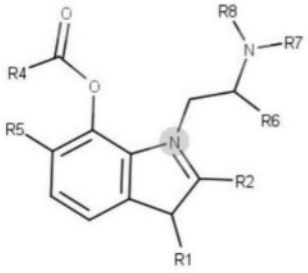


(I)

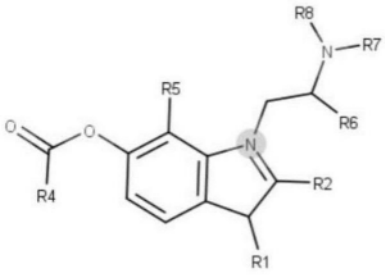
[0016]



(II)



(III)



(IV)

[0017] 其中：

[0018] (1)R1、R2和R6各自独立地选自氢、线性或支链的烷基(优选C_{1-5}烷基)或芳烷基；

[0019] (2)R4是

[0020] a.-X-CO2H,其中,X是任选地被-OH或-CO2H取代的线性、环状或支链、饱和或不饱和的碳链(优选C_{1-5}烷基),或任选地被烷基或CO2H取代的芳族环;或

[0021] b.(R9)(R10)N-,其中,R9是X-CO2H,其中,X是如以上所定义的,并且R10是氢、任选地被-OH或-CO2H取代的线性或支链的烷基(优选C_{1-5}烷基)或芳烷基；

[0022] (3)R5是氢、线性或支链的烷基(优选C_{1-5}烷基)、芳烷基或O-R5',其中,R5'是氢、线性或支链的C_{1-5}烷基;并且

[0023] (4)R7和R8：

[0024] a.各自独立地选自氢、线性或支链的烷基(优选C_{1-5}烷基)或芳烷基;或

[0025] b.一起形成任选地被烷基取代的非芳族的含N杂环,优选地其中整个杂环结构不包含多于12个原子。

[0026] 在另一方面中,本发明包括羟色胺的二元酸酯(诸如,4-羟基和5-羟色胺和6-羟基和7-羟基异色胺)和迷幻色胺的其他结构或功能类似物。

[0027] 在一些实施方式中,R7和R8相同或不同,并且是线性或支链的C_{1-4}烷基;或者相同或不同,并且是甲基或异丙基;诸如R7和R8都是甲基,或者R7和R8都是异丙基,或者R7和R8中的一个是甲基并且另一个是异丙基。

[0028] 在一些实施方式中,X是线性的C1-C3链,任选地被OH或-CO2H取代,诸如X是未取代的线性的C3链。

[0029] 在另一方面中,本发明涉及一种组合物,该组合物包括在本文所描述的化合物和药学上可接受的赋形剂。在一些实施方式中,组合物包含口服剂量制剂或可注射制剂。

[0030] 在另一方面中,本发明包括治疗精神障碍的方法,该方法包括给予有效量的在本文所描述的化合物的步骤。在一些实施方式中,精神障碍是抑郁症,包括单相和双相抑郁症,诸如但不限于抑郁症、广泛性焦虑引起的抑郁症、重度抑郁症、抗治疗性抑郁症和产后抑郁症。

[0031] 在另一方面中,本发明涉及一种在本文所描述的化合物治疗精神障碍的用途,或在制造用于治疗精神障碍(诸如抑郁症)的药物中的用途。

[0032] 在另一方面中,本发明涉及制备一种本文所描述的化合物的方法,包括使包括羟色胺或羟基异色胺的色胺与环状酸酐在合适的无水溶剂中反应。在一些实施方式中,溶剂包含pKa大于4但小于约9的碱,并且将所得化合物分离为两性离子。在一些实施方式中,色胺包括4-羟基色胺或5-羟基色胺或6-羟基异色胺或7-羟基异色胺。在一些实施方式中,溶剂是吡啶。

附图说明

[0033] 图1是示出在以2mg/kg的速率皮下给药N,N-二异丙基色胺-4-戊二酸后4-HO-DiPT的血浆浓度(ng/ml)与时间的图。

[0034] 图2是示出在以1.4mg/kg的速率皮下给药N,N-二异丙基色胺-4-戊二酸后4-HO-DiPT的血浆浓度(ng/ml)的图。

具体实施方式

[0035] 本发明的实施方式包含新型的合成色胺前药。前药可以用于治疗精神障碍(诸如,抑郁症),包括但不限于重度抑郁症、难治性抑郁症和产后抑郁症。如在本文所使用的术语“精神障碍”包括可以由精神健康专业人员诊断为心理障碍或精神障碍的那些障碍,包括可以通过参考《精神障碍的诊断与统计手册》(DSM-5)诊断的那些障碍。

[0036] 如本文所使用的术语“治疗(treating)”、“治疗(treat)”或“治疗(treatment)”涵盖预防性(即预防疾病的)和姑息性治疗(即缓解、缓解或减缓患者的疾病、失调或病症的进展)。

[0037] 如本文所使用的,“迷幻状态(psychedelic state)”是人经历的意识的改变状态,其可以包括增强的感觉感知、感知畸变或幻觉、和/或欣快或绝望的感觉。迷幻状态已经被

描述为由精神病学药物例如DMT(二甲基色胺)、LSD、麦司卡林(mescaline)或赛洛西宾引起。其他已知的迷幻药物包括N-甲基-N-异丙基色胺(MiPT)和N,N-二异丙基色胺(DiPT)的4-羟基类似物。

[0038] 本发明包括羟基-吲哚5HT2A激动剂的前药,其诱导迷幻状态或在不与迷幻状态相关的情况下仍提供有益的治疗效果。前药可以与已知对治疗精神障碍有效的其他治疗(诸如,心理疗法、电惊厥疗法和/或其他药物化合物)组合使用,例如,与三环抗抑郁剂(TCA)、选择性5-羟色胺再摄取抑制剂(SSRI)、选择性去甲肾上腺素再摄取抑制剂(SNRI)、单胺氧化酶抑制剂(MOAI)或其他抗抑郁剂搭配使用。在优选的实施方式中,治疗可以产生持久效果,例如在单次治疗后超过1个月,优选超过3个月,并且更优选超过6个月。在一些实施方式中,可能不需要另外的治疗。

[0039] 化合物

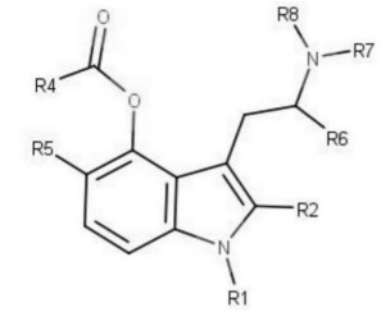
[0040] 当在本文使用时,“化合物”包括任何药学上可接受的衍生物或变体,包括构象异构体(例如,顺式和反式异构体)和所有光学异构体(例如,对映异构体和非对映异构体)、此类异构体的外消旋、非对映异构体和其他混合物、以及溶剂化物、水合物、同晶型物、多晶型物、互变异构体、酯、盐形式、以及前药。表达“前药”是指药物前体化合物,在给药后,通过某些化学或生理过程(例如,水解、酶解或水解,或代谢转化为所需药物形式)在体内释放药物(或“活性”)。本发明在其范围内包括本发明化合物的药学上可接受的盐。因此,短语“或其药学上可接受的盐”在本文描述的所有化合物的描述中是隐含的,除非明确地指出相反。

[0041] 在一些实施方式中,本发明的化合物包括易于纯化、配制和稳定的前药化合物,并且优选地可以用于提供高度可溶的药物物质,快速起效和消除以便于在临床环境中使用。在一些实施方式中,化合物可以作为两性离子产生,该两性离子可以转化为药学上可接受的盐。

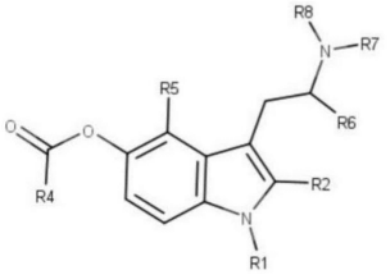
[0042] 在一些实施方式中,本发明的化合物优选地允许在体内快速裂解前药部分以给出活性药效团,例如,90%的转化可以发生在4小时以下,优选在小于2小时内,并且更优选在小于1小时内。前药本身可以具有较少、很少或没有药理活性,但当给予患者时,可以通过水解裂解转化为活性化合物。

[0043] 先前未描述色胺的二酸半酯,例如赛络新或其他羟色胺或异色胺。通过组合二酸和4-羟基-色胺或5-羟基-色胺所实施的前药策略可能尚未被提出,因为前药策略在药物已经可溶时通常不是必需的。因此,如在本文所描述的这种二酸半酯前药策略的多个方面被认为是新颖的并且是创造性的。

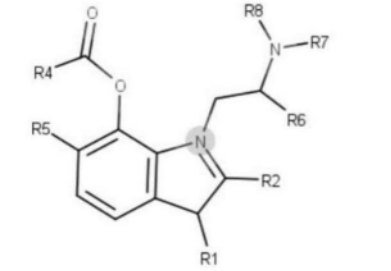
[0044] 在一方面,本发明包括一种结构式(I)、(II)、(III)或(IV)的色胺或异色胺化合物或其药学上可接受的盐或两性离子:



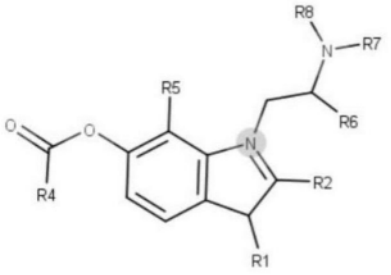
(I)



(II)



(III)



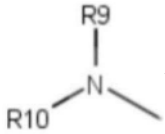
(IV)

[0045] 其中:

[0046] (1)R1、R2和R6各自独立地选自氢、线性或支链的烷基(优选C1-5烷基)或芳烷基;

[0047] (2)R4是

[0048] a.-X-CO2H,其中,X是任选地被-OH或-CO2H取代的线性、环状或支链、饱和或不饱和的碳链(优选C_{1-5}烷基),或任选地被烷基或CO2H取代的芳族环;或

[0049] b. 

