



(12)发明专利

(10)授权公告号 CN 103958481 B

(45)授权公告日 2017.06.30

(21)申请号 201280052986.6

(22)申请日 2012.10.26

(65)同一申请的已公布的文献号

申请公布号 CN 103958481 A

(43)申请公布日 2014.07.30

(30)优先权数据

61/552,651 2011.10.28 US

(85)PCT国际申请进入国家阶段日

2014.04.28

(86)PCT国际申请的申请数据

PCT/IB2012/055918 2012.10.26

(87)PCT国际申请的公布数据

W02013/061297 EN 2013.05.02

(73)专利权人 因西必泰克新有限公司

地址 英国肯特郡

(72)发明人 K·R·吉普森 D·R·欧文

(74)专利代理机构 北京市路盛律师事务所

11326

代理人 冯云

(51)Int.Cl.

C07D 237/20(2006.01)

C07D 403/12(2006.01)

C07D 413/12(2006.01)

A61K 31/50(2006.01)

(56)对比文件

WO 2011/133882 A1, 2011.10.27,

US 2009/0143385 A1, 2009.06.04,

WO 2011/133882 A1, 2011.10.27,

CN 101754762 A, 2010.06.23, (续)

审查员 何锦辉

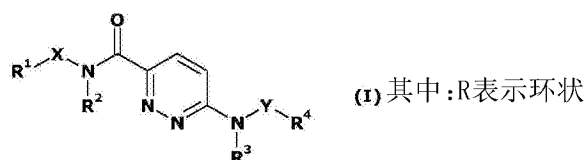
权利要求书2页 说明书25页

(54)发明名称

可用于治疗的哒嗪衍生物

(57)摘要

本发明提供了式I化合物:



基团,选自苯基、杂芳基、杂环基和C₃₋₆环烷基;10其中各环状基团任选地取代有1-3个选自卤素、任选地取代有1-3个卤素原子的C₆烷基、苯基、任选地取代有1-3个卤素原子的C₆烷氧基、氰基、杂芳基^{1a}和杂环基^{1a}的取代基;且其中各环状基团任选地稠合到苯环或各自包含1-3个杂原子(选自N、O和S)的五元或六元杂芳环或杂环上;且当该基团被取代时,该取代可以发生在作为整体的任选的稠环系统上的任意位置;且其中杂环基和杂环基^{1a}可以另外地取代有=O;20X表示键或C₆亚烷基(其可以是直链的或支链的);R²表示H或C₆烷基;R³表示H或C₆烷基;Y表示键或C₆亚烷基(其可以是直链的或支链的,且任选地取代有

OH或CF₃);2R⁴表示选自苯基、杂芳基^{4a}、杂环基^{4a}和C₃₋₆环烷基的环状基团;其中各环状基团任选地取代有1-3个选自卤素、任选地取代有1-3个卤素原子的C₆烷基、TET01063W04苯基、取代有苯基的C₆烷基、任选地取代有-3个卤素原子的C₆烷氧基、氰基、杂芳基^{4a}和杂环基^{4a}的取代基;且其中各环状基团任选地稠合到苯环或各自包含1-3个杂原子(选自N、O和S)的五元或六元杂芳环或杂环上;且当该基团被取代时,该取代可以发生在作为整体的任选的稠环系统上的任意位置;且其中杂环基^{4a}和杂环基^{4a}可以另外地取代有=O;杂芳基、杂芳基^{1a}、杂芳基^{4a}和杂芳基^{4a}独立地表示包含1-3个杂原子(选自N、O和10S)的五元或六元杂芳基;和杂环基、杂环基^{1a}、杂环基^{4a}和杂环基^{4a}独立地表示包含1-3个杂原子(选自N、O和S)的五元或六元杂环基;及其药物学可接受的盐和溶剂化物。该化合物可用作药物,特别可用于治疗纤维变性疾病、癌症和疼痛。

[转续页]

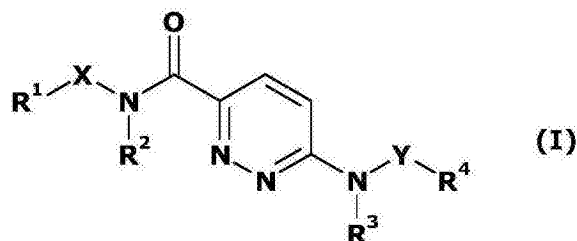
[接上页]

(56)对比文件

WO 2006/034341 A2,2006.03.30,

WO 2008/123469 A1,2008.10.16,

1. 式I化合物：



其中：

R¹表示环状基团，其选自苯基、异噁唑基和吡唑基，各环状基团被1-3个选自卤素和C₁₋₆烷基的取代基取代；

X表示键或亚甲基；

R²表示H；

R³表示H；

Y表示取代有OH的C₁₋₆亚烷基；

R⁴表示取代有1-3个选自卤素或C₁₋₆烷氧基的苯基；

及其药物学可接受的盐。

2. 根据权利要求1所述的化合物，其特征在于，其中R¹表示取代有两个氟原子的苯基，及其药物学可接受的盐。

3. 权利要求1或2所述的式I化合物或其药物学可接受的盐在制备治疗疾病的药物中的用途，其特征在于，所述疾病为疼痛。

4. 根据权利要求3所述的用途，其中所述疾病选自剧痛急性痛和慢性痛。

5. 根据权利要求3所述的用途，其中所述疾病选自神经性病痛、炎性痛、伤害性疼痛和混合疼痛类型，其中所述混合疼痛类型牵涉内脏、胃肠道、颅结构、肌骨系统、脊柱、泌尿生殖系统、心血管系统和中枢神经系统。

6. 根据权利要求3所述的用途，其中所述疾病选自内脏痛和骨关节炎疼痛。

7. 根据权利要求3所述的用途，其中所述疾病为癌症疼痛。

8. 根据权利要求3所述的用途，其中所述疾病为术后疼痛。

9. 根据权利要求3所述的用途，其中所述疾病为背部和口面部疼痛。

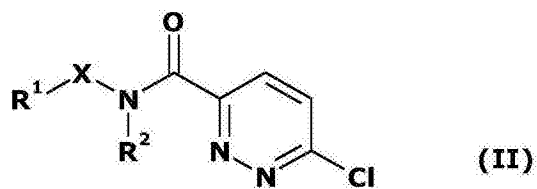
10. 权利要求1或2所述的式I化合物或其药物学可接受的盐在制备治疗与自霉素ATX相关的疾病的药物中的用途。

11. 一种药物组合物，所述药物组合物包括权利要求1或2所述的式I化合物或其药物学可接受的盐以及药物学可接受的辅剂、稀释剂或载体。

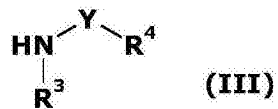
12. 根据权利要求11所述的药物组合物，所述药物组合物进一步包括用于治疗权利要求3-10中任意一项所述的疾病的一种或多种其他活性成分。

13. 一种药物试剂盒，所述药物试剂盒包括权利要求1或2所述的式I化合物或其药物学可接受的盐和一种或多种其他活性成分，在对权利要求3-10中任意一项所述的疾病的治疗中作为联合配方分别、同时或顺序给药。

14. 一种制备权利要求1所述的式I化合物或其药物学可接受的盐的方法，其包括式II化合物与式III的胺反应：



其中X、R¹和R²如权利要求1中定义；



其中Y、R³和R⁴如权利要求1中定义。

可用于治疗的吡嗪衍生物

技术领域

[0001] 本发明涉及可用于治疗的吡嗪衍生物、该衍生物的制备方法、包含该衍生物的组合物以及该衍生物的用途。

背景技术

[0002] 本发明的吡嗪衍生物具有多种治疗用途,特别是在疼痛的治疗中。这被认为是由于其是酶自霉素的抑制剂。

[0003] 自霉素(ATX)是核苷酸焦磷酸酶/磷酸二酯酶(NPP1-7)家族中的一员,也称作NPP2 [Stefan等,“NPP型外磷酸二酯酶:差异中的统一(NPP-type ectophosphodiesterases: unity in diversity)”,生物化学进展(Trends in Biochemical Sciences),第30卷,第10期,第542-550页,2005]。其是具有四个可能发生N-糖基化的位置的糖蛋白,作为预酶原合成的,且在两次N-末端裂解(27和8个氨基酸)之后被隐藏到细胞外空间[[Stracke等,“自霉素是N-连接的糖蛋白,但其刺激细胞运动不需要糖部分(Autotaxin is an N-linked glycoprotein but the sugar moieties are not needed for its stimulation of cellular motility)”,黑素瘤研究(Melanoma Research),第5卷,第4期,第203-209页,1995;Jansen等,“蛋白水解熟化和自霉素(NPP2)的活化,提高分泌代谢的溶血磷脂酶D(Proteolytic maturation and activation of autotaxin(NPP2),a secreted metastasis-enhancing lysophospholipase D)”,细胞科学杂志(Journal of Cell Science),第118卷,第14期,第3081-3089页,2005]。

