(19)国家知识产权局

(12)发明专利

(10)授权公告号 CN 112703036 B
(45)授权公告日 2025.05.27

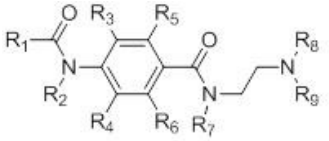
(21)申请号 201980051131.3
(22)申请日 2019.08.15
(65)同一申请的已公布的文献号
申请公布号 CN 112703036 A
(43)申请公布日 2021.04.23
(30)优先权数据
18189195.3 2018.08.15 EP
(85)PCT国际申请进入国家阶段日
2021.02.01
(86)PCT国际申请的申请数据
PCT/EP2019/071904 2019.08.15
(87)PCT国际申请的公布数据
WO2020/035555 EN 2020.02.20
(73)专利权人 法玛西尔有限公司
地址 瑞典比耶勒德
(72)发明人 A·比约克 G·赫德隆
(74)专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司 72001
专利代理师 罗文锋 梅黎
(51)Int.Cl.
A61K 31/166(2006.01)
A61P 19/02(2006.01)
A61P 29/00(2006.01)
A61P 1/04(2006.01)
(56)对比文件
US 2011086818 A1,2011.04.14
Hanna Lindgren等.N-substituted benzamides inhibit nuclear factor-κB and nuclear factor of activated T cells activity while inducing activator protein 1 activity in T lymphocytes.《Molecular Immunology》.2001,pp267-277.
审查员 许洋洋
权利要求书2页 说明书23页

(54)发明名称

取代的苯甲酰胺及其在疗法中的用途

(57)摘要

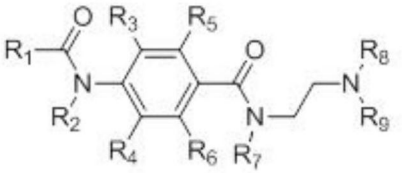
式(I)的化合物



(I)或者其药学上可接受的盐或溶剂化物,以及包含该化合物的药物组合物。该化合物可用于治疗起因于病理性炎症的疾病,例如炎性肠病、银屑病或类风湿性关节炎。

CN 112703036 B

1.式(I)的化合物



(I)

或者其药学上可接受的盐在制造用于治疗炎性肠病或类风湿性关节炎的药剂中的用途;其中

R_1选自C1-C3烷基;

R_2、R_4、R_5、R_6和R_7中的每一个是氢;

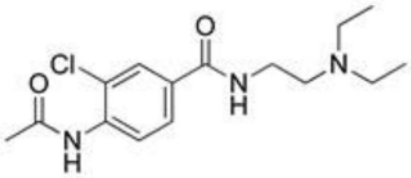
R_3选自氢、C1-C3烷基、氟、氯和溴;和

R_8和R_9独立地选自C1-C4烷基。

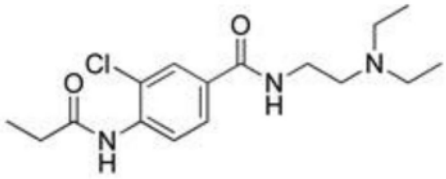
2.根据权利要求1所述的用途,其中R_3选自氢、C1-C2烷基、氟、氯和溴。

3.根据权利要求1所述的用途,其中R_3选自氢和氯。

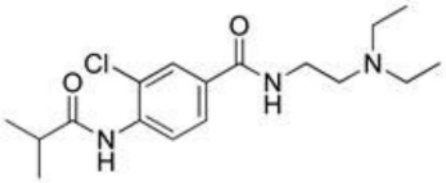
4.根据权利要求1所述的用途,其中所述化合物选自



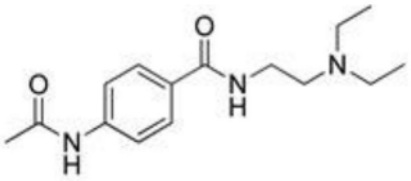
4-乙酰氨基-3-氯-N-[2-(二乙氨基)乙基]苯甲酰胺,



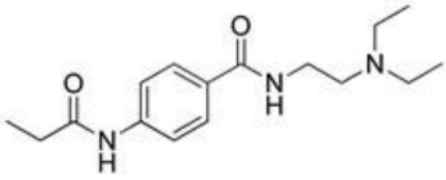
4-丙酰氨基-3-氯-N-[2-(二乙氨基)乙基]苯甲酰胺,



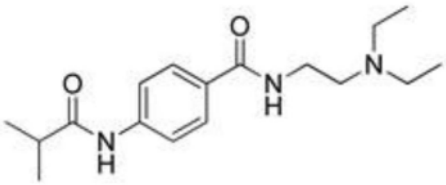
4-异丁酰氨基-3-氯-N-[2-(二乙氨基)乙基]苯甲酰胺,



4-乙酰氨基-N-[2-(二乙氨基)乙基]苯甲酰胺,



4-丙酰氨基-N-[2-(二乙氨基)乙基]苯甲酰胺,和



4-异丁酰氨基-N-[2-(二乙氨基)乙基]苯甲酰胺。

5.根据权利要求4所述的用途,其中所述化合物是4-乙酰氨基-3-氯-N-[2-(二乙氨基)乙基]-苯甲酰胺。

6.根据权利要求4所述的用途,其中所述化合物是4-丙酰氨基-3-氯-N-[2-(二乙氨基)乙基]苯甲酰胺。

7.根据权利要求4所述的用途,其中所述化合物是4-异丁酰氨基-3-氯-N-[2-(二乙氨基)乙基]苯甲酰胺。

8.根据权利要求4所述的用途,其中所述化合物是4-乙酰氨基-N-[2-(二乙氨基)乙基]苯甲酰胺。

9.根据权利要求1至8中任一项所述的用途,其中所述药剂用于治疗对于其而言使用TNF-α拮抗剂治疗已失败或是禁忌的患者。

10.根据权利要求1至8中任一项所述的用途,其中所述药剂用于治疗炎性肠病。

11.根据权利要求10所述的用途,其中所述炎性肠病是溃疡性结肠炎。

12.根据权利要求10所述的用途,其中所述炎性肠病是克罗恩氏病。

13.根据权利要求1至8中任一项所述的用途,其中所述药剂用于治疗类风湿性关节炎。

取代的苯甲酰胺及其在疗法中的用途

发明领域

[0001] 本发明涉及可用于治疗起因于病理性炎症的疾病的化合物。更具体地,本发明涉及4-烷酰基氨基苯甲酰胺衍生物及其在疗法中的用途,特别是用于治疗起因于病理性炎症的疾病。此外,本发明涉及包含此类化合物的药物制剂。

[0002] 发明背景

[0003] 本申请自始至终,通过第一作者和出版年份提及了各种(非专利)出版物。关于这些出版物的完整引用呈现于紧在权利要求之前的参考文献节段中。本文提及的这些文件和出版物的公开内容在此以其整体通过参考并入本申请,以便更充分地描述本发明所属领域的技术水平。

[0004] 起因于病理性炎症的疾病可以通过各种抗炎剂进行治疗,所述抗炎剂例如皮质类固醇、免疫调节剂、免疫抑制剂和肿瘤坏死因子(TNF)抑制剂。TNF涉及各种炎性、自身免疫和免疫介导的病症,例如炎性肠病(IBD)、类风湿性关节炎(RA)和银屑病,并且这构成了在此类疾病的治疗中使用TNF抑制剂(抗TNF药物)的基础。然而,存在与抗TNF药物相联系的一些重要副作用,包括淋巴瘤和皮肤癌的风险增加、严重感染包括结核病和真菌感染的风险增加、以及注射部位反应。

[0005] 并非所有用抗TNF药物治疗的患者都响应此类疗法。例如,在用目前的生物抗TNF药物治疗的IBD患者中,只有大约20%至35%的患者达到完全缓解(Sandborn,2016)。另外,并未经历完全缓解、随着时间过去丧失应答、或不响应抗TNF疗法的患者,当用第二种抗TNF药物治疗时,也具有基本上降低的应答率(Sands,2014)。此外,尽管抗TNF药物就IBD患者中的症状改善而言可能迅速起效,但这种改善与粘膜炎症中的减轻之间仅存在中等相关性。症状的快速控制可能是由于循环TNF的直接中和,但需要其它作用机制来降低总炎症负担并诱导粘膜愈合(Hindryckx,2018)。

[0006] 起因于病理性炎症的许多疾病具有慢性性质,或者至少可能需要长期治疗。在这种情况下,最重要的是设法尽可能地减少起因于治疗的任何严重副作用。例如,尽管4-氨基苯甲酰胺衍生物,如普鲁卡因胺(CAS号614-39-1)和地氯普胺(CAS号891-60-1)被提出作为治疗IBD的潜在治疗剂(Kim,2016;Ivanenkov,2011),但与这个化学类别的化合物相联系的众所周知的神经和心血管副作用,可能超过长期治疗中的潜在临床益处(Harrington,1983;Harron,1990)。

[0007] 主要由克罗恩氏病(CD)和溃疡性结肠炎(UC)组成的IBD,是胃肠道的慢性、频繁进展的状况,其需要终生治疗。该状况的自然病史是因疾病活动性的复发而中断的缓解期之一。CD和UC是具有许多相似之处的疾病,并且共享许多重叠的流行病学、临床和治疗特征,但在定位和如何管理它们方面经常不同。

[0008] UC是其中结肠和直肠的最内层衬里变得发炎的疾病。在组织学上,UC的特征在于急性炎症和慢性炎症两者的存在。炎症导致肠频繁排空。形成溃疡,其然后出血并产生脓和粘液。UC的标志性症状是伴有排便紧迫感的血性腹泻。其它症状包括腹部绞痛、食欲不振、疲劳、体重减轻和发烧。UC的诊断基于症状、内窥镜检查发现和组织学的组合。发病机理是

多因素的,涉及遗传易感性、免疫应答失调和环境因素。

[0009] CD通常表现为腹痛、腹泻和体重减轻。该疾病最常逐渐开始发作,并且可能仅影响胃肠道的一小部分,但它具有随着时间过去广泛进展的可能性。CD可以引起穿过肠壁的炎症,引起瘘或脓肿。最常见地,CD影响小肠和大肠的开始。然而,该疾病可以影响消化道从口腔到肛门的任何部分。

[0010] 根据疾病的程度,UC患者可以分类为患有:1)仅累及直肠的溃疡性直肠炎,2)累及脾曲远端的结肠直肠的左侧UC,以及3)累及脾曲近端的结肠的广泛性UC(包括全结肠炎)。症状可能取决于炎症的程度和范围而变。根据疾病严重性的一种或多种量度,将患者分类为具有轻度、中度或重度的疾病活动性。人们更频繁地在15至35岁之间诊断出UC,并且在55至65岁之间处于第二诊断高峰。诊断时的中值年龄为30岁。在15%的病例中,UC在儿童期诊断出,并且可能在学龄前存在。通常,CD和UC两者的最高发生率在北美和欧洲的发达国家中发现。患病率估计为70-500例/100.000,其中男性和女性同等地受影响。CD和UC占用医疗保健系统和社会的大量成本。

[0011] 由于早期发作和缺乏治愈,UC对患者的生活质量具有显著影响。当前的用药是适度有效的,并且不利效应是问题。因此,迫切需要通过建立新的治疗策略来改善临床管理。治疗目标是诱导和维持缓解以及预防并发症。没有症状和体征或者具有非常轻度的症状和体征、伴随粘膜愈合的患者被视为处于缓解中。对炎症过程的作用是必需的,因为即使在症状控制的存在下,炎症的控制缺乏也与长期结果不良相关联,伴随早期复发的较高风险和/或长期结果不良,包括结肠切除术和结肠直肠癌的风险升高。UC的肠外表现包括原发性硬化性胆管炎,以及关节、皮肤和眼部表现。