其中,R9是X-CO2H,其中,X是如以上(2)(a)所定义的,并且R10是氢、任选地被-OH或-CO2H取代的线性或支链的烷基(优选C_{1-5}烷基)或芳烷基;

[0050] (3)R5是氢、线性或支链的烷基(优选C_{1-5}烷基)、芳烷基或O-R5',其中,R5'是氢、线性或支链的C_{1-5}烷基;并且

[0051] (4)R7和R8：

[0052] a.各自独立地选自氢、线性或支链的烷基(优选C_{1-5}烷基)或芳烷基；或

[0053] b.一起形成任选地被烷基取代的非芳族的含N杂环，优选地其中整个杂环结构不包含多于12个原子，例如吡咯烷(NC4环)、哌啶(NC5环)、或吗啉(NC4O环)。“烷基”本身或作为另一个取代基的一部分是指通过从母体烷烃的单个碳原子上去除一个氢原子衍生的饱和的支链、线性或环状的单价烃基。术语“烷基”包括环烷基。典型的烷基基团包括但不限于甲基；乙基；丙基，诸如丙烷-1-基、丙烷-2-基(异丙基)、环丙烷-1-基等；丁基类，诸如，丁-1-基、丁-2-基(仲丁基)、2-甲基-丙-1-基(异丁基)、2-甲基-丙-2-基(叔丁基)、环丁-1-基等；等等。在一些实施方式中，烷基基团包含1至20个碳原子(C_1-C_{20}烷基)。在其他实施方式中，烷基基团包含1至10个碳原子(C_1-C_{10}烷基)。在还其他实施方式中，烷基基团包含1至6个碳原子(C_1-C_6烷基)或1至4个碳原子(C_1-C_4)。C_1-C_6烷基也称为“低级烷基”。

[0054] 术语“芳烷基”是本领域的术语并且如在本文使用的是指被芳基基团取代的烷基基团(例如C_{1-6}烷基基团)，其中该残基通过烷基基团连接至主分子。芳烷基的实例是苄基，即，苯基-甲基。

[0055] 当用于修饰指定基团或自由基时，“取代”是指指定基团或自由基的一个或多个氢原子各自彼此独立地被相同或不同的一个或多个取代基替换。术语“取代”确切地设想并且允许在本领域中常见的一个或多个取代。然而，本领域技术人员通常理解的是，应该选择取代基以便不会不利地影响化合物的有用特性或不利地干扰它的功能。

[0056] 术语“任选取代”表示存在或不存在取代基。即，它是指“取代或未取代”。例如，任选取代的烷基包括未取代的烷基和取代的烷基。用于取代指定基团的取代基可以进一步被取代，典型地被选自以上指定的各种基团的相同或不同基团中的一个或多个取代。

[0057] 在酯官能团R4-CO-的水解或代谢之后，这些前药结构被转化为活性羟基-吲哚5HT2A激动剂。

[0058] 在一些非限制性实例中，化合物包括色胺结构的二元酸酯，诸如4-羟基-N,N-二甲基色胺(赛络新或4-HO-DMT)、4-羟基-N,N-二乙基色胺(4-HO-DET)、4-羟基-N,N-二异丙基色胺(4-OH-DiPT)、4-羟基-N-甲基-N-异丙基色胺(4-OH-MIPT)、5-羟基-N,N-二甲基色胺、4-甲基-5-羟基-N,N-二甲基)色胺、以及4-羟基-5-甲基-N,N-二烷基色胺。在一些实施方式中，化合物包括N,N-二甲基色胺(赛络新)、N,N-二异丙基色胺(4-HO-DiPT)或N-甲基-N-异丙基-色胺(4-HO-MiPT)的4-羟基衍生物的4-和5-取代的半琥珀酸盐、半戊二酸盐和柠檬酸盐。

[0059] 在一些实施方式中，化合物包括具有化学式I、II、III或IV的化合物，其中，R1、R2、R5、R6各自是氢；X是线性C1-4链。并且R7和R8各自是甲基。在优选实施方式中，化合物是具有化学式I或II的化合物，并且X是C2烷基，因此形成赛络新的4-或5-半琥珀酸酯。

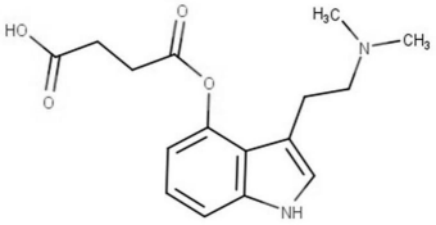
[0060] 在一些实施方式中，化合物包括具有化学式I、II、III或IV的化合物，其中，R1、R2、R5、R6各自是氢；X是线性C1-C4烷基链。并且R7和R8各自是异丙基。在一些实施方式中，化合物是结构式I或II的化合物，X是C2烷基，因此形成4-或5-羟基-二异丙基色胺的半琥珀酸盐。在一些实施方式中，化合物是结构式I或II的化合物，X是C2烯烃，从而形成4-或5-羟基-二异丙基色胺的半富马酸盐。在一些实施方式中，化合物是结构式I或II的化合物，并且X是C3烷基链，从而形成4-或5-羟基-二异丙基色胺的半戊二酸盐。

[0061] 在一些实施方式中,R7和R8各自基于保留或增强化合物诱导迷幻状态的能力来选择。已知如果R7或R8变得大于C_4,则色胺的迷幻活性会降低。然而,如果此类化合物仍然是5HT2A激动剂,其可以在没有迷幻状态的情况下产生有益的治疗效果,则它们仍然在本发明的范围内。

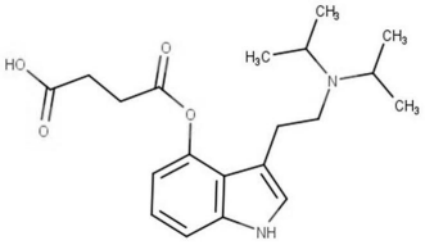
[0062] 在一些实施方式中,本发明的化合物是二酸两性离子。因此,其中X是一种线性饱和烷基,该二酸可以包括一种常见的线性烷基-二酸,包括但不限于草酸、丙二酸、琥珀酸、戊二酸(胶酸)、己二酸(肥酸)、庚二酸(薄桃酸)以及辛二酸(软木酸)。在一些实施方式中,其中X是线性烯烃,该二酸可以包括一种酸,例如马来酸、富马酸、或戊烯二酸。在其他实施方式中,二酸可以包括支链酸,诸如柠康酸、中康酸、2,2-二甲基琥珀酸;取代酸,诸如丙醇二酸、2-(2-羟基乙基)-丙二酸、a-羟基戊二酸;柠檬酸;或芳基二酸,诸如邻苯二甲酸、间苯二甲酸和对邻苯二甲酸,任选地在芳环上具有有机取代基。

[0063] 在一些实施方式中,化合物可以是以下项中的一种:

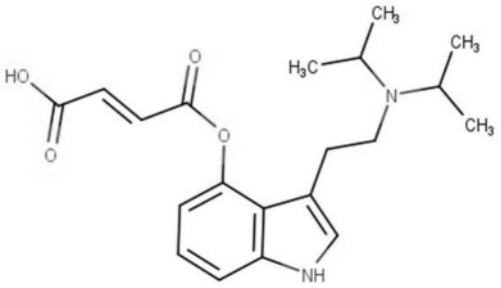
[0064] (1)赛络新-4-琥珀酸酯

[0065] 

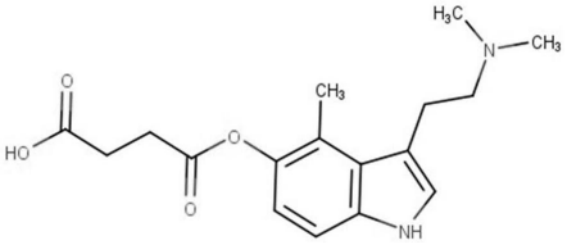
[0066] (2)N,N-二异丙基色胺-4-琥珀酸酯



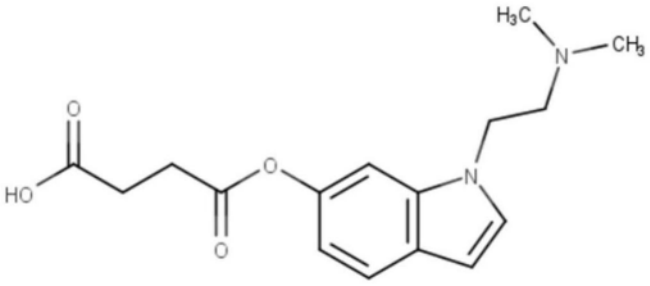
[0067] (3)N,N-二异丙基色胺-4-富马酸盐



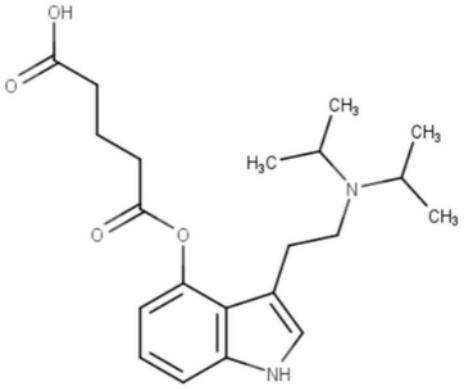
[0068] (4)赛络新-4-甲基-5-琥珀酸酯



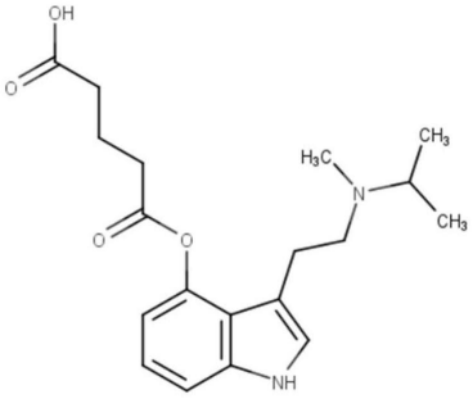
[0069] (5)异-N,N-二甲基色胺-6-琥珀酸酯

[0070] 