[0004] ATX是具有磷脂酶D活性的结构性活化酶。其将溶血磷脂(LPC)的首基水解成溶血磷脂酸(1或2-酰基-sn-丙三醇-3-磷酸酯,LPA),还作用于鞘氨醇磷酰基胆碱以制备鞘氨醇1-磷酸酯(S1P) [Yuelling等,“自霉素(ATX):具有酶催化溶解PLD活性和母细胞性质的多官能多模块蛋白质(Autotaxin(ATX):a multi-functional and multi-modular protein possessing enzymatic lysoPLD activity and matrix properties)”,生物化学与生物物理学报(Biochimica et Biophysica Acta),第1781卷,第9期,第525-530页,2008;Nakanaga等,“自霉素-具有多种功能的LPA制备酶(Autotaxin-An LPA producing enzyme with diverse functions)”,生物化学杂志(Journal of Biochemistry),第148卷,第1期,第13-24页,2010]。LPA和S1P都是ATX的强抑制剂,具有比ATC物质报道的高约1000倍的酶亲和性 [Van Meeteren等,“溶血磷脂酸和鞘氨醇1-磷酸酯对自霉素的抑制(Inhibition of autotaxin by lysophosphatidic acid and sphingosine 1-phosphate)”,生物化学杂志(Journal of Biological Chemistry),第280卷,第22期,第21155-21161页,2005]。

[0005] 在大脑、卵巢、肺、肠和肾脏中已经检测到自霉素的表达。在血液、脑脊髓、精液、尿液和唾液中已经检测到自霉素蛋白质 [Sugiura等,“唾液中的溶血磷脂酸,生长因子样脂(Lysophosphatidic acid,a growth factor-like lipid,in the saliva)”,脂类研究杂志(Journal of Lipid Research),第43卷,第12期,第2049-2055页,2002;Tanaka等,“前列

腺酸磷脂酶降解精液中的溶血磷脂酸 (Prostatic acid phosphatase degrades lysophosphatidic acid in seminal plasma)", FEBS通讯 (FEBS Letters), 第571卷, 第1-3期, 第197-204页, 2004; Masuda等, "血液学恶性肿瘤中的血清自霉素测定: 有前景的滤泡性淋巴瘤标志物 (Serum autotaxin measurement in haematological malignancies: a promising marker for follicular lymphoma)", 英国血液学杂志 (British Journal of Haematology), 第143卷, 第1期, 第60-70页, 2008; Nakamura等, "肾病综合症中血清和尿液溶血磷脂酶D/自霉素的分析 (Analysis of serum and urinary lysophospholipase D/autotaxin in nephrotic syndrome)", 临床化学和实验室医学 (Clinical Chemistry and Laboratory Medicine), 等46卷, 第1期, 第150-151页, 2008; Nakamura等, "人脑脊髓液样品中的自霉素酶免疫分析 (Autotaxin enzyme immunoassay in human cerebrospinal fluid samples)", 临床化学学报 (Clinica Chimica Acta), 第405卷, 第1-2期, 第160-162页, 2009]。

[0006] ATX而非S1P是血液LPA ($\sim 0.1\mu\text{M}$ 血浆和 $\sim 1\mu\text{M}$ 血清 [Tanaka等, "自霉素稳定血管且通过制备溶血磷脂酸是胚胎血管所需要的 (Autotaxin stabilizes blood vessels and is required for embryonic vasculature by producing lysophosphatidic acid)", 生物化学杂志 (Journal of Biological Chemistry), 第281卷, 第35期, 第25822-25830页, 2006; Alvarez等, "鞘氨醇1-磷酸酯的自分泌和旁分泌作用", 内分泌学与代谢趋势 (Trends in Endocrinology and Metabolism), 第18卷, 第8期, 第300-307页, 2007]。除了LPC和鞘氨醇磷酰基胆碱之外, ATX水解ATP; 然而, 对ATP的亲合性至少是溶血磷脂的50倍 [Gijssbers等, "自霉素 (NPP2) 对溶血磷脂和核苷酸的水解包括单一催化位 (The hydrolysis of lysophospholipids and nucleotides by autotaxin (NPP2) involves a single catalytic site)", FEBS通讯 (FEBS Letters), 第538卷, 第1-3期, 第60-64页, 2003; Van Meeteren等, "自霉素-LPA轴的调节和生物活性 (Regulation and biological activities of the autotaxin-LPA axis)", 脂类研究进展 (Progress in Lipid Research), 第46卷, 第2期, 第145-160页, 2007]。

[0007] ATX、LPA的主要产物通过特定的G-蛋白质偶联受体 (LPA1/Edg2、LPA2/Edg4、LPA3/Edg7、LPA4/GPR23/P2Y9、LPA5/GPR92、LPA6/P2Y5) 作用于目标细胞。LPA受体在整个体内 (神经元, 末梢和中枢; 血小板) 广泛表达且在病理状态正调节, 包括例如 [Aoki等, "溶血磷脂酸生成的两种途径 (Two pathways for lysophosphatidic acid production)", 生物化学和生物物理学报 (Biochimica et Biophysica Acta), 第1781卷, 第9期, 第513-518页, 2008; Okudaira等, "溶血磷脂酸通过其被自霉素生成发出信号的生物作用 (Biological roles of lysophosphatidic acid signaling through its production by autotoxin)", 生物化学 (Biochimie), 第92卷, 第6期, 第698-706页, 2010]。LPA受体的广泛分布以及由此ATX在疾病中表达的提高使得ATX成为用于治疗多种病理 (包括纤维化 (例如肾脏、肺和肝脏)、癌症 (包括卵巢癌、前列腺癌和乳腺癌)、疼痛、骨关节炎、类风湿性关节炎、多发性硬化症、动脉粥样硬化、血栓形成、牛皮癣、糖尿病神经病变、神经病变和炎症状态) 的优良的药物靶。因此, 选定的ATX抑制剂具有包括LPC/LPA ATX路径的治疗多种疾病的前景。

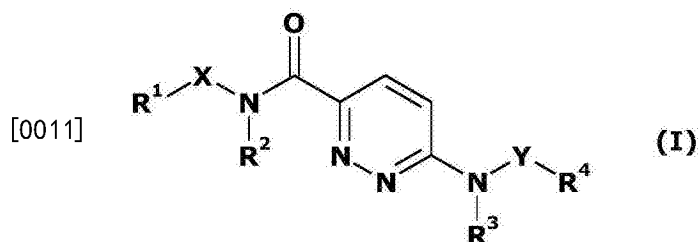
[0008] 本发明的吡嗪衍生物潜在可用于治疗宽范围的疾病, 特别是疼痛、急性痛、慢性痛、神经性病痛、炎性痛、骨关节炎、内脏痛、伤害性疼痛 (包括术后疼痛) 和混合疼痛类型

(牵涉内脏、胃肠道、颅结构、肌骨系统、脊柱、泌尿生殖系统、心血管系统和中枢神经系统(central nervous system,CNS)),包括癌症疼痛、背部和口面部疼痛。本发明的哒嗪衍生物可以治疗的其他疾病包括癌症(包括卵巢癌、前列腺癌和乳腺癌)、动脉粥样硬化、血栓形成、牛皮癣、多发性硬化症、纤维变性疾病(包括肺纤维化、肝硬化、心内膜心肌纤维化、纵隔纤维变性、骨髓纤维变性、腹膜后纤维化、肾源性系统纤维化、克罗恩氏病、瘢痕瘤、陈旧性心肌梗死、硬皮病/系统性硬化病、粉瘤纤维化关节纤维化和粘连性囊炎)、神经退行性紊乱、肠易激综合征、类风湿性关节炎、神经病理学疾病、机能性肠紊乱、炎性肠疾病、与痛经相关的疼痛、骨盆疼痛、膀胱炎、胰腺炎、偏头痛、丛集性和紧张性头痛、糖尿病神经病变、周围神经性疼痛、坐骨神经痛、纤维肌痛、灼性神经痛和下尿路功能障碍疾病。

[0009] 需要提供新的ATX抑制剂作为好的药物候选。特别地,优选的化合物应当有效结合ATX酶,同时对能够产生不希望的副作用的其他受体和酶几乎不具亲和性,且应当显示出作为ATX抑制剂的功能活性。其应当被胃肠道良好吸收、代谢稳定且具有有利的药代动力学性质。其应当是无毒性的且表现出很少的副作用。进一步地,理想的药物候选将以稳定、非吸湿且容易配制的物理形式存在。

发明内容

[0010] 因此本发明提供了式I化合物:



[0012] 其中:

[0013] R^1 表示环状基团,其选自苯基、杂芳基¹、杂环基¹和C₃₋₆环烷基;

[0014] 其中各环状基团任选地取代有1-3个取代基,所述取代基选自卤素、任选地取代有1-3个卤素原子的C₁₋₆烷基、苯基、任选地取代有1-3个卤素原子的C₁₋₆烷氧基、氰基、杂芳基^{1a}和杂环基^{1a};

[0015] 且其中各环状基团任选地稠合到苯环或各自包含1-3个杂原子(选自N、O和S)的五元或六元杂芳环或杂环上;且当该基团被取代时,该取代可以发生在作为整体的任选的稠环系统上的任意位置;

[0016] 且其中杂环基¹和杂环基^{1a}可以另外地取代有=O;

[0017] X表示键或C₁₋₆亚烷基(其可以是直链的或支链的);

[0018] R^2 表示H或C₁₋₆烷基;

[0019] R^3 表示H或C₁₋₆烷基;

[0020] Y表示键或C₁₋₆亚烷基(其可以是直链的或支链的,且任选地取代有OH或CF₃);

[0021] R^4 表示选自苯基、杂芳基⁴、杂环基⁴和C₃₋₆环烷基的环状基团;

[0022] 其中各环状基团任选地取代有1-3个选自卤素、任选地取代有1-3个卤素原子的C₁₋₆烷基、苯基、取代有苯基的C₁₋₆烷基、任选地取代有1-3个卤素原子的C₁₋₆烷氧基、氰基、杂芳基^{4a}和杂环基^{4a}的取代基;

[0023] 且其中各环状基团任选地稠合到苯环或各自包含1-3个杂原子(选自N、O和S)的五元或六元杂芳环或杂环上;且当该基团被取代时,该取代可以发生在作为整体的任选的稠环系统上的任意位置;

[0024] 且其中杂环基⁴和杂环基^{4a}可以另外地取代有=O;

[0025] 杂芳基¹、杂芳基^{1a}、杂芳基⁴和杂芳基^{4a}独立地表示包含1-3个杂原子(选自N、O和S)的五元或六元杂芳基;和

[0026] 杂环基¹、杂环基^{1a}、杂环基⁴和杂环基^{4a}独立地表示包含1-3个杂原子(选自N、O和S)的五元或六元杂环基;

[0027] 及其药物学可接受的盐和溶剂化物(本文中也称为“本发明的化合物”)。

具体实施方式

[0028] 在以上定义中,卤素表示氟、氯、溴或碘。包含所需的碳原子数的烷基、亚烷基和烷氧基能够是未支化或支化的。烷基的实例包括甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基和特丁基。烷氧基的实例包括甲氧基、乙氧基、正丙氧基、异丙氧基、正丁氧基、异丁氧基、仲丁氧基和特丁氧基。亚烷基的实例包括亚甲基、1,1-亚乙基、1,2-亚乙基、1,1-亚丙基、1,2-亚丙基、1,3-亚丙基和2,2-亚丙基。环烷基的实例包括环丙基、环丁基、环戊基、环己基和环庚基。

[0029] “杂芳基”是由杂芳环形成的基团,例如噻吩基、呋喃基、吡啶基、吡咯基、吡唑基、咪唑基、噁唑基、异噁唑基、噻唑基、异噻唑基、三唑基、噁三唑基、噻二唑基和四唑基。特别有益的杂芳基包括吡啶基、吡唑基、咪唑基和异噁唑基。

[0030] “杂环基”是由饱和或部分饱和的杂环形成的基团,例如四氢呋喃基、四氢噻吩基、吡咯烷基、四氢吡喃基、哌嗪基和咪唑烷基。特别有益的杂环基包括吡咯烷基、咪唑烷基和2-氧络咪唑烷基(取代有=O的咪唑烷基)。

[0031] 优选地,R¹表示环状基团,选自苯基、杂芳基¹和杂环基¹;

[0032] 其中各环状基团任选地取代有1-3个取代基,所述取代基选自卤素、任选地取代有1-3个卤素原子的C₁₋₆烷基、苯基、任选地取代有1-3个卤素原子的C₁₋₆烷氧基、氰基、杂芳基^{1a}和杂环基^{1a};

[0033] 且其中各环状基团任选地稠合到苯环或各自包含1-3个杂原子(选自N、O和S)的五元或六元杂芳环或杂环上;且当该基团被取代时,该取代可以发生在作为整体的任选的稠环系统上的任意位置;

[0034] 且其中杂环基¹和杂环基^{1a}可以另外地取代有=O。

[0035] 更优选地,R¹选自二氟苯基、3,4-二甲基异噻唑-5-基、N-(1-甲基-3-苯基-1H-吡唑-5-基)、2-(2-氧络咪唑烷-1-基)、1,3-二甲基-1H-吡唑-5-基和咪唑基。

[0036] R¹表示取代有1或2个氟原子的苯基,及其药物学可接受的盐和溶剂化物;

[0037] 优选地,X选自CH₂、键、C₂H₄和C₄H₈。

[0038] 更优选地,X是CH₂或键。

[0039] 优选地,R²是H,及其药物学可接受的盐和溶剂化物;

[0040] 优选地,R³选自H和C₃H₇。

[0041] 更优选地,R³是H。

[0042] 优选地, Y选自CH₂、CH(CH₂CH₂OH)、C₂H₄和直接的键。

[0043] 更优选地, Y是CH₂或CH(CH₂CH₂OH)。

[0044] 优选地, R⁴选自苯基、杂芳基⁴和杂环基⁴。

[0045] 更优选地, R⁴选自甲氧基苯基、氯苯基、吡啶基、2,3-二氢-1H-茚基、二氯苯基、2,6-二氟-3-甲基苯基、萘基、苯并吡咯烷基和5-甲基-3-苯基-异噻唑-4-基。

[0046] 更优选地, R⁴选自甲氧基苯基、氯苯基、二氯苯基和2,6-二氟-3-甲基苯基。

[0047] R¹、X、R²、R³、Y和R⁴的各种优选的实施方案不应当割裂开理解;特别优选的本发明的化合物将具体体现在所述优选实施方案列表中一种或多种的优选部分。式I化合物的药理学可接受的盐包括其酸加成和碱盐。

[0048] 本发明的特别优选的化合物包括:

[0049] 1. N-(2,5-二氟苯甲基)-6-{[3-羟基-1-(4-甲氧基-苯基)丙基]氨基}哒嗪-3-甲酰胺;

[0050] 2. N-(3,5-二氟苯甲基)-6-{[3-羟基-1-(4-甲氧基-苯基)丙基]氨基}哒嗪-3-甲酰胺;

[0051] 3. 6-{[1-(4-氯苯甲基)-2-羟基乙基]氨基}-N-(3,4-二甲基异噻唑-5-基)哒嗪-3-甲酰胺;

[0052] 4. 6-[乙基(吡啶-4-基甲基)氨基]-N-(1-甲基-3-苯基-1H-吡唑-5-基)哒嗪-3-甲酰胺;

[0053] 5. N-(3,4-二甲基异噻唑-5-基)-6-{[3-羟基-1-(4-甲氧基苯基)丙基]氨基}哒嗪-3-甲酰胺;

[0054] 6. 6-(2,3-二氢-1H-茚-2-基氨基)-N-[2-(2-氧络咪唑烷-1-基)乙基]哒嗪-3-甲酰胺;

[0055] 7. 6-[(3,5-二氯苯甲基)氨基]-N-[3-(1H-咪唑-1-基)丙基]哒嗪-3-甲酰胺;

[0056] 8. 6-{[1-(4-氯苯基)乙基]氨基}-N-(3,4-二甲基异噻唑-5-基)哒嗪-3-甲酰胺;

[0057] 9. 6-[(2,6-二氟-3-甲基苯甲基)氨基]-N-(3,4-二甲基异噻唑-5-基)哒嗪-3-甲酰胺;

[0058] 10. N-(3,4-二甲基异噻唑-5-基)-6-[(1-萘基甲基)氨基]哒嗪-3-甲酰胺;

[0059] 11. 6-[(2,3-二氯苯甲基)氨基]-N-(3,4-二甲基-异噻唑-5-基)哒嗪-3-甲酰胺;

[0060] 12. 6-[(1-苯甲基吡咯烷-3-基)氨基]-N-(3,4-二甲基-异噻唑-5-基)哒嗪-3-甲酰胺;

[0061] 13. 6-{[1-(4-氯苯甲基)-2-羟基乙基]氨基}-N-(1,3-二甲基-1H-吡唑-5-基)哒嗪-3-甲酰胺;