[0012] 在历史上,UC药物主要因基于症状的治疗而开发,即诱导和维持症状改善,或至多临床缓解,以及预防并发症,而不显著改变疾病的自然进程。在最近的几十年中,UC和CD患者两者中的治疗目标已从仅集中于临床应答极大地演变为需要达到与粘膜病变愈合相关的更好结果。粘膜愈合(MH)已成为实现UC中的持续缓解的关键步骤(Frøslie 2007;Peyrin-Biroulet 2015),并且如今,监管机构要求治疗不仅显示疾病症状和体征中的改善,而且还显示内窥镜疾病活动性中的改善以及理想地肠粘膜的愈合(EMA 2016)。这些建议在临床实践中的实施有可能改变疾病进程,并恢复患者的生活质量。

[0013] 当前的用药是适度有效的,并且不利效应是问题。治疗建议取决于疾病位置、疾病严重性和疾病并发症。例如,在轻度至中度UC中的一线治疗是5-氨基水杨酸(5-ASA)试剂,即美沙拉嗪、柳氮磺吡啶、奥沙拉嗪和巴柳氮。柳氮磺吡啶(SASP)是母体5-ASA试剂。对于大约50%的5-ASA疗法失败的UC患者,下一线治疗是皮质类固醇和/或免疫调节剂(硫嘌呤)。SASP对于治疗轻度至中度活动性CD提供了适度的益处(Lim,2016)。

[0014] 生物药物,例如抗TNF药物,一般指示用于治疗常规疗法失败的患者。本文上文已讨论了此类药物的弊端和缺点。

[0015] 目前不存在IBD的治愈,并且治疗的目的是减轻症状,达到并维持缓解,并且尽可能地避免并发症。因此,用药可以是抗炎、免疫调节、免疫抑制、抗腹泻等,以对抗疾病的各种症状。

[0016] 先前已描述了一些4-烷酰基氨基苯甲酰胺,伴随或不伴随具体用途的指示。

[0017] 因此,美国专利申请号2011/0027179公开了4-乙酰氨基-N-[2-(二乙氨基)乙基]-

2-甲氧基苯甲酰胺、N-[2-(二乙氨基)乙基]-2-甲氧基-4-(丙酰氨基)苯甲酰胺、N-[2-[二(丙-2-基)氨基]乙基]-2-乙氧基-4-(丙酰氨基)苯甲酰胺、N-[2-(二乙氨基)乙基]-2-乙氧基-4-(丙酰氨基)苯甲酰胺、4-丙酰氨基-2-甲氧基-N-(2-吗啉-4-基-乙基)-苯甲酰胺、4-丙酰氨基-N-(2-二异丙氨基-乙基)-2-乙氧基-苯甲酰胺、4-丙酰氨基-N-(2-二丁氨基-乙基)-2-乙氧基-苯甲酰胺、4-丙酰氨基-2-甲氧基-N-(2-哌啶-1-基-乙基)-苯甲酰胺以及4-丙酰氨基-2-甲氧基-N-(2-吡咯烷-1-基-乙基)-苯甲酰胺。然而,美国专利申请号2011/0027179涉及放射性卤代苯甲酰胺衍生物,及其在肿瘤诊断和肿瘤治疗中的用途,这意味着所公开的化合物照推测用作合成中间产物。

[0018] 美国专利号3,177,252公开了包括4-烷酰基氨基苯甲酰胺的通式化合物,用于治疗呕吐和行为障碍,然而,没有提到4-烷酰基氨基苯甲酰胺的任何具体实例。

[0019] WO 2014/064229公开了4-烷酰基氨基苯甲酰胺增强由免疫原引发的保护性免疫的用途。提到了4-乙酰氨基-3-氯-N-[2-(二乙氨基)乙基]苯甲酰胺、4-乙酰氨基-5-氯-N-[2-(二乙氨基)乙基]-2-甲氧基苯甲酰胺以及4-乙酰氨基-N-[2-(二乙氨基)乙基]苯甲酰胺。

[0020] WO 2005/025498指示了,当局部递送时,一些4-烷酰基氨基苯甲酰胺引起细胞(嗜酸性粒细胞)凋亡,并且基于这种效应,公开了此类化合物用于治疗与嗜酸性粒细胞浸润相关的急性或慢性呼吸道炎症的用途。提到了4-乙酰氨基-N-[2-(二乙氨基)乙基]苯甲酰胺以及N-[2-(二乙氨基)乙基]-4-(戊酰氨基)苯甲酰胺。

[0021] WO 99/63987公开了4-乙酰氨基-3-氯-N-[2-(二乙氨基)乙基]苯甲酰胺(N-乙酰基地氯普胺)及其用于抑制或杀死肿瘤或癌细胞的用途,并且潜在地可用于治疗炎性病症的方法中的用途。

[0022] 乙酰卡尼(4-乙酰氨基-N-[2-(二乙氨基)乙基]苯甲酰胺;CAS号32795-44-1)已用于治疗或预防心律不齐。

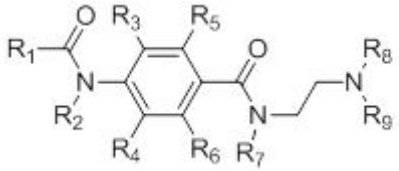
[0023] 化合物4-乙酰氨基-N-(2-吗啉-4-基乙基)苯甲酰胺以及N-(2-吗啉-4-基乙基)-4-(戊酰氨基)苯甲酰胺是商购可得的,但没有提出具体用途。

[0024] 如本文上文注意到的,患有炎性疾病的一些患者并不响应抗TNF-α治疗或弱响应此类治疗,并且对于此类患者,必须提供其它治疗模式。

[0025] 发明概述

[0026] 本发明的主要目的是提供用于治疗IBD的新方法,其最终目的是改变疾病进程。本发明人考虑了,比当今治疗更有效的IBD治疗可能需要这样的药物,其并非仅影响一种转录因子(TF)如NFκB,而是同时影响两种或更多种TF。组合调控是强大的机制,其经由整合多重信号传导途径,使得能够紧密控制基因表达,诱导对于促进非常特异性的生物应答的启动所需的不同TF,所述启动可能涉及两种或更多种不同TF之间的功能协同作用或协作相互作用。不希望受任何理论的束缚,本发明人已发现式(I)的化合物在减轻IBD的症状方面是格外有效的,并且考虑到此类优异的效力可基于化合物在哺乳动物的细胞中的多重效应,即NFκB和NFAT的抑制以及AP-1活性的增强。此类组合活性可能是在例如肠粘膜上获得的非常有利效应的原因,伴随异常高的粘膜愈合,如通过直肠出血的停止观察到,所述直肠出血是用于鉴定粘膜炎症水平的可靠症状评分。

[0027] 因此,第一个方面是式(I)的化合物

[0028]  (I)

[0029] 或者其药学上可接受的盐或溶剂化物;其中

[0030] R_1选自C1-C6烷基和C3-C6环烷基;

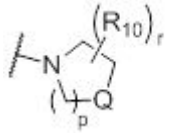
[0031] R_2选自H和C1-C3烷基;

[0032] R_3、R_4、R_5和R_6独立地选自氢、C1-C3烷基、C1-C3烷氧基、C1-C3烷硫基、氟、氯、溴、苯基和苄基,其中任何烷基任选地由一个或多个氟取代;

[0033] R_7选自氢和C1-C3烷基;

[0034] R_8和R_9独立地选自C1-C6烷基,或

[0035] R_8和R_9连同它们均与之附着的氮原子一起形成式(II)的部分

[0036]  (II) ;

[0037] r是0或1;

[0038] R_{10}选自C1-C3烷基和C3-C4环烷基;所述烷基和环烷基任选地由羟基、卤素、氰基、$COOR_{12}$或NHR_{13}取代;

[0039] Q选自CHR_{11}、NR_{11}和O;

[0040] R_{11}选自氢、C1-C3烷基和C3-C4环烷基;所述烷基和环烷基任选地由羟基、卤素、氰基、$COOR_{12}$或NHR_{13}取代;

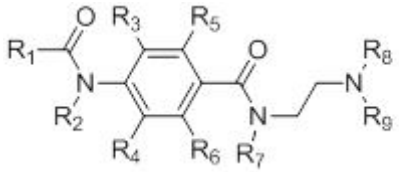
[0041] R_{12}和R_{13}独立地选自氢、C1-C3烷基和C3-C4环烷基;

[0042] 当Q是CHR_{11}时,p是1、2或3;和

[0043] 当Q选自NR_{11}和O时,p是2或3;

[0044] 其用于治疗起因于病理性炎症的疾病,条件是该疾病不是与嗜酸性粒细胞浸润相关的急性或慢性呼吸道炎症。

[0045] 一个进一步方面是式(I)的化合物

[0046]  (I)

[0047] 或者其药学上可接受的盐或溶剂化物;其中

[0048] R_1选自C1-C6烷基和C3-C6环烷基;

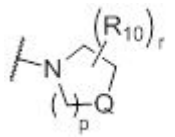
[0049] R_2选自H和C1-C3烷基;

[0050] R_3、R_4、R_5和R_6独立地选自氢、C1-C3烷基、C1-C3烷氧基、C1-C3烷硫基、氟、氯、溴、苯基和苄基,其中任何烷基任选地由一个或多个氟取代;

[0051] R_7选自氢和C1-C3烷基;

[0052] R_8和R_9独立地选自C1-C6烷基,或

[0053] R_8和R_9连同它们均与之附着的氮原子一起形成式(II)的部分

[0054]  (II) ；

[0055] r是0或1；

[0056] R_{10}选自C1-C3烷基和C3-C4环烷基；所述烷基和环烷基任选地由羟基、卤素、氰基、$COOR_{12}$或NHR_{13}取代；

[0057] Q选自CHR_{11}、NR_{11}和O；

[0058] R_{11}选自氢、C1-C3烷基和C3-C4环烷基；所述烷基和环烷基任选地由羟基、卤素、氰基、$COOR_{12}$或NHR_{13}取代；

[0059] R_{12}和R_{13}独立地选自氢、C1-C3烷基和C3-C4环烷基；

[0060] 当Q是CHR_{11}时，p是1、2或3；和

[0061] 当Q选自NR_{11}和O时，p是2或3；

[0062] 条件是该化合物并不选自：

[0063] N-[2-(二乙氨基)乙基]-4-(丙酰氨基)苯甲酰胺，

[0064] 4-乙酰氨基-3-氯-N-[2-(二乙氨基)乙基]苯甲酰胺，

[0065] 4-乙酰氨基-N-[2-(二乙氨基)乙基]-2-甲氧基苯甲酰胺，

[0066] 4-乙酰氨基-5-氯-N-[2-(二乙氨基)乙基]-2-甲氧基苯甲酰胺，

[0067] N-[2-(二乙氨基)乙基]-2-甲氧基-4-(丙酰氨基)苯甲酰胺，

[0068] N-[2-[二(丙-2-基)氨基]乙基]-2-乙氧基-4-(丙酰氨基)苯甲酰胺，

[0069] N-[2-(二乙氨基)乙基]-2-乙氧基-4-(丙酰氨基)苯甲酰胺，

[0070] 4-[乙酰基(甲基)氨基]-N-[2-(二乙氨基)乙基]苯甲酰胺，

[0071] 4-(丁酰氨基)-N-[2-(二乙氨基)乙基]苯甲酰胺，

[0072] N-[2-(二乙氨基)乙基]-4-(戊酰氨基)苯甲酰胺，

[0073] N-[2-(二乙氨基)乙基]-2-甲氧基-4-(4-甲基戊酰氨基)苯甲酰胺，

[0074] 4-乙酰氨基-N-[2-(二乙氨基)乙基]苯甲酰胺，

[0075] 4-丙酰氨基-2-甲氧基-N-(2-吗啉-4-基-乙基)-苯甲酰胺，

[0076] 4-乙酰氨基-N-(2-吗啉-4-基-乙基)苯甲酰胺，

[0077] N-(2-吗啉-4-基乙基)-4-(戊酰氨基)苯甲酰胺，

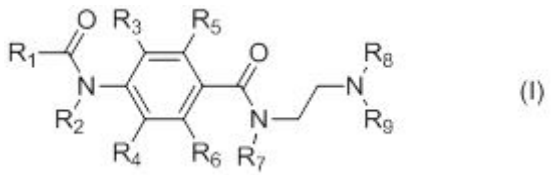
[0078] 4-丙酰氨基-N-(2-二异丙氨基-乙基)-2-乙氧基-苯甲酰胺，