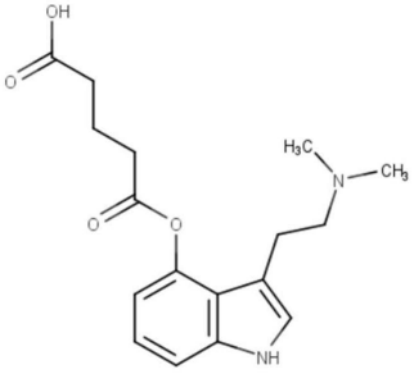
[0071] (6)N,N-二异丙基色胺-4-戊二酸酯

[0072] 

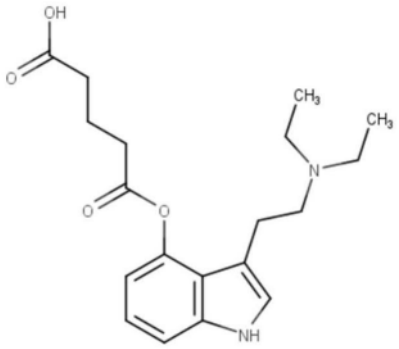
[0073] (7)N-甲基-N-异丙基色胺-4-戊二酸酯



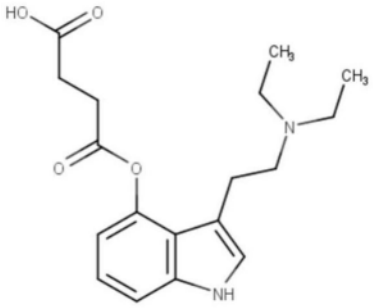
[0074] (8)赛络新-4-戊二酸酯



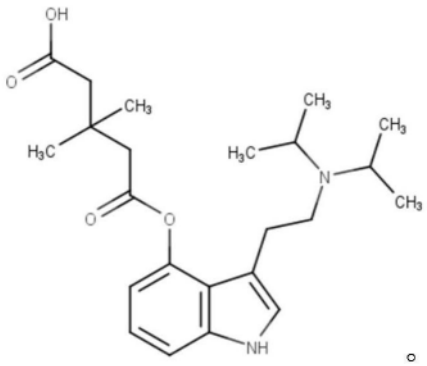
[0075] (9)N,N-二乙基色胺-4-戊二酸酯

[0076] 

[0077] (10)N,N-二乙基色胺-4-琥珀酸酯

[0078] 

[0079] (11)N,N-二异丙基色胺-4-(3,3-二甲基戊二酸酯)

[0080] 

[0081] 在一些实施方式中,二酸改性的色胺或异色胺表现出产物稳定性(氧化和水解),并且可以容易地合成和纯化。二酸改性的色胺或异色胺优选在生物基质中表现出超过不存在二酸改性的药物的溶解度,使得它们成为优异的药物候选物。同样地,二酸改性的色胺优选在体内表现出相对快速的水解速率,从而将前药快速转化为药物的活性形式。这可以改善前药的理想药代动力学特性,包括更具重现性的药代动力学曲线。这些特性可以取决于吲哚的性质、附接至吲哚的不同取代基以及二酸酯的性质。稳定性和水解速率可以实验测定。

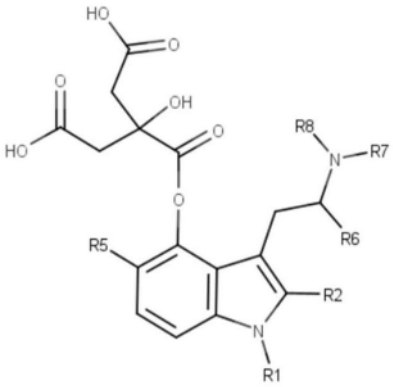
[0082] 在一些实施方式中,化合物可以包括色胺的氨基甲酸酯,其中,R4是(R9)(R10)N-,其中,R9和R10限定氨基甲酸酯残基并且如上定义。在一些实施方式中,氨基甲酸酯官能团包括经由氨基甲酸酯连接的两性离子氨基官能的一元或二元羧酸,包括但不限于两性离子化合物,诸如:

[0083] • 天然和非天然的中性或阴离子氨基酸,诸如甘氨酸、丙氨酸、亮氨酸、异亮氨酸、丝氨酸、苯氨酸、谷氨酸、天冬氨酸;

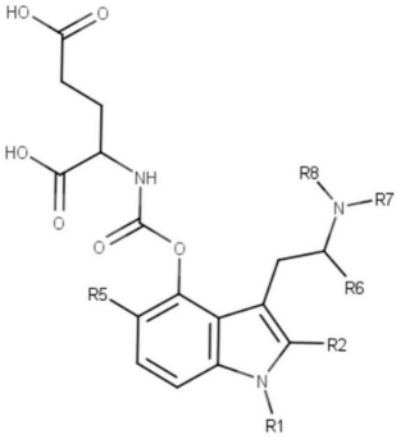
[0084] • ω线性烷基C1-6-氨基酸,诸如3-氨基丙酸、4-氨基-丁酸;

[0085] 其他支链氨基酸和芳族氨基酸,诸如4-氨基-苯甲酸。

[0086] 在一些实施方式中,本发明可以包含两性离子化合物,其中,R4包含一个以上的非酯羧基官能团,诸如4-羟色胺(V)的柠檬酸衍生物或4-羟色胺(VI)的谷氨酸氨基甲酸酯:

[0087] 

(V)

[0088] 

(VI)。

[0089] 在一些实施方式中,两性离子化合物优选在中性或微酸性pH下是稳定的。吲哚的羟基官能团的酰化可以具体地防止典型的取代的酚类化合物和吲哚的氧化反应(Manevski 2010,Drug Metabolism and Disposition and Napolitano,1989,Tetrahedron),同时还允许溶解。在一些实施方式中,两性离子在中性和药学上可接受的pH值(3-8)范围内具有足够的溶解度(>30mg/ml),以实现所需的效力/功效。传统上,非前药药效团色胺必须放置并保持在酸性介质中,以实现良好的溶解度和稳定性。酸性介质可以防止用作注射制剂,并可能引起刺激。

[0090] 两性离子的实施方式还可以通过从常见药物溶剂(诸如,水、甲醇、乙醇、丙醇或异丙醇或丙酮、或它们的混合物)中重结晶来提供便利的纯化和分离。

[0091] 二酸部分在体内代谢裂解,提供剂量和动力学足以达到迷幻状态的活性成分,这种迷幻状态被认为是治疗抑郁症所必需的,诸如迷幻辅助心理治疗。这在设计产生持续时间小于8小时、优选小于6小时、更优选小于4小时的迷幻体验的方便药物时特别有利。在这个意义上,水解的要求是另外的步骤,并且因此当与注射游离药物(没有羟基官能团的酰化)相比时可以降低精神活性特性的起效速度。在一些情况下,稍微较慢的起效速度可能是优选的,以便避免可能引起焦虑的突然发作,特别是在初期迷幻的患者中。因此,在优选的实施方式中,起效速度可以通过代谢速率控制,其可以是水解所需的酯和靶酶的函数。

[0092] 在一些实施方式中,某些前药二酸部分(例如琥珀酸酯)可以降低通过吸入或鼻吸滥用的可能性。作为两性离子,它不可能通过没有酯酶活性的组织而被快速吸收。此外,两

性离子可能不会被被动机制直接吸收到大脑中。消化道中的裂解速率可以比非酰化形式更慢并且吸收更慢,并且因此延迟峰值速率和意图滥用的人可能寻求的“匆忙(rush)”感觉。

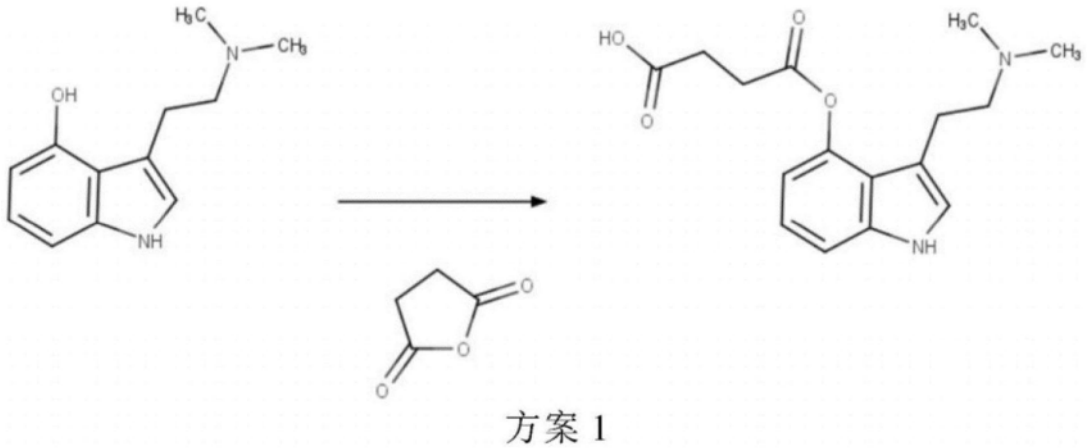
[0093] 制备方法

[0094] 在本文所描述的化合物可以使用以下描述的方法、或类似方法、连同合成有机化学领域中已知的合成方法、或如本领域的普通技术人员所理解的通过其上的变化来合成。优选的方法可以包括但不限于以下描述的那些。反应在适合于所用试剂和材料的溶剂或溶剂混合物中进行,并且适合于所影响的转化。有机合成领域的技术人员将理解,分子上存在的官能度应与所提出的转化一致。这有时需要在本领域技术人员的技术范围内做出判断,以修改合成步骤的顺序或选择一种特定的工艺方案而不是另一种,以获得所需的本发明化合物。

[0095] 可以通过本领域通常已知的方法进行以下方法中的保护和去保护(参见例如Greene,T.W.等人,有机合成中的保护基团(Protecting Groups in Organic Synthesis),第3版,Wiley(1999))。有机合成和官能团转化的一般方法见于:Trost,B.M.等人,eds.,综合有机合成:现代有机化学中的选择性、策略和效率(Comprehensive Organic Synthesis:Selectivity,Strategy&Efficiency in Modern Organic Chemistry),第一版,Pergamon Press,New York,NY(1991);March,J.,Advanced Organic Chemistry.