[0062] 14. N-(3,5-二氟苯甲基)-6-{[(5-甲基-3-苯基异噻唑-4-基)甲基]氨基}哒嗪-3-甲酰胺。

[0063] 适合的酸加成盐是由形成无毒盐的酸形成的。实例包括乙酸盐、天冬氨酸盐、苯甲酸盐、苯磺酸盐、碳酸氢盐/碳酸盐、硫酸氢盐/硫酸盐、硼酸盐、右旋樟脑酸盐、柠檬酸盐、乙二磺酸盐、乙磺酸盐、甲酸盐、富马酸盐、葡庚糖酸盐、葡糖酸盐、葡糖醛酸盐、六氟磷酸盐、海苯酸盐、盐酸盐/氯化物、氢溴酸盐/溴化物、氢碘酸盐/碘化物、羟乙基磺酸盐、乳酸盐、苹

果酸盐、马来酸盐、丙二酸盐、甲磺酸盐、甲基硫酸盐、萘甲酸盐、2-萘磺酸盐、烟酸盐、硝酸盐、乳清酸盐、草酸盐、棕榈酸盐、扑酸盐、磷酸盐/磷酸氢盐/磷酸二氢盐、糖酸盐、硬脂酸盐、琥珀酸盐、酒石酸盐、甲苯磺酸盐和三氟乙酸盐。

[0064] 适合的碱盐是由形成无毒盐的碱形成的。实例包括铝、精氨酸、苄星(benzathine)、钙、胆碱、二乙基胺、二乙醇胺、甘氨酸、赖氨酸、镁、甲葡胺、乙醇胺、钾、钠、氨基丁三醇和锌盐。

[0065] 也可以形成酸和碱的半盐,例如半硫酸盐和半钙盐。

[0066] 适合的盐的综述参见Stahl和Wermuth的药用盐手册:性质、选择和使用(Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use) (Wiley-VCH, 魏恩海姆(Weinheim), 德国(Germany), 2002)。

[0067] 式I化合物的药理学可接受的盐可以通过以下三种方法中的一种或多种制备:

[0068] (i) 式I化合物与适合的酸或碱反应;

[0069] (ii) 使用适合的酸或碱从式I化合物的适合的前体中除去酸或碱易分解的保护基团或对适合的环状前体(例如内酯或内酰胺)开环;或

[0070] (iii) 通过与适合的酸或碱反应或借助于适合的离子交换柱将式I化合物的一种盐转化为另一种。

[0071] 所有这三种反应通常都在溶液中进行。可以将得到的盐沉淀出来,并通过过滤收集,或者可以通过蒸发溶剂回收。所得到的盐中的离子化程度可能从完全离子化到几乎未离子化变化。

[0072] 本发明的化合物可以以未溶剂化或溶剂化的形式存在。术语“溶剂化”在本文中用于描述包括本发明的化合物和化学计量量的一种或多种药理学可接受的溶剂分子(例如乙醇)的分子复合物。在该溶剂是水时适用术语“水合物”。

[0073] 本发明的范围内包括配合物复合物,例如笼形物(clathrates)、药物-宿主包含配合物复合物(drug-host inclusion complexes),其中与前述的溶剂化物相反,药物和宿主以化学计量或非化学计量的量存在。还包括包含两种或更多种有机和/或无机成分的药物配合物复合物,这些成分可以为化学计量量或非化学计量的。所得到的配合物复合物可以为离子化的、部分离子化的或非离子化的。这些配合物复合物的综述参见Haleblian (1975年8月)的制药科学杂志(J Pharm Sci), 64(8), 1269-1288。

[0074] 在上下文适合时,下面对式I化合物的引用包括对其盐、溶剂化物和复合物及其盐的溶剂化物和复合物的引用。

[0075] 本发明的化合物包括所有下文定义的所有其多晶型物和晶体惯态(crystal habits)、其前药和异构体(包括光学异构体、几何异构体和互变异构体)以及式I的同位素标记的化合物。

[0076] 如指出的,式I化合物的所谓“前药”也在本发明的范围内。因此式I化合物的某些自身可能具有很少的或没有药理学活性的衍生物在给药于身体内或上时能够转化成具有所需活性的式I化合物,例如,通过水解裂解。这样的衍生物称作“前药”。使用前药的进一步的信息可以参见作为新给药系统的前药(Pro-drugs as Novel Delivery Systems), 第14卷, ACS学术讨论会丛刊(ACS Symposium Series) (T. Higuchi和W. Stella) 和药物设计中的生物可逆性载体(Bioreversible Carriers in Drug Design), Pergamon Press, 1987

(E.B.Roche编辑,美国药理学协会(American Pharmaceutical Association))。

[0077] 依照本发明的前药例如能够通过用本领域技术人员已知为“前部分”的某些部分替换式I化合物中存在的适当官能团制备,如例如在H.Bundgaard的前药设计(Design of Prodrugs) (Elsevier,1985)中所述。

[0078] 依照本发明的前药的一些实例包括:

[0079] (i) 当式I化合物含有羧酸官能团($-\text{COOH}$)时,其酯,例如,其中式(I)化合物的羧酸官能团的氢被($\text{C}_1\text{-C}_8$)烷基替代的化合物;

[0080] (ii) 当式I化合物含有醇官能团($-\text{OH}$)时,其醚,例如,其中式I化合物的醇官能团的氢被($\text{C}_1\text{-C}_6$)烷酰氧基甲基(alkanoyloxymethyl)替代的化合物;和

[0081] (iii) 当式I化合物含有伯或仲氨基官能团($-\text{NH}_2$ 或 $-\text{NHR}$,其中 $\text{R}\neq\text{H}$)时,其酰胺,例如,其中根据不同的情况式I化合物的氨基官能团的一个或两个氢被($\text{C}_1\text{-C}_{10}$)烷酰基(alkanoyl)替代的化合物。

[0082] 依照前述实例和其他前药类型实例的替代基团的进一步示例可以参见前述参考文献。

[0083] 而且,某些式I化合物本身可以用作其他式I化合物的前药。

[0084] 本发明的范围内还包括式I化合物的代谢产物,即在给药该药物后体内形成的化合物。依照本发明的代谢产物的一些实例包括:

[0085] (i) 在式I化合物包含甲基时,其羟甲基衍生物($-\text{CH}_3\text{-}\rightarrow\text{-CH}_2\text{OH}$);

[0086] (ii) 在式I化合物包含烷氧基时,其羟基衍生物($-\text{OR}\text{-}\rightarrow\text{-OH}$);

[0087] (iii) 在式I化合物包含叔氨基时,其仲氨基衍生物($-\text{NR}^1\text{R}^2\text{-}\rightarrow\text{-NHR}^1$ 或 $-\text{NHR}^2$);

[0088] (iv) 在式I化合物包含仲氨基时,其伯氨基衍生物($-\text{NHR}^1\text{-}\rightarrow\text{-NH}_2$);

[0089] (v) 在式I化合物包含苯基部分时,其酚衍生物($-\text{Ph}\text{-}\rightarrow\text{-PhOH}$);和

[0090] (vi) 在式I化合物包含酰胺基时,其羧酸衍生物($-\text{CONH}_2\text{-}\rightarrow\text{-COOH}$)。

[0091] 包含一个或多个非对称碳原子的式I化合物能够作为两种或更多种立体异构体存在。当式I化合物包含烯基或亚烯基时,可能有几何顺/反式(或Z/E)异构体。当结构异构体可通过低能障相互转化时,能够发生互变异构(“互变现象”)。这能够采取例如包含亚氨基、酮基或脒基的式I化合物中的质子互变现象或包含芳香族部分的化合物中的所谓共价互变现象的形式。其得到可以具有多于一种类型的互变现象的单一化合物。

[0092] 本发明的范围内包括式I化合物的所有立体异构体、几何异构体和互变形式,包括具有多于一种异构类型的化合物及其一种或多种的混合物。还包括酸加成或碱盐,其中反离子是光学活性的,例如d-乳酸盐或l-赖氨酸,或外消旋的,例如d1-酒石酸盐或d1-精氨酸。

[0093] 顺/反式异构体可以通过本领域技术人员公知的常规技术分离,例如色谱法或分级结晶法。

[0094] 用于制备/分离单一对映异构体的常规技术包括由适合的光学纯的前体进行手性合成或使用例如手性高压液相色谱法(HPLC)对外消旋酸盐(或盐或衍生物的外消旋酸盐)进行辨识(resolution)。

[0095] 可替代地,外消旋酸盐(或外消旋前体)可以与适合的光学活性的化合物(例如醇)反应,或者在式I化合物包含酸或碱部分时,与碱或酸(例如l-苯基乙基胺或酒石酸)反