[0079] 4-丙酰氨基-N-(2-二丁氨基-乙基)-2-乙氧基-苯甲酰胺，

[0080] 4-丙酰氨基-2-甲氧基-N-(2-哌啶-1-基-乙基)-苯甲酰胺，和

[0081] 4-丙酰氨基-2-甲氧基-N-(2-吡咯烷-1-基-乙基)-苯甲酰胺。

[0082] 一个进一步方面是式(I)的化合物

[0083]  (I)

[0084] 或者其药学上可接受的盐或溶剂化物；其中

[0085] R_1选自C1-C6烷基和C3-C6环烷基；

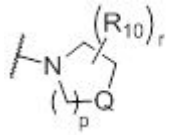
[0086] R_2选自H和C1-C3烷基;

[0087] R_3、R_4、R_5和R_6独立地选自氢、C1-C3烷基、C1-C3烷氧基、C1-C3烷硫基、氟、氯、溴、苯基和苄基,其中任何烷基任选地由一个或多个氟取代;

[0088] R_7选自氢和C1-C3烷基;

[0089] R_8和R_9独立地选自C1-C6烷基,或

[0090] R_8和R_9连同它们均与之附着的氮原子一起形成式(II)的部分

[0091]  (II) ;

[0092] r是0或1;

[0093] R_{10}选自C1-C3烷基和C3-C4环烷基;所述烷基和环烷基任选地由羟基、卤素、氰基、$COOR_{12}$或NHR_{13}取代;

[0094] Q选自CHR_{11}、NR_{11}和O;

[0095] R_{11}选自氢、C1-C3烷基和C3-C4环烷基;所述烷基和环烷基任选地由羟基、卤素、氰基、$COOR_{12}$或NHR_{13}取代;

[0096] R_{12}和R_{13}独立地选自氢、C1-C3烷基和C3-C4环烷基;

[0097] 当Q是CHR_{11}时,p是1、2或3;和

[0098] 当Q选自NR_{11}和O时,p是2或3;

[0099] 其用于疗法中,条件是该化合物并不选自:

[0100] 4-乙酰氨基-3-氯-N-[2-(二乙氨基)乙基]苯甲酰胺,

[0101] 4-乙酰氨基-5-氯-N-[2-(二乙氨基)乙基]-2-甲氧基苯甲酰胺,

[0102] N-[2-(二乙氨基)乙基]-4-(戊酰氨基)苯甲酰胺,和

[0103] 4-乙酰氨基-N-[2-(二乙氨基)乙基]苯甲酰胺。

[0104] 在一些实施方案中,提供了药物制剂,其包含如本文上文定义的式(I)的化合物、或者其药学上可接受的盐或溶剂化物,以及任选地药学上可接受的赋形剂;

[0105] 条件是该化合物并不选自:

[0106] 4-乙酰氨基-3-氯-N-[2-(二乙氨基)乙基]苯甲酰胺,

[0107] 4-乙酰氨基-5-氯-N-[2-(二乙氨基)乙基]-2-甲氧基苯甲酰胺,

[0108] N-[2-(二乙氨基)乙基]-4-(戊酰氨基)苯甲酰胺,和

[0109] 4-乙酰氨基-N-[2-(二乙氨基)乙基]苯甲酰胺。

[0110] 一个有利的方面是如本文定义的式(I)的化合物,其用于治疗哺乳动物中起因于病理性炎症的疾病,对于所述哺乳动物,常规抗TNF-α治疗(使用TNF-α拮抗剂)是没有用处的,例如用于治疗对于其而言常规抗TNF-α治疗已失败或是禁忌的患者,条件是该疾病不是与嗜酸性粒细胞浸润相关的急性或慢性呼吸道炎症。

[0111] 在一些实施方案中,起因于病理性炎症的疾病是选自IBD、银屑病和RA的疾病。在一些实施方案中,起因于病理性炎症的疾病是IBD或RA。在一些实施方案中,起因于病理性炎症的疾病是IBD。

[0112] 在一些实施方案中,提供了如本文上文定义的式(I)的化合物用于治疗IBD的至少一种症状,例如选自腹泻、直肠出血、体重减轻、粘膜溃疡、肠隐窝破坏和白细胞浸润到肠粘

膜内的至少一种症状。

[0113] 在一些实施方案中,提供了式(I)的化合物用于治疗粘膜溃疡,例如与IBD关联的。

[0114] 在一些实施方案中,提供了式(I)的化合物用于治疗肠粘膜的难治性损伤,例如IBD中的。

[0115] 一个进一步方面是药物组合物,其包含如本文定义的式(I)的化合物和进一步的治疗活性成分、以及任选地药学上可接受的赋形剂的组合。此类组合物可特别用于治疗起因于病理性炎症的疾病,例如IBD或RA。

[0116] 一个进一步方面是部件试剂盒(kit-of-parts),其包含如本文上文定义的式(I)的化合物以及(ii)进一步的治疗活性成分的组合,其中组分(i)和(ii)各自任选地与药学上可接受的赋形剂掺和进行配制。此类部件试剂盒可特别用于治疗病理性炎症,例如IBD或RA。

[0117] 再进一步的方面是如本文上文定义的式(I)的化合物或者其盐或溶剂化物,在制造用于治疗哺乳动物中起因于病理性炎症的疾病的药剂中的用途,对于所述哺乳动物,抗TNF-α治疗是没有用处的,条件是该疾病不是与嗜酸性粒细胞浸润相关的急性或慢性呼吸道炎症。

[0118] 一个进一步方面是用于治疗哺乳动物中起因于病理性炎症的疾病的方法,对于所述哺乳动物,抗TNF-α治疗是没有用处的,条件是该疾病不是与嗜酸性粒细胞浸润相关的急性或慢性呼吸道炎症,所述方法包括向哺乳动物施用治疗有效量的式(I)的化合物。

[0119] 通过参考下述详细描述和实施例,将理解本发明的其它特点和优点。

[0120] 发明详述

[0121] 定义

[0122] 如本文使用的,并且除非另有说明且除非从上下文以其他方面显而易见,否则下述术语各自应该具有下文阐述的定义。

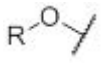
[0123] 术语“Cn烷基”指在链中含有n个碳原子的直链或支链饱和烃基原子团,即式C_nH_{2n+1}的部分。

[0124] 术语“Cn-Cm烷基”指在链中含有范围为n至m的碳原子数目的直链或支链烷基原子团,其中n和m均为整数,且m大于n。

[0125] 术语“Cn环烷基”指式C_nH_{2n-1}的环状烃基原子团。

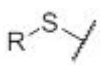
[0126] 术语“Cn-Cm环烷基”指在环中含有范围为n至m的碳原子数目的环状烃基原子团,其中n和m均为整数,且m大于n。

[0127] 术语“Cn-Cm烷氧基”指下式的部分

[0128] 

[0129] 其中R是Cn-Cm烷基。例如,甲氧基是C1烷氧基。

[0130] 术语“Cn-Cm烷硫基”指下式的部分

[0131] 

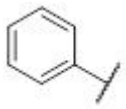
[0132] 其中R是Cn-Cm烷基。例如,甲硫基是C1烷硫基。

[0133] 术语“卤素”指F、Cl、Br或I;优选F、Cl或Br。

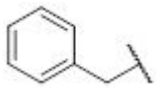
[0134] 术语“羟基”指部分

[0135] 。

[0136] 术语“苯基”指下式的原子团

[0137] 

[0138] 术语“苄基”指下式的原子团

[0139] 。

[0140] 如本文使用的,“AABZ”意指如本文所述的式(I)的化合物,除非另有说明或从上下文显而易见。此外,除非另有说明或从上下文显而易见,否则该术语还包括其药学上可接受的盐或溶剂化物(包括水合物)。

[0141] 如本文使用的,在数值或范围的上下文中,“约”意指所叙述或请求保护的数值或范围的±20%。

[0142] 如本文使用的,表述“与嗜酸性粒细胞浸润相关的急性或慢性呼吸道炎症”指例如在WO 2005/025498中公开的疾病,例如肺部炎症。

[0143] 如本文使用的,“施用(administration)”、“施用(administering)”等,意指向受试者(例如哺乳动物受试者,优选人)给予、分配或施加药剂、药物或药品,以缓解或治愈病理状况。经口施用是向受试者施用本化合物的一种方式。

[0144] 如本文使用的,如以毫克测量的化合物(例如AABZ)的“量”或“剂量”指制剂中存在的化合物的毫克数,与制剂的形式无关。“5.0 mg化合物的剂量”意指制剂中的化合物的量为5.0mg,与制剂的形式无关。因此,当采取盐例如盐酸盐的形式时,由于存在另外的酸,提供5.0 mg游离碱化合物的剂量所需的盐形式的重量将大于5.0 mg。

[0145] 如本文使用的,“抗TNF-α治疗”指旨在减少TNF-α活性和/或TNF-α产生的治疗,通常用于治疗目的,例如用于治疗炎性病症。

[0146] 如本文使用的,“AP-1”意指激活蛋白-1。

[0147] 如本文使用的,“组合”意指通过同时或分开(例如序贯或伴随)施用,用于疗法中的化合物的集合。同时施用指两种活性成分(例如AABZ和进一步的治疗活性剂)的掺和物(无论是真正的混合物、悬浮液、乳状液还是其它物理组合)的施用。在这种情况下,组合可以是AABZ和进一步试剂的掺和物;或AABZ和进一步试剂可以在分开的容器中提供,并且临施用前组合。分开施用可以是序贯的(即连续的)或伴随的(即同时发生的)。

[0148] 分开施用指将AABZ和进一步的治疗活性剂作为分开制剂的伴随或序贯施用,但同时或在时间上足够接近一起用于观察到相对于单独的AABZ和进一步的治疗活性剂中的任一种的活性,至少是累加的活性。

[0149] 如本文使用的,“CD”意指克罗恩氏病。

[0150] 如本文使用的,“Cpd A”意指4-乙酰氨基-3-氯-N-[2-(二乙氨基)乙基]苯甲酰胺(N-乙酰基地氯普胺)盐酸盐。

[0151] 如本文使用的,“起因于病理性炎症的疾病”指疾病,例如炎性肠病、风湿性疾病、自身免疫性疾病,以及进一步地,在其中炎症起主要作用的此类疾病,例如阿尔茨海默氏病、动脉粥样硬化和中风。更特别地,如本文使用的,“起因于病理性炎症的疾病”指选自溃

疡性结肠炎、克罗恩氏病、类风湿性关节炎、银屑病关节炎、系统性红斑狼疮、强直性脊柱炎、银屑病、多发性硬化和I型糖尿病的疾病和病症，且特别指选自溃疡性结肠炎、克罗恩氏病和类风湿性关节炎的疾病。