[0096] 4-和5-羟基-色胺可以通过适应Baumann等人(Beilstein 2011,7,442)、Shulgin(The Vaults of Erowid:TiHKAL:The Chemical Story,by Alexander and Ann Shulgin)and Fricke(Eur Chem J 2019,25,897)、以及在美国专利号3075992和Chen(JOC 1994,3738)在本领域中描述的方法来制备。

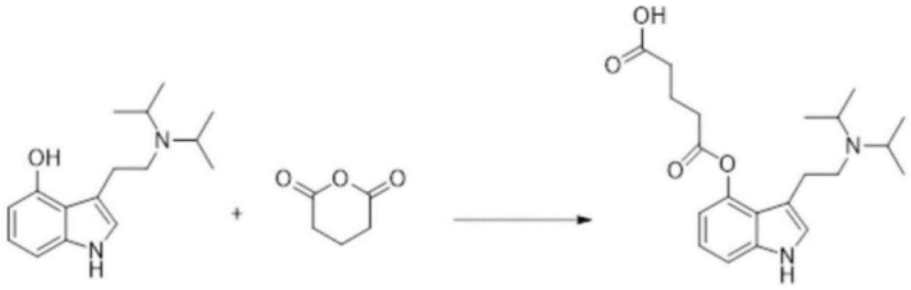
[0097] 例如,在本文所描述的琥珀酸酯前药化合物可以使用如方案1中概述的合成方案从相应的羟基-吲哚和二酸酐起始来制备。选择反应条件(诸如,温度、时间、溶剂)的选择和后处理程序,它们可以适合于由本领域技术人员认可的实验条件。对于与反应条件相容的取代基的限制对于本领域技术人员而言将是显而易见的,并且然后必须使用替代的或类似的方法。

[0098] 

方案1

[0099] 可以使用其他二酸酐制备其他二酸前药,如本领域技术人员可以容易地想象的。

[0100] 戊二酸前药化合物可以使用以下方案2使用戊二酸酐来制备:

[0101] 

方案 2

本领域技术人员可以容易地选择适当的条件和溶剂。与二酸酐的反应可以在二氯甲烷和三乙胺、或吡啶中发生。在一些实施方式中,溶剂包含具有大于4但小于9的pKa的碱。如果使用吡啶,则产物以纯两性离子的形式直接从反应混合物中沉淀。

[0102] 固体两性离子可以通过在适合的溶剂中添加无水HCl(气体)或通过在无水醚HCl或二噁烷HCl中研磨而转化为适合的盐(例如,盐酸盐)。

[0103] 二酸半酯前药的合成还可以使用多种本领域技术人员熟知的其他方法和技术(Rautio,Nature Rev in Drug Discovery,2018,17,559)来产生,例如,使用二酸的酸酐或双重活化形式,诸如二氯、二-N-羟基琥珀酰亚胺(使用二环已基碳二亚胺(DCC)或1-乙基-3-(3-二甲基氨基丙基)碳二亚胺(EDC)、N-羟基琥珀酰亚胺和DMAP)、二亚胺酰肼(使用羰基二咪唑)、或具有活性杂环物种的羟基形式的二酸的其他活化形式。当使用双活化形式时,优选使用2至25倍过量的双重活化的二酸,以避免将2种色胺与二酸共价结合。

[0104] 类似地,本领域技术人员可以将这些方法应用于6-或7-羟基异色胺。

[0105] 制剂和组合物本发明还提供了药学上可接受的组合物,该组合物包括与一种或多种药学上可接受的载体(添加剂)和/或稀释剂、以及任选地一种或多种另外的治疗剂一起配制的治疗有效量的一种或多种在本文所描述的化合物。尽管可以单独给予本文所描述的化合物,但优选作为药物组合物给予化合物。

[0106] 术语“药物组合物”是指包含本发明的化合物与至少一种另外的药学上可接受的载体的组合的组合物。一种“药学上可接受的载体”是指本领域中普遍接受的用于将生物活性剂递送至动物(特别是哺乳动物)的介质,包括(即)佐剂、赋形剂或载体,诸如稀释剂、渗透补充品、防腐剂、填充剂、流动调节剂、崩解剂、润湿剂、乳化剂、悬浮剂、甜味剂、调味剂、芳香剂、抗菌剂、抗真菌剂、润滑剂、聚合物、增溶剂、稳定剂、抗氧化剂以及分散剂,这取决于给药模式和剂型的性质。在与制剂的其他成分相容并且对患者无害的意义上,每种载体必须是“可接受的”。

[0107] 如本文所使用的,“口服”给药包括用于在胃或肠中吞食,并且还包括舌、舌下、颊和口咽给药。本发明的化合物可以通过任何适合的手段给予用于在本文所描述的任何用途或方法,例如,口服,诸如片剂、胶囊(其中每一个可以包括持续释放或定时释放制剂)、丸剂、粉末、颗粒、酏剂、悬浮液(包括纳米悬浮液、微悬浮液、喷雾干燥的分散体)、糖浆、以及乳液;舌下(例如,作为薄膜、泡腾片剂或在舌下自发溶解的片剂);胃肠外,诸如通过皮下、静脉内、肌内注射或输注技术(例如,作为无菌可注射的水性或非水性溶液或悬浮液);鼻腔,包括对鼻膜的给药,诸如通过吸入喷雾;或直肠,诸如栓剂形式。

[0108] 当然,本文所描述化合物的剂量方案将根据已知因素而变化,例如特定药剂的药

代动力学和药效学特征及其给药方式和途径;接受者的物种、年龄、性别、健康、医学状况和体重;症状的性质和程度;并行治疗的种类;治疗频率;给药途径、患者的肾功能和肝功能;以及期望的效果。所选择的剂量水平还可以取决于另外的因素,包括在本文所描述的具体化合物和药物组合物的活性、是否使用了化合物的酯、盐或酰胺取代基、给予时间、所采用的具体化合物的排泄或代谢速率、吸收速率和程度、治疗持续时间、可以给予患者的其他药物、与所使用的具体化合物组合使用的化合物和/或材料以及医学领域中熟知的类似因素。

[0109] 通常,当用于所指示的效果时,用于治疗阶段的前药的剂量将为每剂量约0.001至约500mg,优选每剂量约0.01至约200mg,最优选每剂量0.1至约50mg,例如10、20、30、40、50、100或200mg。静脉内,在恒定速率输注期间,最优选的剂量范围为约0.01至约10mg/kg/分钟。

[0110] 本发明的化合物可以单次每日剂量给药,或总每日剂量可以多次分次给药,例如每天两次、三次或四次。替代地,可以每周、每两周或每月提供剂量。在一个优选实施方式中,对于抗抑郁药效果仅需要一个或两个剂量,可以延长1、2、3或6个月或更长时间。对于片剂剂型,取决于剂量,药物可以占剂型的1wt%至80wt%,更典型地占剂型的5wt%至60wt%。除了药物之外,片剂通常还包含崩解剂。崩解剂的实例包括羟基乙酸淀粉钠、羧甲基纤维素钠、羧甲基纤维素钙、交联羧甲基纤维素钠、交聚维酮、聚乙烯吡咯烷酮、甲基纤维素、微晶纤维素、低级烷基取代的羟丙基纤维素、淀粉、预胶化淀粉和海藻酸钠。总体上,崩解剂将包括剂型的1wt%至25wt%、优选5wt%至20wt%。

[0111] 粘合剂通常用于赋予片剂制剂粘性。合适的粘合剂包括微晶纤维素、明胶、糖、聚乙二醇、天然和合成树胶、聚乙烯吡咯烷酮、预胶化淀粉、羟丙基纤维素和羟丙基甲基纤维素。片剂还可以包含稀释剂,诸如乳糖(一水合物、喷雾干燥的一水合物、无水物等)、甘露醇、木糖醇、右旋糖、蔗糖、山梨醇、微晶纤维素、淀粉和二水合磷酸钙。

[0112] 片剂还可以任选地包括表面活性剂(诸如,十二烷基硫酸钠和聚山梨酯80),以及助流剂(例如,二氧化硅和滑石)。当存在时,表面活性剂的量通常是片剂的0.2wt%至5wt%,并且助流剂的量通常是片剂的0.2wt%至1wt%。