应。所得到的非对映异构的混合物可以通过色谱法和/或分级结晶分离,非对称异构体中的一种或两种通过技术人员公知的方式转化为相应的纯对映异构体。

[0096] 本发明的手性化合物(及其手性前体)可以对非对称树脂使用色谱法(典型地使用HPLC)用由包含0-50体积%异丙醇(通常2%-20%)和0-5体积%烷基胺(通常0.1%二乙基胺)的烃(通常庚烷或己烷)构成的移动相以对映异构富集的形式得到。洗出液的浓缩物提供了该富集的混合物。

[0097] 立体异构的组合物可以通过本领域技术人员已知的常规技术分离,例如参见E.L.Eliel和S.H.Wilen的有机化合物的立体化学(Stereochemistry of Organic Compounds)(Wiley,纽约(New York),1994)。

[0098] 本发明包括所有药物学可接受的同位素标记的式I化合物,其中一个或多个原子被具有相同原子数但原子质量或质量数与自然界优势的原子质量或质量数不同的原子替代。

[0099] 适于包括在本发明的化合物中的同位素的实例包括:氢的同位素,例如 ^2H 和 ^3H ;碳的同位素,例如 ^{11}C 、 ^{13}C 和 ^{14}C ;氯的同位素,例如 ^{36}Cl ;氟的同位素,例如 ^{18}F ;碘的同位素,例如 ^{123}I 和 ^{125}I ;氮的同位素,例如 ^{13}N 和 ^{15}N ;氧的同位素,例如 ^{15}O 、 ^{17}O 和 ^{18}O ;磷的同位素,例如 ^{32}P ;和硫的同位素,例如 ^{35}S 。

[0100] 某些同位素标记的式I化合物(例如包括放射性同位素的那些)可用于药物和/或基体组织分布研究。放射性同位素氚(即 ^3H)和碳-14(即 ^{14}C)特别可用于此目的,因为其易于引入且检测手段容易。

[0101] 由于代谢稳定性较高,因此用较重同位素(例如氘,即 ^2H)取代可以提供某些治疗上的优点,例如提高了体内半衰期或降低了剂量需求,因此在一些情况中可能是优选的。

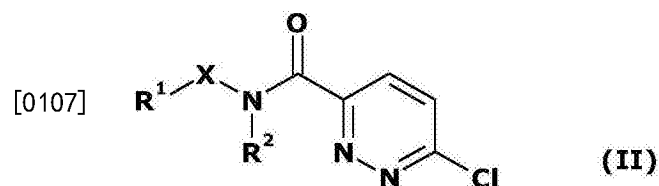
[0102] 用正电子发射同位素(例如 ^{11}C 、 ^{18}F 、 ^{15}O 和 ^{13}N)取代能够可用于正电子发射断层(PET)研究中用以检测基体受体占位(substrate receptor occupancy)。

[0103] 同位素标记的式I化合物通常能够通过本领域技术人员已知的常规技术制备,或通过类似于后附实施例和制备例中所述的那些的工艺使用适合的同位素标记试剂代替之前使用的未标记试剂制备。

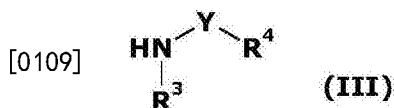
[0104] 依照本发明的药物学可接受的溶剂化物包括其中结晶溶剂可以同位素取代(例如 D_2O 、 d_6 -丙酮、 d_6 -DMSO)的那些。

[0105] 所有式(I)化合物能够通过下面所述的通用方法中描述的程序或通过实施例部分和制备例部分中描述的特定方法或通过其常规改进制备。除本文所用的任何新中间产物之外,本发明还包括用这些用于制备式(I)化合物的工艺中任一种或多种。

[0106] 式I化合物可以通过式II化合物与式III的胺反应制备:



[0108] 其中X、 R^1 和 R^2 如上定义;

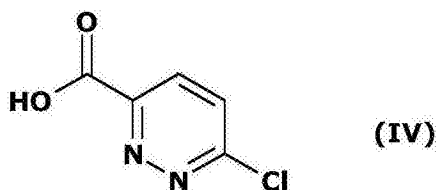


[0110] 其中Y、R³和R⁴如上定义。

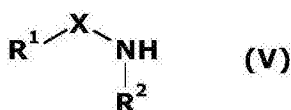
[0111] 典型地,在碱存在下在有机溶剂中在升高温度用式III的胺的溶液对式II的氯代哒嗪处理48小时。优选地,用3当量式III的胺处理式II的氯代哒嗪。适合的溶剂包括无水二甲亚砜。优选的碱是N,N-二异丙基乙基胺。适合的反应温度为60℃。

[0112] 式III化合物在市场上可获得或可以依照已知的合成方法制备。

[0113] 式II化合物可以通过式IV化合物与式V化合物的偶联而制备:



[0114]



[0115] 其中X、R¹和R²如上定义。

[0116] 典型地,用例如亚硫酸氯、草酰氯、1,1'-羰二咪唑(DCI)、1-丙烷膦酸环酐、1-羟基苯并三唑水合物的试剂任选地在催化剂(例如二甲基甲酰胺)存在下将式IV的酸活化,然后将中间产物活化的酸用式V的胺在有机溶剂中在室温进行处理。优选地,用1.1当量DCI在无水N,N-二甲基甲酰胺中处理式IV化合物120分钟,然后添加在N,N-二甲基甲酰胺中的式V的胺(1当量)。优选地,将该反应在室温晃动20小时。

[0117] 式IV化合物是市场上可得到的且文献中已知的。式V化合物是市场上可得到的、文献中已知的或可使用已知技术获得的。

[0118] 本领域技术人员将显而易见在本发明的化合物的合成过程中可能需要将敏感官能团保护和解除保护。这可以通过常规技术实现,例如如Theorora Greene和Peter Wuts的“有机合成中的保护性基团(Protective Groups in Organic Synthesis)”(第三版,1999, John Wiley and Sons)中所述。

[0119] 本发明进一步提供了用作药物的如上定义的式I化合物或其药理学可接受的盐或溶剂化物。

[0120] 本发明进一步提供了用于选自以下的疾病的治疗中的如上定义的式I化合物或其药理学可接受的盐或溶剂化物:疼痛、急性痛、慢性痛、神经性病痛、炎性痛、内脏痛、伤害性疼痛(包括术后疼痛)和混合疼痛类型(牵涉内脏、胃肠道、颅结构、肌骨系统、脊柱、泌尿生殖系统、心血管系统和CNS),包括癌症疼痛、背部和口面部疼痛。

[0121] 本发明进一步提供了用于选自以下的疾病的治疗中的如上定义的式I化合物或其药理学可接受的盐或溶剂化物:癌症(包括卵巢癌、前列腺癌和乳腺癌)、动脉粥样硬化、血栓形成、牛皮癣、多发性硬化症、神经退行性紊乱、肠易激综合征、骨关节炎、类风湿性关节炎、神经病理学疾病、机能性肠紊乱、炎性肠疾病、与痛经相关的疼痛、骨盆疼痛、膀胱炎、胰

腺炎、偏头痛、丛集性和紧张性头痛、糖尿病神经病变、周围神经性疼痛、坐骨神经痛、纤维肌痛、灼性神经痛和下尿路功能障碍疾病。

[0122] 本发明进一步提供了用于纤维变性疾病的治疗中的如上定义的式I化合物或其药理学可接受的盐或溶剂化物,该纤维变性疾病包括肺纤维化、肝硬化、心内膜心肌纤维化、纵隔纤维变性、骨髓纤维变性、腹膜后纤维化、肾源性系统纤维化、克罗恩氏病、瘢痕瘤、陈旧性心肌梗死、硬皮病/系统性硬化病、关节纤维化(atherofibrosis)和粘连性囊炎。

[0123] 本发明进一步提供了药物配方,包括如上定义的式I化合物或其药理学可接受的盐或溶剂化物和药理学可接受的辅剂、稀释剂或载体。该药物配方可以进一步包括用于治疗上述疾病的其他活性成分。

[0124] 本发明进一步提供了药物试剂盒,包括如上定义的式I化合物或其药理学可接受的盐或溶剂化物和一种或多种其他活性成分,在上述疾病的治疗中作为联合配方分别、同时或顺序给药。

[0125] 本发明进一步提供了治疗哺乳动物(尤其是人类)的上述疾病的方法,包括在需要这种治疗时为哺乳动物给药如上定义的式I化合物或其药理学可接受的盐或溶剂化物。

[0126] 用于药物用途的本发明的化合物可以作为晶体或无定形产品给药。例如其可以作为固体栓剂、粉剂或薄膜通过例如沉淀、结晶、冷冻干燥、喷雾干燥或蒸发干燥得到。为此目的可以使用微波或射频干燥。

[0127] 其可以单独或与本发明的一种或多种其他化合物相结合或与一种或多种其他药物相结合(或作为其任意组合)给药。通常,其将作为与一种或多种药理学可接受的赋形剂的配方给药。术语“赋形剂”在本文中用于描述除本发明的化合物之外的任何成分。赋形剂的选择在很大程度上将取决于例如特定的给药形式、赋形剂对溶解度和稳定性的影响和剂型的性质。