[0152] 如本文使用的，“DSS”意指葡聚糖硫酸钠。

[0153] 如本文使用的，当指治疗活性剂例如AABZ的量时，“有效的”指这样的量，当以本发明的方式使用时，所述量足以产生与合理的益处/风险比相称的所需治疗应答，而无过度的不利副作用(例如毒性、刺激性或变应性应答)。

[0154] 如本文使用的，“赋形剂”指与药剂的活性成分一起配制的物质，将其包括在内用于诸如以下目的如长期稳定化，对固体制剂提供体积，充当载体和/或稀释剂，对最终剂型中的活性成分赋予治疗增强，例如通过促进吸收、减少粘度或增加溶解度。赋形剂在制造过程中也可以是有用的，例如通过促进粉末流动性或提供不粘特性。赋形剂的实例是抗粘剂、粘合剂、包衣、色素、崩解剂、调味料、助流剂、润滑剂、防腐剂、吸附剂、甜味剂和媒介物(载体)。

[0155] 如本文使用的，“IκB”意指κB的抑制剂。

[0156] 如本文使用的，“炎性肠病”或“IBD”指与炎症和/或溃疡相关的肠疾病，并且包括例如克罗恩氏病和溃疡性结肠炎。

[0157] 如本文使用的，受试者中的疾病进展或疾病并发症的“抑制”，意指预防或减少受试者中的疾病进展和/或疾病并发症。

[0158] 如本文使用的，“MH”意指粘膜愈合。

[0159] 如本文使用的，“粘膜愈合”指例如肠粘膜的粘膜溃疡减轻。愈合可以是完全的或部分的，并且可以是永久的或不是永久的，例如持续数周、数月或数年的时间段。可以通过症状如腹泻、直肠出血和疼痛的减轻来观察粘膜愈合。粘膜愈合也可以通过内窥镜检查(结肠镜检查)来确定。

[0160] 如本文使用的，“NFAT”意指活化T细胞的核因子。

[0161] 如本文使用的，“NFκB”意指核因子κB。

[0162] 如本文使用的，“患者”或“受试者”指选自动物和人的哺乳动物患者或受试者。

[0163] 如本文使用的，“药学上可接受的”指这样的物质，其适合于用于人和/或动物，在正常使用时一般是安全且无毒的，即没有过度的不利副作用(例如毒性、刺激性和变应性应答)，与合理的益处/风险比相称。

[0164] 如本文使用的，“SASP”意指柳氮磺吡啶。

[0165] 如本文使用的，“其盐”是通过制备化合物的盐或碱盐进行改性的本化合物的盐。在这方面，术语“药学上可接受的盐”指本发明的化合物的相对无毒的、无机和有机酸或碱加成盐。例如，制备此类盐的一种手段是通过用无机酸处理本发明的化合物。

[0166] 如本文使用的，“溶剂化物”意指化合物(例如式(I)的化合物)与一种或多种溶剂分子例如通过氢键合的物理缔合。“溶剂化物”涵盖溶液相和可分离的溶剂化物两者。示例性的溶剂化物包括但不限于水合物、乙醇化物、甲醇化物和异丙醇化物。溶剂化方法是本领域普通技术人员一般已知的。

[0167] 如本文使用的，“患有起因于病理性炎症的疾病的受试者”意指在临床上诊断为患有此类疾病的受试者。

[0168] 如本文使用的,与起因于病理性炎症的疾病相关的“症状”包括与该疾病相关的任何临床或实验室表现,并不限于受试者可以感觉或观察到的症状。

[0169] 如本文使用的,“TF”意指转录因子,其是控制遗传信息从DNA到信使RNA的转录速率的蛋白质。

[0170] 如本文使用的,“TNF”意指肿瘤坏死因子。

[0171] 如本文使用的,“TNF-α”意指肿瘤坏死因子α。

[0172] 如本文使用的,“治疗”涵盖例如诱导抑制、消退或停滞疾病或病症例如IBD,或者缓和、减轻、压制、抑制疾病或病症的症状,减少疾病或病症的症状的严重性,消除或基本上消除或改善疾病或病症的症状。

[0173] 如本文使用的,“UC”意指溃疡性结肠炎。

[0174] *式(I)的化合物*

[0175] 在如本文定义的式(I)的化合物中,R_1选自C1-C6烷基和C3-C6环烷基。在一些实施方案中,R_1选自C1-C5烷基和C3-C5环烷基,例如C1-C4烷基和C3-C4环烷基、或C1-C3烷基和C3环烷基。在一些实施方案中,R_1选自C1-C6烷基,例如C1-C5烷基或C1-C4烷基或C1-C3烷基或C1-C2烷基。在一些实施方案中,R_1选自甲基、乙基、正丙基、异丙基、环丙基、正丁基、仲丁基、异丁基、叔丁基、环丁基、正戊基、仲戊基、异戊基、叔戊基、新戊基和环戊基;例如甲基、乙基、正丙基、异丙基、环丙基、正丁基、仲丁基、异丁基、叔丁基、正戊基、仲戊基、异戊基、叔戊基和新戊基。在一些实施方案中,R_1选自甲基、乙基、正丙基、异丙基、环丙基、正丁基、仲丁基、异丁基、叔丁基和环丁基,例如甲基、乙基、正丙基、异丙基、环丙基、正丁基、仲丁基、异丁基和叔丁基。在一些实施方案中,R_1选自甲基、乙基、正丙基、异丙基和环丙基,例如甲基、乙基、正丙基和异丙基。在一些实施方案中,R_1选自甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、仲丁基、异丁基、叔丁基、正戊基、仲戊基、异戊基、叔戊基和新戊基;例如甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、仲丁基、异丁基和叔丁基;或甲基、乙基、正丙基和异丙基;例如甲基、乙基和异丙基。在一些实施方案中,R_1是甲基或乙基。在一些实施方案中,R_1是甲基。在一些实施方案中,R_1是乙基。在一些实施方案中,R_1是异丙基。

[0176] R_2部分选自氢和C1-C3烷基。在一些实施方案中,R_2选自氢、甲基、乙基、正丙基和异丙基;例如氢、甲基和乙基,或氢和甲基。在一些实施方案中,R_2是氢。

[0177] R_3、R_4、R_5和R_6部分独立地选自氢、C1-C3烷基、C1-C3烷氧基、C1-C3烷硫基、氟、氯、溴、苯基和苄基,其中任何烷基任选地由一个或多个氟取代。在一些实施方案中,R_3、R_4、R_5和R_6独立地选自氢、C1-C3烷基、C1-C3烷氧基、C1-C3烷硫基和氟、氯、溴,其中任何烷基任选地由一个或多个氟取代。在一些实施方案中,R_3、R_4、R_5和R_6独立地选自氢、C1-C3烷基、C1-C3烷氧基和氟、氯、溴,其中任何烷基任选地由一个或多个氟取代。在再其它实施方案中,R_3、R_4、R_5和R_6独立地选自氢、C1-C3烷基和氟、氯、溴,其中任何烷基任选地由一个或多个氟取代。在再其它实施方案中,R_3、R_4、R_5和R_6独立地选自氢、C1-C3烷氧基和氟、氯、溴,其中任何烷基任选地由一个或多个氟取代。在再其它实施方案中,R_3、R_4、R_5和R_6独立地选自氢、C1-C3烷氧基、C1-C3烷硫基和氟、氯、溴,其中任何烷基任选地由一个或多个氟取代。在再进一步的实施方案中,R_3、R_4、R_5和R_6独立地选自氢和氟、氯、溴。

[0178] 当R_3、R_4、R_5和R_6中的任何一个选自C1-C3烷基时,它例如可以选自甲基和乙基;特别地,它可以是甲基。

[0179] 当R_3、R_4、R_5和R_6中的任何一个选自C1-C3烷氧基时，它例如可以选自甲氧基和乙氧基；特别地，它可以是甲氧基。在一些实施方案中，R_5和R_6不是C1-C3烷氧基。

[0180] 当R_3、R_4、R_5和R_6中的任何一个选自C1-C3烷硫基时，它例如可以选自甲硫基和乙硫基；特别地，它可以是甲硫基。

[0181] 当R_3、R_4、R_5和R_6中的任何一个是选自氟、氯和溴的卤素时，所述卤素选自氯和溴，特别地，它是氯。在一些进一步的实施方案中，当R_3、R_4、R_5和R_6中的任何一个是选自氟、氯和溴的卤素时，所述卤素更多地选自氟和氯。

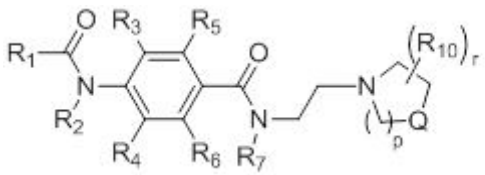
[0182] 在一些实施方案中，R_3、R_4、R_5和R_6独立地选自氢、甲基、乙基、甲氧基、乙氧基、甲硫基、氟、氯、溴、三氟甲基、苯基和苄基，例如氢、甲基、乙基、甲氧基、乙氧基、甲硫基、氟、氯、溴和三氟甲基；或氢、甲基、乙基、甲氧基、乙氧基、氟、氯、溴和三氟甲基；例如氢、甲基、甲氧基、氟、氯、溴和三氟甲基；或氢、甲基、甲氧基、氯和三氟甲基，或氢、甲基、甲氧基和氯；或氢、甲氧基和氯；或氢、甲基和氯；例如氢和氯。

[0183] 在上述实施方案的一些中，R_3、R_4、R_5和R_6中的至少一个，更优选至少两个是氢。在上述实施方案的一些中，R_3、R_4、R_5和R_6中的两个是氢。在上述实施方案的一些中，R_3、R_4、R_5和R_6中的三个是氢。在上述实施方案的一些中，R_3、R_4、R_5和R_6中的每一个是氢。在上述实施方案的一些中，R_3、R_4、R_5和R_6中的至少一个与氢不同。在上述实施方案的一些中，R_3、R_4、R_5和R_6之一与氢不同，且另外三个是氢；例如R_3、R_4、R_5和R_6之一(例如R_3)是卤素，例如氯；且另外三个是氢。在上述实施方案的一些中，R_3与氢不同，并且R_4、R_5和R_6中的每一个是氢。在一些实施方案中，R_5与氢不同，并且R_3、R_4和R_6中的每一个是氢。在一些实施方案中，R_3、R_4、R_5和R_6之一(例如R_3)是氟、氯或溴，特别是氯；且另外三个是氢。在一些实施方案中，R_3是氢或卤素，例如氢或氯；并且R_4、R_5和R_6是氢。在一些实施方案中，R_4和R_6是氢；例如R_4和R_6是氢，且R_3和R_5中的至少一个与氢不同，例如R_3和R_5均与氢不同。在一些实施方案中，R_4和R_5是氢；例如R_4和R_5是氢，并且R_3和R_6中的至少一个与氢不同，例如R_3和R_6均与氢不同。在一些实施方案中，R_3和R_4是氢；例如R_3和R_4是氢，并且R_5和R_6中的至少一个与氢不同，例如R_5和R_6均与氢不同。在上述实施方案的一些中，R_5和R_6不是甲氧基或乙氧基。

[0184] R_7部分选自氢和C1-C3烷基。在一些实施方案中，R_7选自氢、甲基、乙基、丙基和异丙基；例如氢、甲基、乙基和丙基。在一些实施方案中，R_7选自氢、甲基和乙基。在一些实施方案中，R_7选自氢和甲基。在一些实施方案中，R_7是氢。

[0185] R_8和R_9部分独立地选自C1-C6烷基，或R_8和R_9连同它们均与之附着的氮原子一起形成如本文定义的式(II)的部分。在一些实施方案中，R_8和R_9独立地选自C1-C6烷基。当R_8和R_9选自C1-C6烷基时，R_8和R_9例如可以选自C1-C5烷基；或C1-C4烷基；或C1-C3烷基；例如甲基和乙基。在一些实施方案中，当R_8和R_9选自C1-C6烷基时，R_8和R_9均为乙基。