[0113] 片剂通常还包含润滑剂,诸如硬脂酸镁、硬脂酸钙、硬脂酸锌、硬脂酰富马酸钠、以及硬脂酸镁与十二烷基硫酸钠的混合物。润滑剂通常以片剂的0.25wt%至10wt%、优选0.5wt%至3wt%的量存在。

[0114] 其他常规成分包括抗氧化剂、着色剂、调味剂、防腐剂和掩味剂。示例性的片剂含有高达约80wt%的药物、约10wt%至约90wt%的粘合剂、约0wt%至约85wt%的稀释剂、约2wt%至约10wt%的崩解剂、以及约0.25wt%至约10wt%的润滑剂。

[0115] 可以直接地或通过辊压制片剂共混物以形成片剂。替代地,片剂共混物或共混物的一部分可以在压片之前是湿的、干燥的、或熔融制粒的、熔融凝结的、或挤出的。最终制剂可以包括一个或多个层并且可以是涂覆的或未涂覆的;或封装的。

[0116] 片剂的制剂在H.Lieberman和L.Lachman,Marcel Dekker,NY,N.Y.,1980(ISBN 0 8247 6918X)的“药物剂型:片剂,第1卷”中详细讨论,其公开内容通过引用全部并入本文。

[0117] 用于口服给药的典型胶囊包含至少一种本发明化合物(例如25mg)、乳糖(例如75mg)和硬脂酸镁(例如15mg)。将混合物通过60目筛并且装入1号明胶胶囊中。

[0118] 液体制剂包括悬浮液、溶液、糖浆和酏剂。此类制剂可以用作软胶囊或硬胶囊中的

填充剂并且典型地包括载体,例如水、乙醇、聚乙二醇、丙二醇、甲基纤维素、或适合的油、以及一种或多种乳化剂和/或悬浮剂。液体制剂也可以通过例如从小袋重构固体来制备。本发明的化合物也可以直接给药到血流、肌肉或内部器官中。用于肠胃外给药的合适手段包括静脉内、动脉内、腹膜内、鞘内、心室内、尿道内、胸骨内、颅内、肌内和皮下。用于肠胃外给药的合适设备包括针(包括微针)注射器、无针注射器和输注技术。

[0119] 肠胃外制剂典型地是水溶液,其可以包含赋形剂,诸如盐、碳水化合物和pH调节剂或缓冲剂(优选至pH为3.0至7.0,优选4.0至6.0,并且更优选4.5至5.5),但是对于一些应用,它们可以更适当地配制为无菌非水溶液或干燥形式以与合适的载体(诸如,无菌、无热原的水或预制、混合的水性缓冲剂)结合使用。可以包含渗透剂以控制张力。

[0120] 用于在无菌条件下(例如通过冻干)在护理点重建的肠胃外试剂盒的制备可以使用本领域技术人员熟知的标准药物技术容易地完成。通过将至少一种本发明的化合物(例如,25mg)作为无菌过滤的溶液无菌地置于小瓶中、无菌冷冻干燥和密封来生产典型的可注射制剂。对于使用,将小瓶的内容物与例如2mL的注射用生理盐水混合,任选地与适当量的渗透补充品和pH调节剂混合以实现微酸至中性的pH(例如,pH 4-7),以产生具有低刺激性但保留前药的溶解度和/或稳定性的可注射制剂。

[0121] 本发明的化合物可以与可溶性大分子实体(例如环糊精及其适合的衍生物或含聚乙二醇的聚合物)组合,以便改进它们的溶解性、溶解速率、掩味、生物利用度和/或稳定性,用于在任何前述给药中使用。

[0122] 例如,发现药物环糊精复合物通常用于大多数剂型和给药途径。可以使用包含复合物和非包含复合物两者。作为与药物直接复合的替代方案,环糊精可以用作辅助添加剂,即作为载体、稀释剂或增溶剂。最常用于这些目的的是α、β和γ环糊精,其实例可以在PCT公开号WO 91/11172、WO 94/02518和WO 98/55148中找到,其公开内容通过引用全部并入本文。

[0123] 无论所选择的给药途径如何,可以通过本领域技术人员已知的常规方法将可以以适合的水合形式使用的本发明的化合物和/或本发明的药物组合物配制成药学上可接受的剂型。可以改变本发明的药物组合物中的活性成分的实际剂量水平以便获得有效实现对于特定患者、组合物、以及给药模式的所期望的治疗反应的活性成分的量。

[0124] 具有本领域普通技术的医师或兽医可以容易地确定并且开出所需的药物组合物的有效量。例如,医师或兽医可以以低于实现所期望的治疗效果所需的水平开始药物组合物中采用的本发明的化合物的剂量,并且逐渐增加剂量直至实现期望的效果。

[0125] 通常,本发明的化合物的合适日剂量将是有效产生治疗效果的最低剂量的化合物的量。这种有效剂量通常取决于上述因素。

[0126] 如在本文所使用,“治疗有效量”是指所给药的化合物的将在一定程度上缓解所治疗的障碍的症状中的一种或多种的量。关于抑郁症的治疗,治疗有效量是指具有降低抑郁症的严重程度的作用的量。可以使用熟知的结构化评估工具来评估抑郁症严重性,诸如用于DSM-5(SCID-5)的结构化临床访谈和GRID-Hamilton抑郁症评分量表(GRID-HAMD)。治疗有效量可以小于精神状态所需的量。

[0127] 可以以一次或多次给药来给予有效剂量。为了本发明的目的,药物、化合物或药物组合物的有效剂量是足以直接或间接完成预防性或治疗性治疗的量。如在临床背景下理解

的,药物、化合物或药物组合物的有效剂量可以与另一种疗法、药物、化合物或药物组合物联合实现或可以不与另一种疗法、药物、化合物或药物组合物联合实现。

[0128] 治疗方法和用途

[0129] 用本发明的新型前药治疗可以显著缓解临床或亚临床抑郁症并且可避免复发,特别是如果与心理治疗结合用于治疗抑郁症。已知给予有效剂量的赛洛西宾快速、大幅减少抑郁症状,并且许多受试者通过四周的随访获得缓解(Davis等人)。在不限制理论的情况下,据信迷幻状态与有益效果相关,然而,一些化合物(其为5HT2A激动剂)可以在没有迷幻状态的情况下提供期望的治疗效果。本发明的一方面包括确实提供有益的治疗状态的那些5HT2A激动剂的前药。

[0130] 总体上,本发明包括在本文的本发明的化合物用于治疗可以通过5HT2A激动剂缓解的任何疾病或障碍的用途,或在本文的本发明的化合物用于制造治疗可以通过5HT2A激动剂缓解的任何疾病或障碍的药物的用途,或治疗可以通过5HT2A激动剂缓解的任何疾病或障碍的方法。

[0131] 在一些实施方式中,本发明可以包括本发明的化合物治疗精神障碍的用途。在一些实施方式中,本发明可以包括本发明的化合物用于治疗抑郁症,并且特别是耐药性抑郁症的用途。可以治疗的其他病症包括:焦虑症,包括晚期疾病中的焦虑,如癌症以及广泛性焦虑症;抑郁症,包括重度抑郁症、产后抑郁症、丛集性头痛、强迫症;人格障碍,包括行为障碍;药物障碍,包括酒精依赖、尼古丁依赖、阿片类药物依赖、可卡因依赖;以及其他成瘾,包括赌博障碍、进食障碍和身体畸形障碍、慢性疼痛或慢性疲劳。

[0132] 在一些实施方式中,本发明可以包括一种治疗精神障碍的方法,该方法包括向对其有需要的受试者给予治疗有效量的本发明的化合物。在一种实施例中,提供了一种治疗抑郁症的方法,该方法包括向对其有需要的受试者给予治疗有效量的本发明的化合物。抑郁症可以是耐药性抑郁症或重度抑郁症性障碍。

[0133] 例如,可以在治疗之前筛选被诊断为罹患抑郁症的患者,并且然后由训练有素的心理治疗师为给药进程做准备。在给药期内,可以通过以0.01-0.3mg/kg的速率向患者注射无菌溶液来给予本发明的化合物。患者最好在治疗期间坐着,同时蒙上眼睛。为了安全起见,训练有素的医护人员可以在整个给药阶段监测患者,这可能持续12小时。在一些情况下,可以为患者播放音乐。当医疗保健专业人员可以确定药物物质已清除时,心理治疗师可以帮助患者解决与迷幻体验有关的任何问题,然后患者可以出院。

[0134] 为了进一步缓解可能发生的与治疗相关的任何焦虑,医生更喜欢划分治疗剂量,并且因此施用剂量的全部补充品以实现完全效果之前减少心理活动的初始起效。

[0135] 在一些实施方式中,用本发明的化合物的治疗可以与用另一种抗抑郁药的搭配治疗同时或连续地组合。在优选的实施方式中,用本发明化合物的治疗与心理疗法组合,该心理疗法可以在治疗之前或之后施用。如果在治疗之前,该阶段可以将患者集中在治疗意图上。如果在治疗之后,优选地在给药阶段的48小时内进行心理治疗,以帮助患者整合可能在该阶段期间发生的任何感觉、情绪、视觉或想法,并且允许心理治疗师可以提供关于如何最好地改变思维或行为模式以便改善抗抑郁症效果的建议。在给药阶段之后,可以根据需要继续心理治疗,例如,多达另外3个月,以帮助患者整合患者在给药期期间发生的任何经验或学习。

[0136] 实施例

[0137] 可以参考以下实施例描述本发明。提供这些实施例仅用于说明的目的。所有术语、名称、缩写或首字母缩略词是本领域技术人员通常理解的那些。以它们的两性离子形式显示的化合物可以容易地通过本领域技术人员以它们的中性形式可视化,反之亦然。