[0128] 适用于本发明的化合物的给药的药物组合物及其制备方法对本领域技术人员将容易显而易见。这种组合物及其制备方法例如可以参见Remington的药物科学(Pharmaceutical Sciences)第19版(Mack Publishing Company,1995)。

[0129] 口服

[0130] 本发明的组合物可以口服。口服可以包括吞咽,使得该化合物进入胃肠道,或者可以使用口含或舌下给药,通过其该化合物直接从口中进入血流。

[0131] 适用于口服的配方包括:固体配方,例如片剂、包含颗粒物、液体或粉末的胶囊、含片(包括填充液体的)、咀嚼片、多颗粒和纳米颗粒、凝胶、固溶体、治自体脂质体、薄膜、胚珠、喷雾剂和液体配方。

[0132] 液体配方包括悬浮液、溶液、糖浆和酏剂。这种配方可以作为在软或硬胶囊中的填充物使用,或者通常包括载体(例如水、乙醇、聚乙二醇、丙二醇、甲基纤维素或适合的油)和一种或多种乳化剂和/或悬浮剂。液体配方也可以通过复原固体(例如来自药囊)来制备。

[0133] 本发明的化合物也可以用于速溶、速崩解的剂型,例如Liang和Chen的医疗专利中的专家意见(Expert Opinion in Therapeutic Patents),11(6),981-986(2001)中描述的那些。

[0134] 对于片剂剂型,根据剂量,该药物可以占剂型的1wt%-80wt%,更通常占剂型的5wt%-60wt%。除药物之外,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、交联聚乙烯吡咯烷酮、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、预胶凝化淀粉和海藻酸钠。通常，该崩解剂将占剂型的1wt%-25wt%，优选5wt%-20wt%。

[0135] 通常使用粘合剂以为片剂配方提供粘着能力。适合的粘合剂包括微晶纤维素、明胶、糖、聚乙二醇、天然和合成胶、聚乙烯吡咯烷酮、预胶凝化淀粉、羟丙基纤维素和羟丙基甲基纤维素。片剂也可以包含稀释剂，例如乳糖(单水合物、经喷雾干燥的单水合物、无水的等)、甘露糖醇、木糖醇、右旋糖、蔗糖、山梨糖醇、微晶纤维素、淀粉和二水合磷酸氢钙。

[0136] 片剂也可以任选地包括表面活性成分(例如十二烷基硫酸钠和聚山梨醇酯80)和助流剂(例如二氧化硅和滑石)。若存在，表面活性成分可以占片剂的0.2wt%-5wt%，且助流剂可以占片剂的0.2wt%-1wt%。

[0137] 片剂通常还包含润滑剂(例如硬脂酸镁、硬脂酸钙、硬脂酸锌、硬脂酰富马酸钠和硬脂酸镁与十二烷基硫酸钠的混合物)。润滑剂通常占片剂的0.25wt%-10wt%，优选0.5wt%-3wt%。

[0138] 其它可能的成份包括抗氧化剂、着色剂、芳香剂、防腐剂和掩味剂。

[0139] 片剂的实例包含不超过约80wt%的药物、约10wt%-约90wt%的粘合剂、约0wt%-约85wt%的稀释剂、约2wt%-约10wt%的崩解剂和约0.25wt%-约10wt%的润滑剂。

[0140] 片剂共混物可直接或通过滚筒压制形成片剂。可替代地，在制成片剂之前可以将该片剂共混物或部分共混物进行湿式、干式或熔融造粒、熔融凝结或挤出。最终的配方可以包括跟一层或多层，且可以包衣或不包衣；其甚至可以胶囊化。

[0141] 片剂的配制描述于H.Lieberman和L.Lachman的药物剂型：片剂(Pharmaceutical Dosage Forms:Tablets)第1卷(Marcel Dekker,纽约(New York),1980)中。

[0142] 用于人类或兽医学用途的可消耗的口服薄膜通常是可以快速溶解或粘膜附着的柔性水溶性或水溶胀性薄膜剂型，且通常包括式I化合物、成膜聚合物、粘合剂、溶剂、保湿剂、增塑剂、稳定剂或乳化剂、粘度改性剂和溶剂。该配方的一些组分可以实现多于一种功能。

[0143] 本发明的化合物可以是水溶性的不溶性的。水溶性化合物通常包括1wt%-80wt% (更通常20wt%-50wt%) 溶剂。溶解性较差的化合物可以占该组合物的更大比例，通常高达88wt%的溶质。可替代地，本发明的化合物可以是多颗粒珠的形式。

[0144] 该成膜聚合物可以选自天然多糖、蛋白质或合成水胶体，且通常含量在0.01-99wt%范围内，更通常在30-80wt%范围内。

[0145] 其它可能的成分包括抗氧化剂、着色剂、芳香剂及香味增强剂、防腐剂、唾液刺激剂、冷却剂、共溶剂(包括油)、润肤剂、填充剂、消泡剂、表面活性成分和掩味剂。

[0146] 依照本发明的薄膜通常是通过将涂覆在可剥落的衬底支撑物或纸上的水性薄膜蒸发干燥而制备的。其可以在干燥烘箱或隧道(通常为组合式涂覆干燥器)中进行或通过冷冻干燥或真空干燥进行。

[0147] 可以将用于口服的固体配方配制成立即和/或改性释放的。改性释放的配方包括延迟、持续、脉冲、受控、靶向和程序化释放。

[0148] 适用于本发明目的的改进释放配方描述于美国专利号6,106,864中。其它适合的释放技术(诸如高能分散液和渗透和包衣颗粒)的详情见于Verma等的药物技术在线

(Pharmaceutical Technology On-line), 25 (2), 1-14 (2001) 中。在WO 00/35298中描述了使用口嚼胶实现受控释放。

[0149] 肠胃外给药

[0150] 本发明的化合物还可以直接给药到血流中、肌肉中或内部器官中。适用于肠胃外给药的方式包括静脉内、动脉内、腹膜内、鞘内、心室内、尿道内、胸骨内、颅内、肌肉内和皮下途径。适于肠胃外给药的装置包括针(包括微针)注射器、无针注射器和输液技术。

[0151] 肠胃外配方通常是水溶液,其可以包含赋形剂,例如盐、碳水化合物和缓冲剂(优选到3-9的pH值),但对于一些应用,其可以更适合地配制成与适合的载体(例如无菌无热原的水)结合使用的无菌非水溶液或干燥剂型。

[0152] 在无菌条件下(例如通过冷冻干燥)制备肠胃外配方可以使用本领域技术人员公知的药物技术容易地实现。

[0153] 用于制备肠胃外溶液的本发明的化合物的溶解度可以通过使用适合的配制技术增大,例如加入溶解性增强剂。

[0154] 用于肠胃外给药的配方可以配制成立即和/或改性释放的。改性释放的配方包括延迟、持续、脉冲、受控、靶向和程序化释放。因此本发明的化合物可以配制成固体、半固体或触变液体用于作为植入储存给药,提供活性化合物的改进释放。这种配方的实例包括涂药支架和聚(dl-乳酸-共聚-乙醇酸)(PGLA)微球。

[0155] 局部给药

[0156] 本发明的化合物也可以局部给药到皮肤或粘膜,即表皮给药或经皮给药。用于此目的的典型的配方包括凝胶、水凝胶、洗剂、溶液、乳膏、软膏、粉剂、敷料、泡沫、薄膜、皮肤贴片、薄片、植入剂、海绵、纤维、绷带和微乳液。也可以使用脂质体。典型的载体包括醇、水、矿物油、液态矿脂、白矿脂、甘油、聚乙二醇和丙二醇。可以加入渗透增强剂,参见例如Finnin和Morgan的药物科学杂志(J Pharm Sci), 88 (10), 955-958 (1999年10月)。

[0157] 局部给药的其他方式包括通过电穿孔、离子电渗、超声透入、超声促渗和微针或无针(例如Powderject™、Bioject™等)注射。

[0158] 用于局部给药的配方可以配制成立即和/或改性释放的。改性释放的配方包括延迟、持续、脉冲、受控、靶向和程序化释放。

[0159] 吸入/鼻内给药

[0160] 本发明的化合物也能够鼻内给药或通过吸入给药,通常来自干粉吸入机的干粉形式(单独作为例如在与乳糖的干混物中的混合物,或者作为混合组分颗粒,例如与磷脂(例如卵磷脂)混合)或来自加压容器、泵、喷雾器、雾化器(优选是使用电流体力学制成微细薄雾的雾化器)或喷雾机的气溶胶喷雾,使用或不使用适合的推进剂,例如1,1,1,2-四氟乙烷或1,1,1,2,3,3,3-六氟丙烷。对于鼻内应用,该粉末可以包括生物粘结剂,例如壳聚糖或环糊精。