[0186] 在一些实施方案中，R_8和R_9连同它们均与之附着的氮原子一起形成如本文定义的式(II)的部分，在所述情况下，式(I)的化合物可以由式(Ia)表示

[0187] 

(Ia)

[0188] 其中R_1-R_7、R_{10}、Q、p和r如本文定义的。

[0189] 在式(II)的部分中,r是0或1。在一些实施方案中,r是0。在一些实施方案中,r是1。

[0190] R_{10}部分选自C1-C3烷基和C3-C4环烷基;所述烷基和环烷基任选地由羟基、卤素、氰基、$COOR_{12}$或NHR_{13}取代。在一些实施方案中,R_{10}选自甲基、乙基和环丙基,所述甲基、乙基和环丙基任选地由羟基、卤素、氰基、$COOR_{12}$或NHR_{13}取代。在一些实施方案中,R_{10}选自任选地由羟基、卤素和氰基取代的C1-C3烷基和C3-C4环烷基;例如由卤素,例如氟取代的C1-C3烷基和C3-C4环烷基。在一些实施方案中,R_{10}选自C1-C3烷基和C3-C4环烷基,例如甲基、乙基和环丙基,特别是甲基。

[0191] Q部分选自CHR_{11}、NR_{11}和O。在一些实施方案中,Q选自CHR_{11}和NR_{11}。在一些实施方案中,Q选自CHR_{11}和O。在一些实施方案中,Q是CHR_{11}。在一些其它实施方案中,Q选自NR_{11}和O。

[0192] R_{11}部分选自氢、C1-C3烷基和C3-C4环烷基;所述烷基和环烷基任选地由羟基、卤素、氰基、$COOR_{12}$或NHR_{13}取代。在一些实施方案中,R_{11}选自氢、甲基、乙基和环丙基,所述甲基、乙基和环丙基任选地由羟基、卤素、氰基、$COOR_{12}$或NHR_{13}取代。在一些实施方案中,R_{11}选自氢、C1-C3烷基和C3-C4环烷基,所述烷基和环烷基任选地由羟基、卤素或氰基,例如卤素,例如氟取代。在一些实施方案中,R_{11}选自氢、C1-C3烷基和C3-C4环烷基,例如氢、甲基、乙基和环丙基,或氢、甲基和乙基;特别是氢和甲基。在一些实施方案中,R_{11}是氢。在一些其它实施方案中,R_{11}如本文上文定义的,但与氢不同。

[0193] 当R_{11}是由羟基、卤素、氰基、$COOR_{12}$或NHR_{13}取代的C1-C3烷基或C3-C4环烷基时,此类取代基的数目可以是一个或多个,例如1-3或1-2或1个。

[0194] R_{12}部分选自氢、C1-C3烷基和C3-C4环烷基。在一些实施方案中,R_{12}选自氢、甲基、乙基、正丙基、异丙基和环丙基,例如氢、甲基、乙基、正丙基和异丙基;或氢、甲基和乙基,例如氢和甲基。在一些实施方案中,R_{12}选自氢、C1-C3烷基和C3-C4环烷基。在一些实施方案中,R_{12}选自C1-C3烷基和C3-C4环烷基,例如甲基、乙基、正丙基、异丙基和环丙基;甲基、乙基、正丙基和异丙基;或甲基和乙基,例如R_{12}是甲基。在一些其它实施方案中,R_{12}是氢。

[0195] R_{13}部分选自氢、C1-C3烷基和C3-C4环烷基。在一些实施方案中,R_{13}选自氢、甲基、乙基、正丙基、异丙基和环丙基,例如氢、甲基、乙基、正丙基和异丙基;或氢、甲基和乙基,例如氢和甲基。在一些实施方案中,R_{13}选自氢、C1-C3烷基和C3-C4环烷基。在一些实施方案中,R_{13}选自C1-C3烷基和C3-C4环烷基,例如甲基、乙基、正丙基、异丙基和环丙基;甲基、乙基、正丙基和异丙基;或甲基和乙基,例如R_{13}是甲基。在一些其它实施方案中,R_{13}是氢。

[0196] 在式(II)的部分中,当Q是CHR_{11}时,p是1、2或3;并且当Q选自NR_{11}和O时,p是2或3。在一些实施方案中,p是2或3。在一些实施方案中,p是2。在一些实施方案中,Q是CHR_{11},且p是1或2。在一些实施方案中,Q是CHR_{11},且p是2。在一些其它实施方案中,Q是CHR_{11},且p是1。

[0197] 在一些实施方案中,R_1是C1-C6烷基;R_2是氢;R_7是氢;R_8和R_9独立地选自C1-C6烷基,或R_8和R_9连同它们均与之附着的氮原子一起形成如本文定义的式(II)的部分;R_{10}是C1-C3烷基;Q是CHR_{11};且R_{11}选自氢和C1-C3烷基。在一些实施方案中,R_1是C1-C6烷基;R_2是氢;R_7是氢;且R_8和R_9独立地选自C1-C6烷基。在这些实施方案的一些中,R_1、R_8和R_9独立地选自C1-C3烷基。

[0198] 在一些进一步实施方案中,R_1是C1-C3烷基;R_2、R_4、R_5和R_7是氢;且R_8和R_9独立地选自C1-C3烷基。在这些实施方案的一些中,R_1选自甲基、乙基和异丙基;并且R_8和R_9是相同或不同的,且选自甲基、乙基和正丙基。在一些进一步实施方案中,R_1选自甲基、乙基和异丙

基;R_2、R_4、R_5、R_6和R_7是氢;并且R_8和R_9是相同或不同的,且选自甲基、乙基和正丙基。

[0199] 在一些实施方案中,R_2选自氢和甲基;R_3、R_4、R_5和R_6独立地选自氢和氯;R_7是氢;并且R_8和R_9是相同或不同的,且选自甲基、乙基和正丙基。

[0200] 在一些实施方案中,R_1选自甲基、乙基和异丙基;R_2是氢或甲基;R_3是氯或氢;R_4、R_5、R_6和R_7是氢;并且R_8和R_9是相同或不同的,且选自甲基、乙基和正丙基。在一些实施方案中,R_1选自甲基、乙基和异丙基;R_2是氢或甲基;R_3是氯或氢;R_4、R_5、R_6和R_7是氢;且R_8和R_9是乙基。在一些实施方案中,R_1选自甲基、乙基和异丙基;R_2是氢;R_3是氯或氢;R_4、R_5、R_6和R_7是氢;并且R_8和R_9是相同或不同的,且选自甲基、乙基和正丙基。在一些实施方案中,R_1选自甲基、乙基和异丙基;R_2是氢;R_3是氯;R_4、R_5、R_6和R_7是氢;并且R_8和R_9是相同或不同的,且选自甲基、乙基和正丙基。

[0201] 在一些实施方案中,如本文定义地使用的式(I)的化合物选自:

[0202] 4-乙酰氨基-3-氯-N-[2-(二乙氨基)乙基]苯甲酰胺,

[0203] 4-丙酰氨基-3-氯-N-[2-(二乙氨基)乙基]苯甲酰胺,

[0204] 4-异丁酰氨基-3-氯-N-[2-(二乙氨基)乙基]苯甲酰胺,

[0205] 4-乙酰氨基-N-[2-(二乙氨基)乙基]苯甲酰胺,

[0206] 4-丙酰氨基-N-[2-(二乙氨基)乙基]苯甲酰胺,和

[0207] 4-异丁酰氨基-N-[2-(二乙氨基)乙基]苯甲酰胺。

[0208] 在一些实施方案中,如本文定义地使用的式(I)的化合物选自:

[0209] 4-乙酰氨基-3-氯-N-[2-(二乙氨基)乙基]苯甲酰胺,

[0210] 4-丙酰氨基-3-氯-N-[2-(二乙氨基)乙基]苯甲酰胺,

[0211] 4-异丁酰氨基-3-氯-N-[2-(二乙氨基)乙基]苯甲酰胺,和

[0212] 4-乙酰氨基-N-[2-(二乙氨基)乙基]苯甲酰胺。

[0213] 在一些实施方案中,如本文定义地使用的式(I)的化合物选自:

[0214] 4-乙酰氨基-3-氯-N-[2-(二乙氨基)乙基]苯甲酰胺,

[0215] 4-丙酰氨基-3-氯-N-[2-(二乙氨基)乙基]苯甲酰胺,和

[0216] 4-异丁酰氨基-3-氯-N-[2-(二乙氨基)乙基]苯甲酰胺。

[0217] 在一些实施方案中,如本文定义地使用的式(I)的化合物是4-乙酰氨基-3-氯-N-[2-(二乙氨基)乙基]苯甲酰胺。

[0218] 在一些进一步实施方案中,用于疗法中的式(I)的化合物选自:

[0219] N-[2-(二乙氨基)乙基]-4-(丙酰氨基)苯甲酰胺,

[0220] 4-丙酰氨基-3-氯-N-[2-(二乙氨基)乙基]苯甲酰胺,和

[0221] 4-异丁酰氨基-3-氯-N-[2-(二乙氨基)乙基]苯甲酰胺。

[0222] 在一些实施方案中,如本文公开的式(I)的化合物选自:

[0223] 4-丙酰氨基-3-氯-N-[2-(二乙氨基)乙基]苯甲酰胺,和

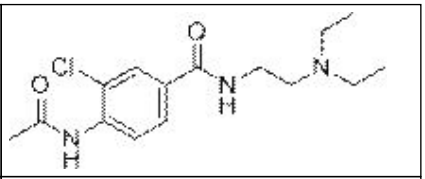
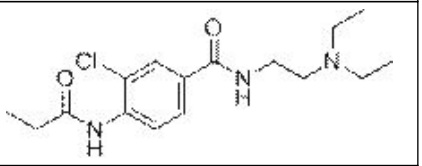
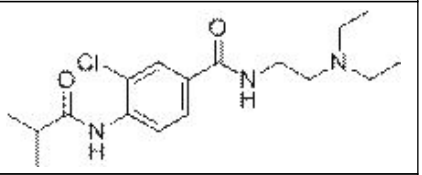
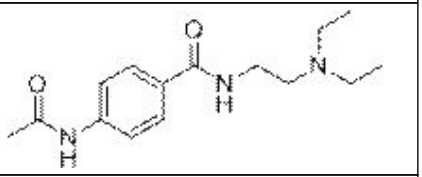
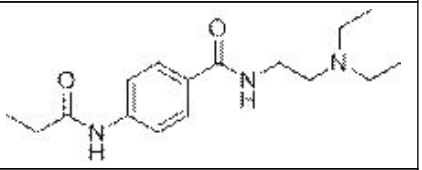
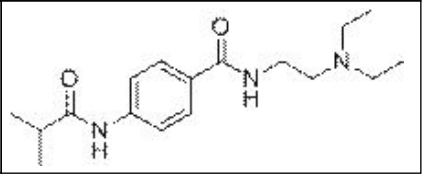
[0224] 4-异丁酰氨基-3-氯-N-[2-(二乙氨基)乙基]苯甲酰胺。

[0225] 在一些实施方案中,式(I)的化合物是4-丙酰氨基-3-氯-N-[2-(二乙氨基)乙基]苯甲酰胺。在一些实施方案中,式(I)的化合物是4-异丁酰氨基-3-氯-N-[2-(二乙氨基)乙基]苯甲酰胺。在一些实施方案中,AABZ是式(I)的化合物的盐酸盐,例如4-乙酰氨基-3-氯-N-[2-(二乙氨基)乙基]苯甲酰胺盐酸盐。