[0138] 当化合物被称为戊二酰基或琥珀酰基、或半戊二酸酯或半丁二酸酯时,应理解为与琥珀酸酯或戊二酸酯相同。例如,赛络新的4-半戊二酸酯与赛络新-4-戊二酸酯或N,N-二甲基色胺-4-戊二酸酯相同。类似地,4-OH-DiPT的4-半戊二酸酯与N,N-二异丙基色胺-4-戊二酸酯相同。

[0139] 实施例1.赛络新的4-半琥珀酸盐

[0140] 4-羟吲哚使用从文献中描述的方法(如在Kargbo 2020ACS Omega中)或适度改编的方法制备。因此,使4-乙酰氧基吲哚与草酰氯在甲基-叔丁基醚(MTBE)中反应并且将所得中间体用二甲胺淬灭。用四氢呋喃(THF)中的氢化铝锂(LAH)还原吲哚-草酰基-二甲基酰胺,得到4-乙酰氧基-3-(N,N-二甲基氨基乙基)吲哚,将其用水性碱脱保护,得到4-羟基-二甲基色胺(赛络新)。

[0141] 4-羟色胺与过量的琥珀酸酐在含有三乙胺的二氯甲烷(DCM)中反应,并由N,N-二甲基氨基吡啶催化,得到赛络新-4-琥珀酸酯。形成沉淀,将其在倾析并用DCM研磨之后回收。将固体在水性HCl中酸化,通过色谱法纯化并且在蒸发溶剂之后回收。通过NMR确认结构。通过HPLC确定纯度。

[0142] 实施例2.4-羟基-二异丙基色胺的4-半琥珀酸酯(4-OH-DiPT)使4-乙酰氧基吲哚与草酰氯在MTBE中反应,并将所得中间体用二异丙胺淬灭。将所得的草酰胺用THF中的氢化铝锂(LAH)还原,得到4-乙酰氧基-3-(N,N-二异丙基氨基乙基)吲哚,然后用碱水溶液脱保护,得到4-羟基-3-3-(N,N-二异丙基氨基乙基)吲哚。向含有搅拌棒的250mL圆底烧瓶中添加溶解在二氯甲烷(28mL,5xV)中的4-OH-DiPT(5.8g,22.3mmol,1当量)并且在室温下搅拌。然后将琥珀酸酐(1.3当量)缓慢加入搅拌溶液,并将所得悬浮液在室温下搅拌过夜。通过倾析并且用DCM研磨来回收反应中形成的沉淀物。将固体在水性HCl中酸化,通过色谱法纯化并且在蒸发溶剂之后回收。通过NMR确认结构。通过HPLC确定纯度。

[0143] 实施例3.4-OH-DiPT的4-半富马酸盐

[0144] 4-苄氧基吲哚与草酰氯在二乙醚中在Friedel-Kraft催化剂存在下反应,所得中间体用二异丙胺淬灭。将所得的草酰胺用THF中的氢化铝锂(LAH)还原所得草酰胺,得到4-苄氧基-3-(N,N-二异丙基氨基乙基)吲哚,然后用H_2和Pd/C脱保护,得到4-羟基-3-3-(N,N-二异丙基氨基乙基)吲哚。将这种物质与过量的双活化的富马酸(N-羟基琥珀酰亚胺)在二氯甲烷中进行反应,随后用酸的水溶液淬灭任何未反应的N-羟基琥珀酰亚胺酯,留下4-富马酸基-3-(N,N-二异丙基氨基乙基)吲哚。

[0145] 实施例4.5-羟基-4-甲基-二甲基色胺的5-半琥珀酸酯

[0146] 将4-甲基-5-羟基吲哚(1)与苄基氯在K_2CO_3的存在下在ACN中反应以得到5-苄氧基-4-甲基-吲哚,然后将其与草酰氯在二乙醚中在Friedel-Kraft催化剂的存在下反应并且将所得中间体用二甲胺淬灭。将所得的草酰-酰胺用在THF中的氢化铝锂(LAH)还原以得到4-甲基-5-苄氧基-3-(N,N-二甲基氨基乙基)吲哚然后用H2和Pd/C脱保护以得到4-甲基-5-羟基-3-(N,N-二甲基氨基乙基)吲哚。该物质与二氯甲烷中的琥珀酸酐反应,通过N,N-二

甲基氨基-吡啶催化,得到4-甲基-5-琥珀酰基-3-(N,N-二甲基氨基乙基)吲哚。

[0147] 实施例5.N,N-二甲基异色胺-6-琥珀酸酯

[0148] 按照Glennon(J Med Chem 1984)中概述的方法,使用NaH通过5-BzO-吲哚的N-烷基化制备6-O-苄基-二甲基异色胺。通过使用Pd/C/H_2的催化氢化去除苄基以得到HO-官能团,该HO-官能团在随后的步骤中使用琥珀酸酐进行琥珀酰化,产生指定的种类。

[0149] 实施例6.N,N-二异丙基胺-4-戊二酸酯向含有1.2mL无水DCM的烘箱干燥的50mL圆底烧瓶中添加戊二酸酐(0.205g,1.8mmol,1.8当量),并且将该悬浮液在Ar下搅拌。添加4-OH-DiPT(0.26g,1mmol,1当量)在1.5mL无水DCM中的溶液,随后添加4-二甲基氨基吡啶(DMAP)(37mg,0.3mmol,0.3当量)和三甲胺(0.18mL,1.3当量),并且将所得的悬浮液在室温下在Ar下搅拌过夜。

[0150] 将混合物倾析,并且用无水DCM(3mL)与几滴无水MeCN研磨固体。将悬浮液用1M HCl(约1.1当量)酸化并且浓缩至干燥。将粗产物通过C18反相柱色谱法(40g,A:在H_2O中的0.05%HCl,B:在MeCN中的0.05% HCl)进行纯化。

[0151] 通过NMR确认结构。通过HPLC确定纯度(>97%)。将固体再悬浮于1M HCl-二噁烷中以形成HCl盐,将其过滤、用醚洗涤并干燥。产率(>95%,纯度>95%;DSC吸热174C)。可以将固体溶解在高达50mg/ml的水中并且冻干以形成白色"滤饼"。

[0152] 实施例7.3,3-二甲基戊二酸和4-羟基二异丙基色胺的半酯使4-羟基-3-(N,N-二异丙基氨基乙基)吲哚与3,3-二甲基戊二酸酐在吡啶中反应,得到4-琥珀酰基-3-(N,N-二异丙基氨基乙基)吲哚,其化学计量学和参数为实施例6中所提及。通过倾析并且在THF中研磨来回收反应中形成的沉淀物。将固体用DCM洗涤并干燥。通过NMR确认结构。

[0153] 实施例8.赛络新-4-戊二酸酯

[0154] 使4-羟基二甲基色胺(赛络新)与过量的戊二酸酐在含有三乙胺的二氯甲烷(DCM)中反应以得到赛络新-4-戊二酸酯。在另一实施例中,在吡啶中发生反应。在任一种情况下,形成沉淀,将其在倾析并用THF研磨之后回收。将固体用DCM洗涤并且然后干燥。通过NMR确认结构。

[0155] 将反应产物悬浮于1M HCl-醚中以得到产物的相应HCl盐形式,将其通过过滤以高产率和纯度回收。

[0156] 实施例9.N,N-二异丙基色胺-4-戊二酸的HCl盐在氩气下,在3颈1L圆底烧瓶中加入溶解在160mL无水吡啶(160mL)中的4-OH-DiPT(31.8g,0.122mol,1当量)。在搅拌15min后,分批添加戊二酸酐(18.1g,0.158mol,1.3当量)。将所得的悬浮液在室温下搅拌过夜。

[0157] 将无水DCM(160mL)添加至悬浮液中并且将其冷却至0℃持续2h。将固体过滤并且用60mL冷的无水DCM洗涤并干燥过夜。在0℃下,将干燥的固体用160mL的无水DCM、接着160mL的无水THF、并且然后160mL的无水DCM研磨。干燥后,通过HPLC以72%产率和98.1%纯度获得33.0g。通过1H-NMR(DMSO-d6)和MS$[M+H]^+$=375.2确认两性离子的结构。

[0158] 在100mL圆底烧瓶中缓慢加入18mL的无水乙醚HCl溶液(4M在二噁烷中,2.4mL,9.6mmol,1.2当量),并且在室温下搅拌10min。分批加入上述两性离子(3.0g,8.0mmol),将所得的悬浮液搅拌2小时。将固体滤出并且用6mL的Et_2O洗涤。将固体干燥,得到3.16g相应的半酯色胺HCl盐(96%产率,通过HPLC的99.0%纯度,$[M+H]^+$=375.1)。

[0159] 实施例10.赛络新的半戊二酸酯

[0160] 赛络新与1.2当量的戊二酸酐在温的THF中反应以得到赛络新-4-戊二酸酯,根据上述方法其从反应混合物中沉淀。通过过滤回收沉淀物,用冷1:1DCM/THF洗涤并干燥。

[0161] 实施例11.4-OH-DiPT的4-半丙二酸盐

[0162] 将4-OH-DiPT溶解于吡啶中,并且在室温下与过量的丙二酸和1.2当量的DCC偶联18h。使反应混合物通过闪蒸塔(5份硅藻土),并且通过沉淀和洗涤将含有前药化合物的第一馏分分离。产率约50%。通过HPLC纯度>95%。