[0161] 该加压容器、泵、喷雾器、雾化器或喷雾器包含本发明的化合物的溶液或悬浮液,其包括例如乙醇、含水乙醇或适用于分散、溶解或延长释放该活性组分的可替代的试剂、作为溶剂的推进剂和任选的表面活性成分(例如山梨聚糖三油酸酯、油酸或低聚乳糖)。

[0162] 在干粉或悬浮液配方中使用之前,将该药物产物微粉化到适于通过吸入释放的尺寸(通常小于5微米)。这可以通过任意适合的粉末化方法实现,例如螺旋喷射研磨、流化床

喷射研磨、用于形成纳米颗粒的超临界流体处理、高压均化或喷雾干燥。

[0163] 用于吸入器或吹药器中的胶囊(例如由明胶或羟丙基甲基纤维素制备的)、泡罩(blisters)和药筒(cartridge)可以配制以包含本发明的化合物的粉末混合物、适合的粉末基质(例如乳糖或淀粉)和性能改良剂(例如L-亮氨酸、甘露醇或硬脂酸镁)。乳糖可为无水的或以单水合物的形式,优选后者。其它适合的赋形剂包括葡聚糖、葡萄糖、麦芽糖、山梨醇、木糖醇、果糖、蔗糖和海藻糖。

[0164] 适合用于使用电流体动力学以生成微细薄雾的喷雾器中的溶液配方每次喷射可包含1 μ g-20mg本发明的化合物,并且该喷射体积可在1 μ l-100 μ l间变化。典型的配方可以包括式I化合物、丙二醇、无菌水、乙醇和氯化钠。可用于替代丙二醇的替代溶剂包括甘油和聚乙二醇。

[0165] 适宜的芳香剂(例如薄荷脑和左薄荷脑)或增甜剂(例如糖精或糖精钠)可以添加到本发明的那些配方中用于吸入/鼻内给药。

[0166] 用于吸入/鼻内给药的配方可以使用例如PGLA配制以立即和/或改进释放。改性释放的配方包括延迟、持续、脉冲、受控、靶向和程序化释放。

[0167] 在干粉吸入剂和气溶胶的情况中,剂量单位通过释放剂量量的阀确定。依照本发明的装置通常设置用以给药包含1-10,000 μ g本发明的化合物的计量剂量或“喷烟(puff)”。总日剂量通常将在1 μ g-10mg范围内,其可以单一剂量或更通常地以分剂量全天给药。

[0168] 直肠/阴道给药

[0169] 本发明的化合物可以通过直肠或阴道给药,例如以栓剂、阴道栓或灌肠剂的形式。可可油是传统的栓剂基质,但适当时可以使用各种替代物。

[0170] 用于直肠/阴道给药的配方可以配制成立即和/或改进释放的。改性释放的配方包括延迟、持续、脉冲、受控、靶向和程序化释放。

[0171] 经眼/经耳给药

[0172] 本发明的化合物还可以直接给药到眼或耳,通常为在等渗的、pH值经调节的无菌盐水中的微粒化悬浮液或溶液的滴剂的形式。其他适于经眼和经耳给药的配方包括软膏、可生物降解的(例如可吸收的凝胶海绵、胶原)和不可生物降解的(例如硅酮)植入物、薄片、晶状体和颗粒或泡状系统(例如非离子表面活性成分囊泡或脂质体)。可以将聚合物(例如交联聚丙烯酸、聚乙烯醇、透明质酸、纤维素聚合物(例如羟丙基甲基纤维素、羟乙基纤维素或甲基纤维素)或杂多糖聚合物(例如结兰胶(gellan gum))与防腐剂(例如苯扎氯铵(benzalkonium chloride))一起加入。这种配方也可以通过离子电渗法释放。

[0173] 用于经眼/经耳给药的配方可以配制成立即和/或改进释放的。改性释放的配方包括延迟、持续、脉冲、受控、靶向和程序化释放。

[0174] 其他技术

[0175] 本发明的化合物可以与可溶性大分子体(例如环糊精及其适合的衍生物或包含聚乙二醇的聚合物)相结合,以提高其在以任一上述给药方式使用时的溶解度、溶解速率、味道掩盖、生物利用度及/或稳定性。

[0176] 发现例如药物-环糊精复合物通常可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(non-inclusion complexes)。作为与药物直接配合的替代形式,环糊精可用作辅助添加剂,即作为载体、稀释剂或增溶剂。最通常用于这些目的的为 α -、 β -和

γ -环糊精,其实例可参见国际专利申请号WO 91/11172、WO 94/02518和WO 98/55148。

[0177] 试剂盒的部分

[0178] 由于需要给药活性化合物的组合,例如用于治疗特定的疾病或状况,因此其中一种包含依照本发明的化合物的两种或更多种药物组合物可以方便地以试剂盒的形式组合用于共同给药该组合物也在本发明的范围内。

[0179] 因此,本发明的试剂盒包括两种或更多种不同的药剂组合物,其至少一种包含依照本发明的式I化合物,和用于分别保持该组合物的装置,例如容器、分开的瓶或分开的铝箔包装。这种试剂盒的实例是用于包装药片、胶囊等的熟知的吸塑包装(blister pack)。

[0180] 本发明的试剂盒特别适合给药不同的剂型,例如口服和肠胃外给药,用于以不同的剂量间隔分别给药组合物,或者用于将分开的组合物滴加到另一个上。为了辅助实施,该试剂盒通常包括给药说明,且可以具有所谓的记忆辅助器(memory aid)。

[0181] 可以作为依照本发明的配方或药物试剂盒的一部分的其他活性试剂(特别是用于治疗疼痛或与疼痛相关的疾病)的实例包括:

[0182] Nav1.7通道调节剂(channel modulator,例如WO 2009/012242中公开的化合物;

[0183] Nav1.3调节剂(如例如WO2008/118758中公开的);或Nav1.8调节剂(如例如2008/135826中公开的,更特别地为N-[6-氨基-5-(2-氯-5-甲氧基苯基)吡啶-2-基]-1-甲基-1H-吡唑-5-甲酰胺);

[0184] 神经生长因子信号传导抑制剂,例如与NGF结合并抑制NGF生物活性和/或NGF信号传导调节的下游通道的试剂(例如tanezumab)、TrkA拮抗剂或p75拮抗剂;

[0185] 提高内源性大麻素(endocannabinoid)水平的化合物,例如具有脂肪酸和水解酶抑制(FAAH)活性的化合物,特别是WO 2008/047229中公开的那些(例如N-吡啶-3-基-4-(3-{[5-(三氟甲基)吡啶-2-基]氧}亚苯甲基)亚哌啶基-1-甲酰胺);

[0186] 类鸦片镇痛药,例如吗啡(morphine)、海洛因(heroin)、氢吗啡酮(hydromorphone)、羟吗啡酮(oxymorphone)、左啡烷(levorphanol)、烯丙左吗喃(levallorphan)、美沙酮(methadone)、哌替啶(meperidine)、芬太尼(fentanyl)、可卡因(cocaine)、可待因(codeine)、二氢可待因(dihydrocodeine)、羟可待酮(oxycodone)、二氢可待因酮(hydrocodone)、普帕西芬(propoxyphene)、纳美芬(nalmefene)、丙烯去甲吗啡(nalorphine)、纳洛酮(naloxone)、纳曲酮(naltrexone)、丁丙诺啡(buprenorphine)、布托啡诺(butorphanol)、纳布啡(nalbuphine)或喷他佐辛(pentazocine);

[0187] 非甾体抗炎药(NSAID),例如阿司匹林、双氯芬酸(diclofenac)、二氟苯水杨酸(diflusal)、依托度酸(etodolac)、芬布芬(fenbufen)、非诺洛芬(fenoprofen)、氟苯柳(flufenisal)、氟比洛芬(flurbiprofen)、布洛芬(ibuprofen)、吲哚美辛(indomethacin)、酮基布洛芬(ketoprofen)、酮咯酸(ketorolac)、甲氯芬那酸(meclofenamic acid)、甲芬那酸(mefenamic acid)、美洛昔康(meloxicam)、萘普酮(nabumetone)、萘普生(naproxen)、尼美舒利(nimesulide)、硝基氟吡洛芬(nitroflurbiprofen)、奥色拉秦(olsalazine)、奥沙普秦(oxaprozin)、苯基丁氮酮、吡罗昔康(piroxicam)、柳氮磺胺吡啶(sulfasalazine)、舒林酸(sulindac)、托美丁(tolmetin)或佐美酸(zomepirac);