[0226] 本文提到的一些化合物的结构式显示于表1中。

[0227] 表1

[0228]

4-乙酰氨基-3-氯-N-[2-(二乙氨基)乙基]苯甲酰胺	
4-丙酰氨基-3-氯-N-[2-(二乙氨基)乙基]苯甲酰胺	
4-异丁酰氨基-3-氯-N-[2-(二乙氨基)乙基]苯甲酰胺	
4-乙酰氨基-N-[2-(二乙氨基)乙基]苯甲酰胺	
4-丙酰氨基-N-[2-(二乙氨基)乙基]苯甲酰胺	
4-异丁酰氨基-N-[2-(二乙氨基)乙基]苯甲酰胺	

[0229] *药学上可接受的盐*

[0230] AABZ可以作为式(I)的化合物的药学上可接受的盐,例如酸加成盐提供。在制备酸或碱加成盐时,优选使用形成适当地治疗上可接受的盐的此类酸或碱。此类酸的实例是氢卤酸、硫酸、磷酸、硝酸、脂族、脂环族、芳族或杂环羧酸或磺酸,例如甲酸、乙酸、丙酸、琥珀酸、乙醇酸、乳酸、苹果酸、酒石酸、柠檬酸、抗坏血酸、马来酸、羟基马来酸、丙酮酸、对羟基苯甲酸、扑酸、甲磺酸、乙磺酸、羟乙磺酸、卤代苯磺酸、甲苯磺酸或萘磺酸。碱加成盐包括衍生自无机碱的那些,例如铵或碱金属或碱土金属氢氧化物、碳酸盐、碳酸氢盐等等,以及衍生自有机碱的那些例如醇盐、烷基酰胺、烷基胺和芳基胺等等。可用于制备本发明的盐的碱的实例包括氢氧化钠、氢氧化钾、氢氧化铵、碳酸钾等等。在一些实施方案中,式(I)的化合物作为盐酸盐提供。

[0231] 例如,在美国专利号3,177,252中描述了与如本文使用的盐制剂及其制备方法有关的相关教导,并且此类教导在此通过引用并入本申请。

[0232] *药学上可接受的溶剂化物*

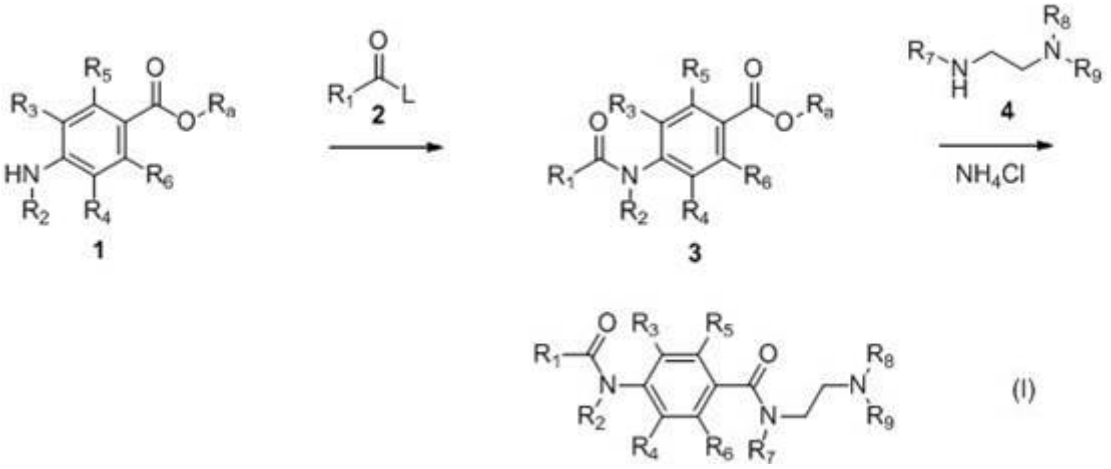
[0233] 根据本发明,任何药学上可接受的溶剂化物都视为可能的。示例性的溶剂化物包括但不限于水合物、乙醇化物、甲醇化物和异丙醇化物。在一些实施方案中,溶剂化物是水

合物。

[0234] *制备式(I)的化合物的方法*

[0235] 式(I)的化合物可以由本领域普通技术人员制备,例如通过遵循美国专利申请号2011/0027179和WO 2005/025498的一般程序。

[0236] 例如,式(I)的化合物可以通过包括如由下述反应方案所示的两个连续的亲核取代反应的方法制备:

[0237] 

[0238] 在上述反应方案中,其中R_a是例如C1-C3烷基的化合物1与其中L是合适的离去基团例如Cl的化合物2反应,以获得化合物3。随后在作为用于反应的催化剂的氯化铵的存在下,使化合物3与仲胺4反应,以获得如本文定义的式(I)的化合物。式(I)的化合物可以任选地转化为合适的药学上可接受的盐或溶剂化物,例如氢卤化物盐。

[0239] *式(I)的化合物的用途*

[0240] 式(I)的化合物或者其药学上可接受的盐或溶剂化物(在本文下文中统称为AABZ),可用于治疗起因于病理性炎症的疾病,条件是该疾病不是与嗜酸性粒细胞浸润相关的急性或慢性呼吸道炎症。

[0241] 在一些实施方案中,起因于病理性炎症的疾病如本文定义的,但不是呼吸道炎症。

[0242] 在一些实施方案中,起因于病理性炎症的疾病选自IBD、银屑病和RA。

[0243] 在一些实施方案中,该疾病是炎性疾病,例如IBD。在一些实施方案中,该疾病是RA。在一些实施方案中,IBD是UC。在一些实施方案中,IBD是CD。在一些实施方案中,该疾病是IBD或RA。在一些实施方案中,该疾病是UC、CD或RA。在一些实施方案中,该疾病是UC或CD。

[0244] 非常有利的是,AABZ可以用于治疗患者中起因于病理性炎症的疾病,对于所述患者,抗TNF-α治疗并不被视为有用的,例如因为患者无法对此类治疗提供足够的应答,或者因为此类治疗出于一些其它原因是禁忌的。因此,在一些实施方案中,提供AABZ用于治疗对于其而言抗TNF-α治疗已失败或是禁忌的患者。例如,患者可能是患有IBD的患者,并且对于其而言抗TNF-α治疗(即,使用TNF-α拮抗剂的治疗)无法提供IBD症状的充分缓解,或者出于一些其它原因不能通过此类方法对其进行治疗。

[0245] 症状根据炎症的严重性而变,并且范围可能从轻度到重度。

[0246] CD和UC两者共同的体征和症状包括腹泻、发烧和疲劳、腹痛和绞痛、便血和食欲不振。RA的症状包括关节疼痛、关节压痛、关节肿胀、关节发红和关节僵硬。

[0247] 一个特别有利的实施方案是用于治疗患有IBD例如UC或CD的患者的AABZ,对于所

述患者,抗TNF-α治疗已失败或是禁忌的。

[0248] 一个进一步的有利方面是用于治疗粘膜溃疡,例如肠粘膜溃疡,例如与IBD关联的肠粘膜溃疡的AABZ。

[0249] AABZ的有利特点与其对于多巴胺D2受体的低亲和力相联系,这基本上减少了发展不利运动障碍如短期锥体外束障碍和迟发性运动障碍的风险。因此,一个方面是AABZ,其可以用于慢性疾病的长期治疗,而无多巴胺D2受体阻断的负面效应。

[0250] 在一些实施方案中,AABZ是式(I)的化合物的药学上可接受的盐,特别是盐酸盐。

[0251] 在一些实施方案中,AABZ经由经口施用进行施用。在一些实施方案中,AABZ以优选地固体单位制剂进行施用,所述固体单位制剂更优选为片剂。

[0252] 在一些实施方案中,AABZ每天进行施用。

[0253] 在一些实施方案中,AABZ的施用量为0.1-25 mg/kg(mg药物/kg受试者体重)/天(任何重量值基于非盐、非溶剂化物形式)。在其它实施方案中,AABZ的施用量为0.3-10 mg/kg/天。

[0254] 在一些实施方案中,AABZ的施用量为5.0-2000 mg/天或10-1000 mg/天。

[0255] 在一些实施方案中,AABZ每天施用一次。在其它实施方案中,AABZ每天施用两次。在其它实施方案中,AABZ每天施用3次。在另外其它实施方案中,AABZ每天施用四次。

[0256] 在一些实施方案中,AABZ的施用持续至少2周。在其它实施方案中,AABZ的施用持续3个月或更久。在另外其它实施方案中,AABZ的施用持续12个月或更久。

[0257] *治疗的受试者*

[0258] 根据本发明治疗的受试者是哺乳动物,包括人和非人哺乳动物(动物)。非人哺乳动物的实例是灵长类动物,驯养动物,例如农场动物,例如牛、绵羊、猪、马等等,以及宠物动物,例如犬和猫等等。在优选的实施方案中,受试者是人。在一些其它实施方案中,受试者是非人哺乳动物,例如犬或马。

[0259] *药物组合物*

[0260] 一个方面是药物组合物,其包含一定量的AABZ、以及任选地(但优选地)至少一种药学上可接受的赋形剂例如载体。在一些实施方案中,药物组合物用于治疗患有起因于病理性炎症的疾病的受试者,所述疾病例如IBD、银屑病或RA。

[0261] AABZ可以与合适的药物稀释剂、增量剂或载体、或任何其它药学上可接受的赋形剂掺和施用,所述赋形剂就预期的施用形式而言并且按照常规药学实践适当地进行选择。优选的剂量单位将是适合于经口施用的形式。AABZ可以单独施用,但一般与药学上可接受的载体混合,并且以片剂或胶囊、脂质体的形式或作为附聚粉末施用。合适的固体载体的实例包括乳糖、蔗糖、明胶和琼脂。胶囊或片剂可以是易于配制的,且可以制备为易于吞咽或咀嚼;其它固体形式包括颗粒和整装粉剂。

[0262] 片剂可以含有合适的粘合剂、润滑剂、崩解剂、着色剂、调味剂、流动诱导剂和熔融剂。例如,对于以片剂或胶囊的剂量单位形式的经口施用,AABZ可以与经口、无毒、药学上可接受的惰性载体组合,所述载体例如乳糖、明胶、琼脂、淀粉、蔗糖、葡萄糖、甲基纤维素、磷酸二钙、硫酸钙、甘露醇、山梨糖醇、微晶纤维素等等。合适的粘合剂包括淀粉、明胶、天然糖例如葡萄糖或β-乳糖、玉米淀粉、天然和合成树胶(例如阿拉伯胶、黄蓍胶或海藻酸钠)、聚维酮、羧甲基纤维素、聚乙二醇、蜡等等。这些剂型中使用的润滑剂包括油酸钠、硬脂酸钠、

苯甲酸钠、乙酸钠、氯化钠、硬脂酸、硬脂酰富马酸钠、滑石等等。崩解剂包括但不限于淀粉、甲基纤维素、琼脂、膨润土、黄原胶、交联羧甲基纤维素钠、淀粉羟乙酸钠等等。

[0263] 在制剂(例如片剂或胶囊)的剂量单位中的AABZ量可以是例如5-500 mg(任何量都基于以非盐形式和非溶剂化形式的式(I)的化合物)。在一些实施方案中,AABZ的量为10-100 mg。在其它实施方案中,AABZ的量为5-25 mg。在一个实施方案中,组合物中的AABZ量为500 mg。在其它实施方案中,AABZ的量为25 mg。在其它实施方案中,AABZ的量为100 mg。在其它实施方案中,AABZ的量为10 mg。在其它实施方案中,AABZ的量小于10 mg。

[0264] 在一些实施方案中,AABZ的总量为按制剂的重量计0.1%至95%,例如,按重量计0.5%至50%,或按重量计1%至20%,剩余部分包含例如载体和任何其它赋形剂。