[0163] 实施例12.在血清中前药水解的比较速率

[0164] 将混合性别的人血浆(2ml)、小鼠血浆、大鼠血浆和狗血浆在37℃下平衡。加入实施例9的化合物以达到1.0μg/mL的浓度。以时间间隔(0、0.004、0.5、1、2和4小时)取出混合物的等分部分(50μL),并且用200μL的甲醇/乙腈(1:1)淬灭。将样品涡旋并且储存在-80℃下直至分析。一式三份地进行测定。对照样品在磷酸盐缓冲盐水(PBS,pH 7.4)和模拟胃液(SGF,pH 2)中进行。通过HPLC-MS分析样品,以确定每个测试样品中前药和药物的量。表1提供了在实验的不同时间点剩余的药物前体的平均浓度。实验表明,前药在血浆中的快速酶解与在相关生物介质中的缓慢非酶解相比。

[0165] 表1.剩余的前药,N,N-二异丙基色胺-4-戊二酸的百分比

[0166]

时间(h)	小鼠	大鼠	狗	人类	SGF(pH 2)	PBS(pH 7)
0	100	100	100	100	100	100
0.004	0	0	100	100	100	-
0.5	0	0	87	3.0	100	-
1	0	0	79	0.23	100	-
2	0	0	64	0	-	-
4	0	0	39	0	101	93

[0167] 实施例13.大鼠的药代动力学

[0168] 将实施例9的化合物以1.4-2mg/kg的速率注射(静脉内和皮下)无菌溶液(2mg/ml)给药大鼠。在15、30、45、60、120、240min和360min采集血液样品并且通过LCMS分析药物和前药。获得了药物前体和活性物质的PK曲线,并且针对每种给药途径确定相对生物利用率。

[0169] 生成PK-PD型曲线以证明药物的活性(图1和图2)。在啮齿类动物中,没有观察到前药,因为它被快速转化为活性形式。测定了静脉注射和皮下注射4-HO-DiPT的相关PK参数,如表2所示:表2.皮下给药N,N二异丙基胺-4-戊二酸(2mg/kg)后4-HO-DiPT的PK参数(括号中的变异系数%)。

[0170]

给药途径	Cmax (ng/ml)	Tmax (h)	t1/2 (h)	AUC h*ng/ml	生物利用度 (%)
i.v.	305 (9.8)	n/a	0.601 (3.3)	146 (3.1)	97 (3.1) *
s.c.	150 (30)	1.0 (0)	0.67 (0.1)	203 (21)	n/a
基于静脉内给药 4-HO-DIPT 的 PK 参数					

[0171] 在某些情况下,通过视觉观察和相关肌肉抽搐的计数来记录头部抽搐反应(HTR)

或湿狗样抖动(WDS)。通常,HTR的强度与4-HO-DIMP的血浆浓度成正比,其中头部抽搐的最高强度出现在PK曲线的Tmax处。

[0172] 图1示出在以2mg/kg的速率皮下给药N,N-二异丙基色胺-4-戊二酸后4-HO-DiPT的血浆浓度(ng/ml)与时间的关系。

[0173] 通过静脉注射或皮下注射给药的1.34mg/ml 4-HO-DiPT HCl的药代动力学在与上述相同的条件下并行进行。图2示出不同给药时4-HO-DiPT的血浆浓度(ng/ml)与时间的关系。当皮下注射和静脉注射给药时,活性物种的变异性明显增加。PK参数示于表3中。表3.皮下给药N,N二异丙基胺-4-戊二酸(2mg/kg)后4-HO-DiPT的PK参数(括号中的变异系数%)。

[0174]

给药途径	Cmax, ng/ml	Tmax, h	t1/2, h	AUC, h*ng/ml	生物利用度, %
i.v.	458 (12)	n/a	0.74 (22)	152 (22)	100%
s.c.	103 (21)	0.61 (77)	0.67 (15)	134 (48)	89%

[0175] 实施例17.人类志愿者中的药代动力学

[0176] 来自实施例6的化合物(N,N-二异丙基色胺-4-戊二酸酯)通过皮下注射无菌溶液(1mg/ml)以0.1-0.6mg/kg的剂量给药人类志愿者。在5、15、30、45、60、120、240和480min和24h采集血液样品。通过LCMS分析样品的药物和前药。使用标准化问卷测量主观效应。PK分析示出在注射后约45min时的最大血浆浓度(CMax)。主观效应显示与血液水平相关的心理活动的强度。

[0177] 通过口服摄取包含50mg前药的片剂,将来自实施例2的化合物(4-OH-DiPT的4-半琥珀酸酯)给予人类志愿者。在5、15、30、45、60、120、240和480min和24h采集血液样品。通过LCMS分析样品的药物和前药。使用标准化问卷测量主观效应。PK分析示出注射用约90min的CMax。主观效应显示与血液水平相关的心理活动的强度。

[0178] 实施例18.在治疗中的用途

[0179] 实施例6的化合物(N,N-二异丙基丙胺-4-戊二酸酯)通过静脉注射或皮下注射(约25mg;0.4-0.5mg/kg)给药或通过口服给药(约50-200mg;0.8-3.2mg/kg)与片剂给药给患有抑郁症的人类患者。在另一使用实例中,类似地给药实施例6的化合物(4-OH-DiPT的4-半戊二酸盐)。在给药前,通过测量抑郁症评分,筛选排除情况(如精神病史、不良心脏状况、怀孕),患者有资格体验,最后鼓励患者制定给药计划。给药在安静的诊所环境中进行,患者以倾斜但不受约束的姿势舒适地休息以避免跌倒。患者的眼睛被遮住,并播放音乐。给予该药物。4小时后,该患者报告不再感觉药物的效果,并且被要求坐在监督下。感觉正常时,允许患者站立(受监督),并且允许患者在控制下走动。1小时后,患者出院。24小时后,患者返回诊所,与心理治疗师见面以讲述治疗过程。患者通过问卷记录抑郁症分数,并再次出院。定期向患者咨询抑郁症状的复发。

[0180] 实施例19.可注射制剂试剂盒

[0181] 用25mg实施例6中的化合物作为盐酸盐(无菌粉末或冻干物)制备小瓶。在单独的小瓶中放置1ml的含有70mM Na_2HPO_4的无菌过滤溶液。溶液的最终pH为4.0-5.0。这2种组分构成用于在护理点皮下注射的药物产品的重构的试剂盒。

[0182] 参考文献

[0183] 上述说明书中提及的所有出版物、专利、专利申请等通过引用全部并入本文,包括以下内容:

[0184] 1.American Psychiatric Association.(2013).Diagnostic and statistical manual of mental disorders(5th Ed.).https://doi.org/10.1176/appi.books.9780890425596

[0185] 2.Anderson,W.K.,&Mulumba,B.(1984).Synthesis of Methyl 2,3-bis(hydroxymethyl)-5-phenyl-7-oxabicyclo[2.2.1]hepta-2,5-diene-6-carboxylate bis(N-methylcarbamate)derivatives as potential antitumor agents.Journal of pharmaceutical sciences,73(8),1182-1183.https://doi.org/10.1002/jps.2600730844

[0186] 3.Anderson,B.D.,Conradi,R.A.,&Lambert,W.J.(1984).Carboxyl group catalysis of acyl transfer reactions in corticosteroid 17-and 21-monoesters.Journal of pharmaceutical sciences,73(5),604-611.https://doi.org/10.1002/jps.2600730507

[0187] 4.Bahar,F.G.,Ohura,K.,Ogihara,T.,&Imai,T.(2012).Species Difference of Esterase Expression and Hydrolase Activity in Plasma.Journal of Pharmaceutical Sciences,101(10),3979-3988.https://doi.org/10.1002/jps.23258

[0188] 5.Baumann,M.,Baxendale,I.R.,Ley,S.V.,&Nikbin,N.(2011).An overview of the key routes to the best selling 5-membered ring heterocyclic pharmaceuticals.Beilstein Journal of Organic Chemistry,7,442-495.https://doi.org/10.3762/bjoc.7.57

[0189] 6.Carhart-Harris,R.L.,Roseman,L.,Haijen,E.,Erritzoe,D.,Watts,R.,Branchi,I.,&Kaelen,M.(2018).Psychedelics and the essential importance of context.Journal of Psychopharmacology,32(7),725-731.https://doi.org/10.1177/0269881118754710

[0190] 7.Chen,C.-yi,Senanayake,C.H.,Bill,T.J.,Larsen,R.D.,Verhoeven,T.R.,&Reider,P.J.(1994).Improved Fischer Indole Reaction for the Preparation of N,N-Dimethyltryptamines:Synthesis of L-695,894,a Potent 5-HT1D Receptor Agonist.The Journal of Organic Chemistry,59(13),3738-3741.https://doi.org/10.1021/jo00092a046

[0191] 8.Davis AK,Barrett FS,May DG,et al.Effects of Psilocybin-Assisted Therapy on Major Depressive Disorder:A Randomized Clinical Trial.JAMA Psychiatry.2021;78(5):481-489.doi:10.1001/jamapsychiatry.2020.3285

[0192] 9.Ebenezer,I.S.(2015).Affective Disorders:Depression in Neuropsychopharmacology and Therapeutics,Chapter 6 Neuropsychopharmacology and therapeutics.John Wiley&Sons Inc.

[0193] 10.First,M.B.,W.,W.J.B.,Karg,R.S.,&Spitzer,R.L.(2016).Scid-5-Cv:structured clinical interview for Dsm-5 disorders,clinician version.American

Psychiatric Association Publishing.

[0194] 11.Fricke,J.,Lenz,C.,Wick,J.,Blei,F.,&Hoffmeister,D.(2018).Production Options for Psilocybin:Making of the Magic.Chemistry-A European Journal,25(4),897-903.https://doi.org/10.1002/chem.201802758

[0195] 12.Glennon,R.A.,Jacyno,J.M.,Young,R.,Mckenney,J.D.,&Nelson,D.(1984).Synthesis and Evaluation of a Novel Series of N,N-Dimethylisotryptamines.Chemischer Informationsdienst,15(24).https://doi.org/10.1002/chin.198424187

[0196] 13.Hofmann A,Troxler F.Esters of indoles.US Patent No.3075992 and Process for the production of new esters of the indole series Swiss Patent No.386422.

[0197] 14.International Society for CNS Drug Development.(2003).GRID-HAMD-17 Structured Interview Guide.ISCDD.

[0198] 15.Kargbo,R.B.,Sherwood,A.,Walker,A.,Cozzi,N.V.,Dagger,R.E.,Sable,J.,O'Hern,K.,Kaylo,K.,Patterson,T.,Tarpley,G.,&Meisenheimer,P.(2020).Direct Phosphorylation of Psilocin Enables Optimized cGMP Kilogram-Scale Manufacture of Psilocybin.ACS Omega,5(27),16959-16966.https://doi.org/10.1021/acsomega.0c02387

[0199] 16.Lieberman,H.A.,&Lachman,L.(1980).Pharmaceutical dosage forms--tablets,vol.1.Marcel Dekker.

[0200] 17.Luethi,D.,&Liechti,M.E.(2018).Monoamine Transporter and Receptor Interaction Profiles in Vitro Predict Reported Human Doses of Novel Psychoactive Stimulants and Psychedelics.International Journal of Neuropsychopharmacology,21(10),926-931.https://doi.org/10.1093/ijnp/pyy047

[0201] 18.Manevski,N.,Kurkela,M.,Höglund,C.,Mauriala,T.,Court,M.H.,Yli-Kauhaluoma,J.,&Finel,M.(2010).Glucuronidation of psilocin and 4-hydroxyindole by the human UDP-glucuronosyltransferases.Drug metabolism and disposition:the biological fate of chemicals,38(3),386-395.https://doi.org/10.1124/dmd.109.031138

[0202] 19.Napolitano,A.,d'Ischia,M.,Prota,G.,Schultz,T.,&Wolfram,L.(1989).Oxidation of 4,6-and 7-hydroxyindoles.Tetrahedron,45,6749-6760.

[0203] 20.Rautio,J.,Meanwell,N.A.,Di,L.,&Hageman,M.J.(2018).The expanding role of prodrugs in contemporary drug design and development.Nature reviews.Drug discovery,17(8),559-587.https://doi.org/10.1038/nrd.2018.46

[0204] 21.Shulgin,A.T.,&Shulgin,A.(2017).Tihkal:the continuation.Transform Press.

[0205] 22.Silverman,R.B.,&Holladay,M.W.(2014).Prodrugs and Drug Delivery Systems.The organic chemistry of drug design and drug action.Elsevier Academic Press.

[0206] 23.Watts,R.,&Luoma,J.B.(2020).The use of the psychological

flexibility model to support psychedelic assisted therapy.Journal of Contextual Behavioral Science,15,92-102.

[0207] 24.Patent Nos.GB942548,GB912714 and US 9630941

[0208] 定义和解释

[0209] 已经出于说明和描述的目的呈现了本发明的描述,但其不旨在是详尽的或限于所公开形式的本发明。在不背离本发明的范围和精神的情况下,许多修改和变化对于本领域普通技术人员来说是显而易见的。选择和描述实施方式是为了最好地解释本发明的原理和实际应用,并且使本领域的其他普通技术人员能够理解本发明的各种实施方式以及适合于预期的特定用途的各种修改。就以下描述是本发明的具体实施例或特定用途而言,其旨在仅是说明性的,并且不限制所要求保护的发明。

[0210] 本说明书所附的权利要求书中的所有装置或步骤加上功能元件的对应结构、材料、动作和等效物旨在包括用于与如具体要求保护的其他要求保护的元件组合执行功能的任何结构、材料或动作。说明书中对“一种实施方式”、“实施方式”等的引用表示所描述的实施方式可以包括特定的方面、特征、结构或特性,但并非每个实施方式必须包括该方面、特征、结构或特性。此外,这样的短语可以但不一定指的是在本说明书的其他部分中提及的相同的实施方式。进一步,当结合实施方式描述特定方面、特征、结构或特性时,将此方面、特征、结构或特性与其他实施例组合、影响或连接在本领域技术人员的知识范围内,而不管是否明确地描述此连接或组合。换句话说,在不同的实施方式中,任何元件或特征可以与任何其他元件或特征组合,除非在这两者之间存在明显的或固有的不相容性,或者它被确切地排除。

[0211] 应进一步注意,权利要求书可以撰写成排除任何可选元件。如此,本声明旨在作为与权利要求要素的陈述或“否定”限制的使用相关的排他性术语(如“单独”、“仅”等)的前提基础。术语“优选地”、“优选的”、“优选”、“任选地”、“可以”以及类似术语用于指示所提及的元件、项目、条件或步骤是本发明的任选的(不需要的)特征。

[0212] 除非上下文另有明确规定,否则单数形式“一个”、“一种”和“该”包括复数指代。术语“和/或”是指与术语相关联的项目中的任何一个、项目的任何组合或所有项目。

[0213] 如本领域技术人员将理解的,出于任何和所有目的,特别是就提供书面描述而言,在本文所列举的所有范围还涵盖任何和所有可能的子范围及其子范围的组合,以及构成该范围的单独值,特别是整数值。所列举的范围(例如,重量百分数或碳基团)包括该范围内的每个特定值、整数、小数或单位。任何列出的范围可以容易地被识别为充分地描述并且使得相同的范围能够分解为至少相等的二分之一、三分之一、四分之一、五分之一、或十分之一。作为非限制性实施例,本文所讨论的每个范围可以容易地分解为下三分之一、中间三分之一和上三分之一等。

[0214] 如本领域技术人员还将理解的,在本文所描述的所有范围以及所有语言如“在……之间”、“高达”、“至少”、“大于”、“小于”、“大于”、“或更多”等包括所列举的数字,并且此类术语是指可以随后分解为如以上讨论的子范围的范围。

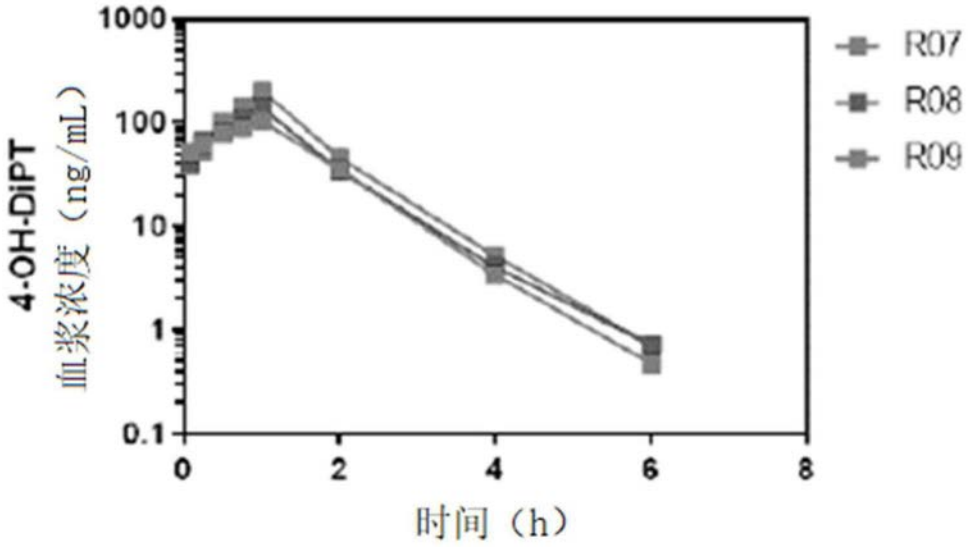

1000
100
10
1
0.1
0
2
4
6
8
4-OH-DiPT
血浆浓度（ng/mL）
时间（h）
R07
R08
R09

图1

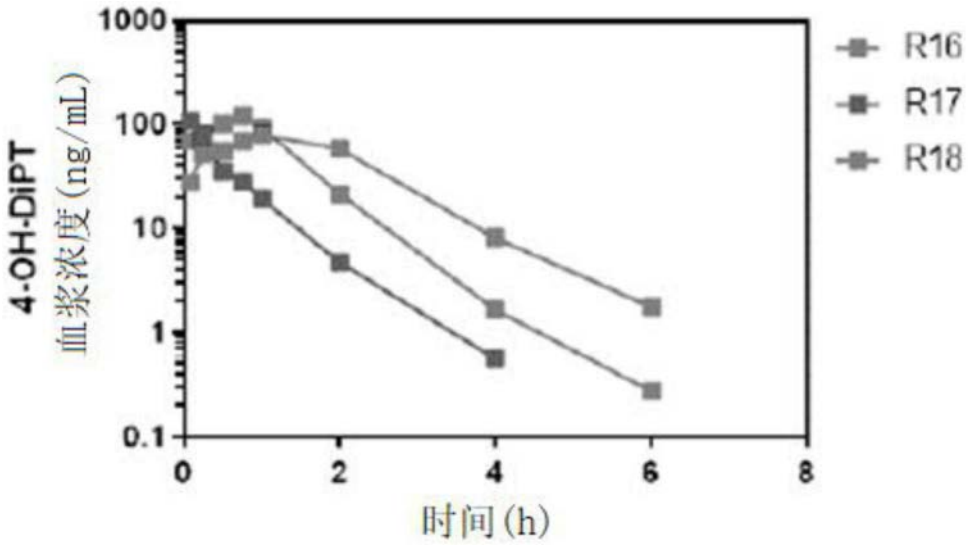

1000
100
10
1
0.1
0
2
4
6
8
4-OH-DiPT
血浆浓度(ng/mL)
时间(h)
R16
R17
R18

图2