[0265] 在一些实施方案中,药物组合物包含4-乙酰氨基-3-氯-N-[2-(二乙氨基)乙基]苯甲酰胺或其药学上可接受的盐例如盐酸盐。

[0266] *AABZ和进一步的治疗活性成分的组合用途*

[0267] 本文的一个方面是如本文定义的式(I)的化合物、或者其药学上可接受的盐或溶剂化物(AABZ),其用于与至少一种进一步的治疗活性成分组合,用于治疗哺乳动物中起因于病理学炎症的疾病,对于所述哺乳动物,TNF-α抑制是没有用处的,条件是该疾病不是与嗜酸性粒细胞浸润相关的急性或慢性呼吸道炎症。

[0268] 在一些实施方案中,治疗包括向受试者(哺乳动物患者,例如人患者)施用一定量的AABZ和进一步的治疗活性成分,其中所述量一起服用时有效治疗受试者。在一些实施方案中,与以相同总量的任一种组分单独施用时产生的简单效应总和相比,当一起施用以治疗受试者时,AABZ和进一步的治疗活性成分的总量产生总体更好的效应,即协同效应。

[0269] 进一步的治疗活性成分可以选自例如非甾体抗炎药(NSAID)、皮质类固醇、细胞毒性药物、免疫抑制药物和抗体。

[0270] 在一些实施方案中,治疗包括在治疗患有IBD(例如UC或CD)或例如RA的受试者中,向受试者(哺乳动物患者,例如人患者)施用作为附加疗法或与进一步的治疗活性成分组合的AABZ。优选地,在具有轻度至中度至重度疾病活动性的患者中,治疗提供了临床缓解的诱导和维持。在一些实施方案中,治疗被预期用于处于缓解中的患者,以便预防疾病复发。

[0271] 在一些实施方案中,进一步的治疗活性成分经由经口施用进行施用。在另外其它实施方案中,进一步的治疗活性成分经由直肠施用进行施用。

[0272] 在一些实施方案中,进一步的治疗活性成分每天施用一次。在其它实施方案中,进一步的治疗活性成分每天施用两次。在其它实施方案中,进一步的治疗活性成分每天施用三次。在另外其它实施方案中,进一步的治疗活性成分每天施用四次。

[0273] 当一起服用时,AABZ的量和进一步的治疗活性成分的量优选地有效减轻受试者中的IBD或RA症状。

[0274] 在一些实施方案中,进一步的治疗活性成分的施用基本上在AABZ的施用之前,即,在通过施用AABZ起始疗法之前,通过施用进一步的治疗活性成分,受试者正在接受疗法。

[0275] 在一些实施方案中,在通过施用AABZ起始疗法之前通过施用进一步的治疗活性成分,受试者正在接受疗法至少6个月。在一些实施方案中,在通过施用AABZ起始疗法之前,通过施用进一步的治疗活性成分,受试者正在接受疗法至少12个月。在一些实施方案中,在通过施用AABZ起始疗法之前,通过施用进一步的治疗活性成分,受试者正在接受疗法至少24

个月。

[0276] 在一些实施方案中,AABZ和进一步的治疗活性成分的施用持续至少2周。在其它实施方案中,AABZ和进一步的治疗活性成分的施用持续3个月或更久。在另外其它实施方案中,AABZ和进一步的治疗活性成分的施用持续12个月或更久。

[0277] 在一些实施方案中,AABZ和进一步的治疗活性成分彼此组合(同时地、或分开地和伴随地或序贯地)进行施用,其中AABZ与进一步的治疗活性物的摩尔比范围为1:100至100:1、1:50至50:1、1:20至20:1、1:10至10:1、1:5至5:1或1:2至2:1,例如约1:1。

[0278] 在一些实施方案中,将4-乙酰氨基-3-氯-N-[2-(二乙氨基)乙基]苯甲酰胺或其药学上可接受的盐例如盐酸盐和进一步的治疗成分彼此组合进行施用。

[0279] 一个进一步方面是在治疗患有如本文提到的疾病例如IBD或RA的受试者中,用作附加疗法或与进一步的治疗活性成分组合的AABZ。

[0280] 一个方面是部件试剂盒,其包含AABZ和进一步的治疗活性成分的组合,其中组分AABZ和进一步的治疗活性成分中的每一种,任选地与药学上可接受的赋形剂例如载体掺和进行配制。

[0281] 在一些实施方案中,提供了部件试剂盒,其包括:a)包含一定量的AABZ和药学上可接受的载体的第一药物组合物;b)包含一定量的进一步的治疗活性成分和药学上可接受的载体的第二药物组合物;以及c)关于第一药物组合物和第二药物组合物一起使用的说明书;例如用于治疗IBD或自身免疫性疾病例如RA。

[0282] 一个方面是药物组合物,其包含一定量的AABZ、一定量的进一步的治疗活性成分、以及任选地至少一种药学上可接受的赋形剂例如载体。在一些实施方案中,药物组合物用于治疗患有IBD或自身免疫性病症例如RA的受试者。

[0283] 一般地,合适的药物组合物是与AABZ的药物制剂关联的、如本文上文所述的药物组合物,但除AABZ之外,该组合物还含有进一步的治疗活性成分。

[0284] 在一些实施方案中,药物组合物中AABZ与进一步的治疗活性物的摩尔比范围为1:100至100:1、1:50至50:1、1:20至20:1、1:10至10:1、1:5至5:1或1:2至2:1,例如它可以是约1:1。

[0285] 在一些实施方案中,AABZ和进一步的治疗活性成分的总量为按制剂的重量计0.1%至95%,例如,按重量计0.5%至50%,或按重量计1%至20%,剩余部分包含例如载体和任何其它赋形剂。

[0286] 在一些实施方案中,药物组合物包含如本文公开的AABZ,例如4-乙酰氨基-3-氯-N-[2-(二乙氨基)乙基]苯甲酰胺、或其药学上可接受的盐例如盐酸盐,和进一步的治疗活性成分,以及任选地药学上可接受的赋形剂。

[0287] 可以用于配制本发明的经口剂型的技术、药学上可接受的载体和赋形剂的具体实例在例如EP 1 720 531 B1中进行描述。用于制备可用于本发明中的剂型的一般技术和组合物在下述参考文献中进行描述:Modern Pharmaceutics,第9章和第10章(Banker & Rhodes,编辑,1979);Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets(Lieberman等人,1981);Ansel,Introduction to Pharmaceutical Dosage Forms第二版(1976);Remington's Pharmaceutical Sciences,第17版(Mack Publishing Company,Easton,Pa.,1985)(以及后续版本);Advances in Pharmaceutical Sciences(David Ganderton,Trevor Jones,编

辑,1992);Advances in Pharmaceutical Sciences第7卷(David Ganderton,Trevor Jones,James McGinity,编辑,1995);Aqueous Polymeric Coatings for Pharmaceutical Dosage Forms(Drugs and the Pharmaceutical Sciences,丛书36(James McGinity,编辑,1989);Pharmaceutical Particulate Carriers: Therapeutic Applications: Drugs and the Pharmaceutical Sciences,第61卷(Alain Rolland,编辑,1993);Drug Delivery to the Gastrointestinal Tract(Ellis Horwood Books in the Biological Sciences. Series in Pharmaceutical Technology;J. G. Hardy,S. S. Davis,Clive G. Wilson,编辑);Modern Pharmaceutics Drugs and the Pharmaceutical Sciences,第40卷(Gilbert S. Banker,Christopher T. Rhodes,编辑)。这些参考文献以其整体在此通过参考并入本申请。

[0288] 预期下述实施例示出本发明而不限制其范围。

实施例

[0289] 中间体1

[0290] 4-乙酰氨基-3-氯苯甲酸乙酯

[0291] 将4-氨基-3-氯苯甲酸乙酯(2.0 g,10 mmol)和1.4 g三乙胺溶于20 mL二氯甲烷中。在0℃下逐滴加入在5 mL二氯甲烷中的0.9 g乙酰氯。允许反应混合物达到室温,搅拌3小时,用水洗涤并干燥。蒸发溶剂,以得到2.0 g标题产物。

[0292] 实施例1

[0293] 4-乙酰氨基-3-氯-N-[2-(二乙氨基)乙基]苯甲酰胺盐酸盐

[0294] 将1.5 g4-乙酰氨基-3-氯苯甲酸乙酯(1.5 g,6.2 mmol)连同催化量的氯化铵一起,溶于15 mL N,N-二乙基乙二胺中。将反应混合物回流3小时。加入二氯甲烷,并且用水洗涤4次,以去除过量的二胺。溶剂的干燥和蒸发得到标题化合物的游离碱。将残余物溶于乙醇-乙醚中,并且用乙醇HCl进行酸化。收集沉淀的固体,得出标题化合物(1.1 g,3.1 mmol,50%产率)。

[0295] 1H NMR (DMSO-d6): δ 1,23 (t,6H),2,15 (s,3H),3,17-3,23 (6H),3,65 (q,2H),7,88 (d,1H),7,94 (s,1H),8,06 (s,1H),9,05 (t,1H),9,68 (s,1H),10,42 (s,1H)。

[0296] 实施例2

[0297] 4-丙酰氨基-3-氯-N-[2-(二乙氨基)乙基]苯甲酰胺盐酸盐

[0298] 4-氨基-N-[2-(二乙氨基)乙基]苯甲酰胺盐酸盐(0.5 g,1.6 mmol)、吡啶(5.0 mL)和丙酸酐(5.0 mL)在50℃下搅拌2.5小时。然后使用旋转蒸发仪去除挥发物。加入水(5 mL)并蒸发。将残余物从水中冷冻干燥,并且得出标题化合物(0.6 g,100%产率,HPLC纯度98%)。

[0299] 1H NMR(400 MHz,甲醇-d4)δ 8.07 (d,J = 8.6 Hz,1H),8.01 (d,J = 2.0 Hz,1H),7.83 (dd,J = 8.6,2.0 Hz,1H),3.76 (t,J = 6.2 Hz,2H),3.39 (t,J = 6.2 Hz,2H),3.34 (q,J = 7.3 Hz,4H),2.52 (q,J = 7.6 Hz,2H),1.36 (t,J = 7.3 Hz,6H),1.23 (t,J = 7.6 Hz,3H)。

[0300] 实施例3

[0301] 4-异丁酰氨基-3-氯-N-[2-(二乙氨基)乙基]苯甲酰胺盐酸盐

[0302] 通过使用异丁酸酐代替丙酸酐,以基本上相同的方式获得化合物4-异丁酰氨基-3-氯-N-[2-(二乙氨基)乙基]苯甲酰胺盐酸盐。根据HPLC的纯度为99%。

[0303] 1H NMR(400 MHz,甲醇-d4)δ 8.01 (d,J = 2.2 Hz,1H),8.00 (d,J = 8.5 Hz,1H),7.83 (dd,J = 8.5,2.0 Hz,1H),3.76 (t,J = 6.2 Hz,2H),3.39 (t,J = 6.2 Hz,2H),3.34 (q,J = 7.3 Hz,4H),2.80 (hept,J = 6.8 Hz,1H),1.36 (t,J = 7.3 Hz,6H),1.24 (d,J = 6.9 Hz,6H)。

[0304] 实施例4

[0305] 4-乙酰氨基-N-[2-(二乙氨基)乙基]苯甲酰胺盐酸盐

[0306] 将4-氨基-N-[2-(二乙氨基)乙基]苯甲酰胺盐酸盐(2.5 g,9.1 mmol)的悬浮液在20 mL无水吡啶中进行搅拌。向悬浮液中加入10 mL乙酸酐。反应是轻微放热的。在1小时后,过滤出沉淀物,用乙酸乙酯洗涤且干燥,以提供标题化合物(2.83 g,9.0 mmol,99%产率)。根据NMR的纯度为98%。

[0307] 1H NMR(400 MHz,甲醇-d4)δ 7.84 (d,2H),7.68 (d,2H),3.74 (t,2H),3.37 (t,2H),3.35 - 3.29 (m,4H),2.14 (s,3H),1.35 (t,6H)。

[0308] *生物测定*

[0309] UC是炎性疾病,其特征在于炎症细胞(例如巨噬细胞)浸润到病变结肠内。巨噬细胞通过释放促炎介质例如TNF-α,在炎症反应的起始和传播中发挥关键作用。脂多糖(LPS)是炎症应答的有力引发剂。在LPS刺激过程中,NF-κB信号传导被激活,以调控涉及免疫和炎症的众多基因的转录,以产生促炎细胞因子,例如TNF-α。通过评估TNF-α的生成,来调查在用AABZ处理的RAW264.7巨噬细胞中LPS诱导的TNF-α产生的抑制。

[0310] 葡聚糖硫酸钠(DSS)和三硝基苯磺酸(TNBS)诱发的结肠炎两者均为充分建立的粘膜炎症的动物模型,其已在IBD发病机理的研究和新疗法的临床前研究中使用超过20年。当与结肠炎的其它动物模型相比,DSS诱发的结肠炎模型具有一些优点(Perse 2012),并且因此被选择用于分析治疗效应。

[0311] 实施例5

[0312] 在用AABZ处理的巨噬细胞中LPS诱导的TNF-α产生的抑制

[0313] 将RAW264.7巨噬细胞系在37℃下在5% CO2加湿的空气环境中维持在补充有5% FBS的DMEM中。将RAW264.7细胞以1×105/ml的密度和200 μl/孔的体积接种在96孔板中。使细胞在补充有10% FBS的培养基中温育24小时,然后在添加LPS(1 μg/ml)之前,连同或不连同指示浓度的测试物质一起预温育2小时。随后在各个时间点收获上清液,并且根据制造商的方案,使用商购可得的酶联免疫吸附测定(ELISA)试剂盒,来确定培养基中的促炎细胞因子TNF-α产生。

[0314] 以1 mM的本发明的一些AABZ对RAW264.7鼠巨噬细胞中LPS诱导的TNF产生的作用显示于表2中。

[0315] 表2. 以1 mM的AABZ对RAW264.7鼠巨噬细胞中LPS诱导的TNF产生的作用

[0316]

化合物	TNF产生的抑制%
LPS处理的对照	0
4-乙酰氨基-3-氯-N-[2-(二乙氨基)乙基]苯甲酰胺盐酸盐*	45
4-丙酰氨基-3-氯-N-[2-(二乙氨基)乙基]苯甲酰胺盐酸盐	50

4-异丁酰氨基-3-氯-N-[2-(二乙氨基)乙基]苯甲酰胺盐酸盐	63
4-乙酰氨基-N-[2-(二乙氨基)乙基]苯甲酰胺盐酸盐	56

[0317] * Cpd A

[0318] 观察到与LPS处理的对照组相比,不同浓度(0.3、1.0和3.0 mM)的化合物显著减少了TNF的表达水平。这些结果支持了如本文公开的化合物用于治疗起因于病理性炎症的疾病的有用性。

[0319] 实施例6

[0320] AABZ在小鼠中葡聚糖硫酸钠(DSS)诱发的炎性肠病中的功效评价。

[0321] 在一周适应期后,使用6至8周龄的雌性Balb/c小鼠执行实验。称重18-25 g的小鼠购自Taconic(丹麦),并且维持在温度和光受制的设施中,伴随对标准啮齿类动物食物和水的自由接近。在治疗开始前五天,将小鼠随机分到各组,并且每笼饲养5至6只动物。在适应期之后,通过经由饮用水施用5% DSS溶液(来自TdB Consultary AB,瑞典的DSS;MW~40000)五天(第0天至第5天),来诱发急性结肠炎,这导致可再现的结肠炎,其特征在于腹泻、直肠出血、体重减轻、粘膜溃疡、隐窝破坏和白细胞浸润。每天评价DSS摄入。首先将SASP(来自Sigma-Aldrich,瑞典)以高于所需最终浓度的浓度溶于0.2 M氢氧化钠(NaOH)中。将磷酸盐缓冲盐水(PBS)加入至所需浓度,并且用NaOH或盐酸将pH调整至7.5-8.0。在这个pH下,SASP保持完全溶解。将Cpd A溶于PBS中至所需浓度。对于整个测试期,所有动物组都具有对5% DSS水溶液的自由接近。从第0天到第5天,通过管饲法经口(SASP)或腹膜内(Cpd A),以及以5 ml/kg的施用体积来施用治疗,每天两次,间隔大约8小时。对照组(仅DSS)每天两次经口接受水(0.2 ml)。

[0322] 实验中记录的参数为粪便稠度(0,正常;2,稀便;4,水样腹泻),粪便中的血液出现(0,正常;2,Hemoccult+;4,易见的出血),以及体重减轻(0,无;1,1-5%;2,5-10%;3,10-20%;4,>20%)。通过概括这三个参数的评分来计算疾病活动性指数(DAI)。还记录结肠长度和髓过氧化物酶(MPO)的结肠含量。用方差分析(ANOVA)对数据进行统计学评估。计算最小二乘均值(LS均值)和LS均值的标准误差(SE)。

[0323] 表3. 相对于对照,葡聚糖硫酸钠疾病活动性指数在第5天时的抑制百分比(100% = 完全正常化,0%=无效应)。

[0324]

AABZ	剂量 mg/kg/天 bid ip	5-ASA 试剂	剂量 mg/kg/天 bid po	疾病活动性指数		
				LS 均值±SE	相对于对照的 p 值	评分的减少百分比
对照				6.9±0.3		
		SASP	40	4.4±0.4	<0.0001	36
Cpd A	50			6.4±0.5	0.41	7
Cpd A	100			1.7±1.0	<0.0001	75

[0325] 表4. 相对于对照,葡聚糖硫酸钠便血评分在第5天时的抑制百分比(100% = 完全

正常化,0%=无效应)。

[0326]

AABZ	剂量 mg/kg/天 bid ip	5-ASA 试剂	剂量 mg/kg/天 bid po	便血		
				LS 均值±SE	相对于对照的 p 值	评分的减少百分比
对照				2.4±0.1		
		SASP	40	1.4±0.2	<0.0001	42
Cpd A	50			2.2±0.3	0.45	9
Cpd A	100			0.1±0.5	<0.0001	96

[0327] 5% DSS施用5天导致严重的急性结肠炎,伴有腹泻、便血和体重减轻。腹泻和便血从第3天开始出现,并且这些症状加重,直到第5天时研究终止。用最佳剂量(40 mg/kg/天,bid)的SASP的经口治疗改善结肠炎的这些表现(表3)。从第3天开始,存在腹泻以及便血的改善。在第3天时,腹泻频率(大便稠度评分为2和4)在对照组中总计为22%,且在SASP组中总计为8%。在第5天时,相应的数字分别为98%和71%。Cpd A 100 mg/kg/天bid与SASP 40 mg/kg/天bid治疗的比较,导致Cpd A治疗的动物中的结肠炎参数的优秀改善。疾病活动性指数(DAI)评分通过Cpd A和SASP治疗分别显著减少了75%和36%(表3),并且通过Cpd A相对于SASP治疗显著减少了60%($p<0.016$)。在Cpd A 100 mg/kg/天bid组中存在便血评分的急剧减少[(0.1±0.5相对于对照组的2.4±0.1,$p<0.0001$)以及(0.1±0.5相对于SASP组的1.4±0.2,$p<0.024$)](表4)。

[0328] 实施例7

[0329] AABZ在胶原诱发性关节炎中的功效评价

[0330] 在两周适应期后,使用9周龄的雄性DBA/1小鼠执行实验。小鼠购自B&M(丹麦),并且维持在温度和光受控的设施中,伴随对标准啮齿类动物食物和水的自由接近。在适应期之后,小鼠(10只/治疗组)用恩氟醚进行麻醉,并且在尾的根部用100 mL的1:1乳状液进行皮内免疫,所述乳状液由在0.1 M乙酸中的弗氏完全佐剂H37Ra(Difco)和2 mg/mL牛II型胶原(Elastin Products,Owensville,MO)组成。在免疫后第14天时,给予小鼠随意接近含有Cpd A的饮用水,其中治疗每天继续直至实验终止(第49天)。通过在每周两次换水时称重饮水瓶,来监测Cpd A摄入。对照组随意接受水。

[0331] 从免疫到第49天,每周三次监测小鼠的关节炎临床体征。如下采用评分系统(关节炎评分):0 = 无关节炎;1 = 趾节间、跖趾或腕骨间/腕关节之一中的关节炎(红斑或肿胀);2 = 上述两个关节中的关节炎;3 = 上述三个关节中的关节炎;4 = 上述三个关节中的关节炎,并且小鼠无法以爪支撑。对每只小鼠的四个测量值求和,并且计算组平均值。得分>12的小鼠被处死。在评分方案中,使用末次观察结转(LOCF)方法。

[0332] 平均发作日定义为受影响小鼠中的平均发作日。平均关节炎临床评分定义为从第14天到实验终止的实验组的平均评分。

[0333] 使用曼怀二氏秩和检验来确定统计学显著性。用Cpd A的治疗导致统计学显著的

疾病延迟发作和疾病严重性的改善。与对照组相比,在接受200 mg/kg/天Cpd A的剂量的小鼠中,平均疾病发作延迟了5.8天(p=0.02),并且关节炎评分的严重性减少了1.6(p=0.05)。

[0334] 实施例8

[0335] 受体亲和力.

[0336] 众所周知的是,对于纹状体多巴胺D2具有亲和力的药物化合物可能引起不利副作用,例如短期锥体外束障碍和迟发性运动障碍。此类不利效应例如已对于甲氧氯普胺观察到,这减少了其特别是用于慢性疾病的长期治疗的效用。使用体外放射性配体结合技术,以^{125}I-螺哌隆作为放射性配体(Gundlach,1984),调查了Cpd A以及两种现有技术化合物甲氧氯普胺和地氯普胺对于多巴胺D2受体的体外亲和力。如表5中所示,Cpd A对于多巴胺D2亚型受体展示非常低的亲和力。

[0337] 表5. 多巴胺D2受体亲和力。

[0338]

化合物	IC50(mM)
甲氧氯普胺	0.07
地氯普胺	38.6
Cpd	975

[0339] 参考文献

[0340] Frøslie KF等人,Gastroenterology. 2007 133:412-422.

[0341] Gundlach AL等人,Life Sciences 1984 35 1981-1988.

[0342] Harrington RA等人,Drugs 1983 25:451-94.

[0343] Harron DWG等人,Drugs 1990 39: 720-740.

[0344] Hindryckx P等人,J Crohns Colitis. 2018 12 105-119.

[0345] Ivanenkov YA等人,Mini Rev Med Chem. 2011 1:55-78.

[0346] Kim W等人,Mol Pharm. 2016 13:2126-35.

[0347] Lim WC等人,Cochrane Database Syst Rev. 2016 7:CD008870.

[0348] Peyrin-Biroulet L等人,Am J Gastroenterol. 2015 110:1324-38.

[0349] Perše M等人,J Biomed Biotechnol. 2012 2012:718617.

[0350] Sandborn WJ. Gastroenterol Hepatol (N Y). 2016 12:438-41.

[0351] Sands BE等人,Gastroenterology. 2014 147:618-627.

[0352] Vowinkel T等人,Dig Dis Sci. 2004 49 556-64。