[0188] 巴比妥酸盐镇静剂,例如异戊巴比妥(amobarbital)、阿普比妥(aprobarbital)、仲丁巴比妥(butabarbital)、布他比妥(butabital)、甲苯比妥(mephobarbital)、美沙比妥

(metharbital)、美索比妥(methohexital)、戊巴比妥(pentobarbital)、苯巴比妥(phenobarbital)、司可巴比妥(secobarbital)、他布比妥(talbutal)、塞麦妥(theamylal)或戊硫巴比妥(thiopental)；

[0189] 具有镇静作用的苯并二氮，例如氯地庚波(chlordiazepoxide)、氯氮卓(clorazepate)、地西泮(diazepam)、氟胺安定(flurazepam)、劳拉西泮(lorazepam)、奥沙西泮(oxazepam)、替马西泮(temazepam)或三唑仑(triazolam)；

[0190] 具有镇静作用的H₁拮抗剂，例如苯海拉明(diphenhydramine)、吡拉明(pyrilamine)、普鲁米近(promethazine)、氯苯那敏(chlorpheniramine)或氯环嗪(chlorcyclizine)；

[0191] 镇静剂，例如格鲁米特(glutethimide)、美普巴迈(meprobamate)、甲喹酮(methaqualone)或二氯醛比林(dichloralphenazone)；

[0192] 骨骼肌松弛药，例如巴氯芬(baclofen)、卡立普多(carisoprodol)、氯唑沙宗(chlorzoxazone)、环苯扎林(cyclobenzaprine)、美索巴莫(methocarbamol)或邻甲苯海拉明(orphenadrine)；

[0193] NMDA受体拮抗剂，例如右美沙芬(dextromethorphan)((+)-3-羟基-N-甲基吗啡喃)或其代谢产物右吗喃(dextrorphan)((+)-3-羟基-N-甲基吗啡喃)、氯胺酮(ketamine)、美满町(memantine)、吡咯并喹啉奎宁(pyrroloquinoline quinine)、顺式-4-(磷酸基甲基)-2-六氢吡啶甲酸、布地平(budipine)、EN-3231(**MorphiDex®**，吗啡与右美沙芬(dextromethorphan)的组合配方)、托吡酯(topiramate)、纳拉美肯(neramexane)或普增福特(perzinfotel)，包括NR2B拮抗剂，例如艾芬地尔(ifenprodil)、崔索普地(traxoprodil)或(-)-(R)-6-[2-[4-(3-氟苯基)-4-羟基-1-哌啶基]-1-羟基乙基]-3,4-二氢-2(1H)-喹啉酮；

[0194] α-肾上腺素能药，例如多沙唑嗪(doxazosin)、坦索罗辛(tamsulosin)、可乐定(clonidine)、胍法辛(guanfacine)、碟美塔托米定(dexmetatomidine)、莫达非尼(modafinil)或4-氨基-6,7-二甲氧基-2-(5-甲烷-磺酰氨基-1,2,3,4-四氢异喹啉-2-基)-5-(2-吡啶基)喹啉；

[0195] 三环抗抑郁剂，例如地昔帕明(desipramine)、丙咪嗪(imipramine)、阿米替林(amitriptyline)或去甲替林(nortriptyline)；

[0196] 抗惊厥药，例如卡马西平、拉莫三嗪(lamotrigine)、托吡酯(topiramate)或丙戊酸盐(valproate)；

[0197] 速激肽(NK)拮抗剂，尤其为NK-3、NK-2或NK-1拮抗剂，例如(αR,9R)-7-[3,5-双(三氟甲基)苄基]-8,9,10,11-四氢-9-甲基-5-(4-甲基苄基)-7H-[1,4]二氮辛并[2,1-g][1,7]-奈啉-6-13-二酮(TAK-637)、5-[[[(2R,3S)-2-[(1R)-1-[3,5-双(三氟甲基)苄基]乙氧基-3-(4-氟苯基)-4-吗啉基]-甲基]-1,2-二氢-3H-1,2,4-三唑-3-酮(MK-869)、阿瑞匹坦(aprepitant)、拉奈匹坦(ianepitant)、达匹坦(dapitant)或3-[[[2-甲氧基-5-(三氟甲氧基)苄基]-甲基氨基]-2-苯基六氢吡啶(2S,3S)；

[0198] 毒蕈碱拮抗剂，例如奥昔布宁(oxybutynin)、托特罗定(tolterodine)、丙哌维林(propiverine)、曲司氯铵(tropium chloride)、达非那新(darifenacin)、索利纳新(solifenacin)、替米维林(temiverine)和异丙托铵(ipratropium)；

[0199] COX-2选择性抑制剂,例如塞利考昔(celecoxib)、罗非考昔(rofecoxib)、帕瑞考昔 parecoxib)、伐地考昔(valdecoxib)、地拉考昔(deracoxib)、依托考昔(etoricoxib)或鲁米考昔(lumiracoxib);

[0200] 煤焦油镇痛药,尤其为对乙酰氨基酚(paracetamol);

[0201] 神经安定药,例如达哌啶醇(droperidol)、氯丙嗪(chlorpromazine)、氟哌啶醇(haloperidol)、羟哌氟丙嗪(perphenazine)、硫利哒嗪(thioridazine)、美索达嗪(mesoridazine)、三氟拉嗪(trifluoperazine)、氟奋乃静(fluphenazine)、氯氮平(clozapine)、奥兰扎平(olanzapine)、利培酮(risperidone)、齐拉西酮(ziprasidone)、奎硫平(quetiapine)、施立碟(sertindole)、阿立哌唑(aripiprazole)、索奈哌唑(sonopiprazole)、布南色林(blonanserin)、伊潘立酮(iloperidone)、哌罗匹隆(perospirone)、雷氯必利(raclopride)、佐替平(zotepine)、比非普诺(bifeprunox)、安瑟纳平(asenapine)、鲁拉希酮(lurasidone)、氨磺必利(amisulpride)、巴拉皮利酮(balaperidone)、帕林朵(palindore)、依利色林(eplivanserin)、奥沙奈坦(osanetant)、利莫那班(rimonabant)、麦里纳坦(meclintertant)、Miraxion®或沙立佐坦(sarizotan);

[0202] 香草精类受体(vanilloid receptor)激动剂(例如树胶脂毒素(resiniferatoxin)或拮抗剂(例如辣椒平(capsazepine));

[0203] β -肾上腺素能药,例如普萘洛尔(propranolol);

[0204] 局部麻醉剂,例如美西律(mexiletine);

[0205] 皮质类固醇,例如地塞米松(dexamethasone);

[0206] 5-HT受体激动剂或拮抗剂,尤其为5-HT_{1B/1D}激动剂,例如依来曲普坦(eletriptan)、舒马曲坦(sumatriptan)、那扭曲坦(naratriptan)、佐米曲普坦(zolmitriptan)或利扎曲坦(rizatriptan);

[0207] 5-HT_{2A}受体拮抗剂,例如R(+)- α -(2,3-二甲氧基-苯基)-1-[2-(4-氟苯基乙基)]-4-哌啶甲醇(MDL-100907);

[0208] 5-HT₃拮抗剂,例如昂丹司琼(ondansetron);

[0209] 胆碱能(尼古丁)镇痛药,例如艾玻尼克林(ispronidine)(TC-1734)、(E)-N-甲基-4-(3-吡啶基)-3-丁烯-1-胺(RJR-2403)、(R)-5-(2-氮杂环丁基甲氧基)-2-氯吡啶(ABT-594)或尼古丁;

[0210] Tramadol®;

[0211] PDEV抑制剂,例如5-[2-乙氧基-5-(4-甲基-1-哌嗪基-磺酰基)苯基]-1-甲基-3-正丙基-1,6-二氢-7H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-酮(威而刚(sildenafil))、(6R,12aR)-2,3,6,7,12,12a-六氢-2-甲基-6-(3,4-亚甲二氧基苯基)-吡啶并[2',1';6,1]-吡啶并[3,4-b]吡啶-1,4-二酮(IC-351或犀利士(tadalafil))、2-[2-乙氧基-5-(4-乙基-哌嗪-1-基-1-磺酰基)-苯基]-5-甲基-7-丙基-3H-咪唑并[5,1-f][1,2,4]-三嗪-4-酮(伐地那非(vardenafil))、5-(5-乙酰基-2-丁氧基-3-吡啶基)-3-乙基-2-(1-乙基-3-氮杂环丁基)-2,6-二氢-7H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-酮、5-(5-乙酰基-2-丙氧基-3-吡啶基)-3-乙基-2-(1-异丙基-3-氮杂环丁基)-2,6-二氢-7H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-酮、5-[2-乙氧基-5-(4-乙基哌嗪-1-基磺酰基)吡啶-3-基]-3-乙基-2-[2-甲氧基乙基]-2,6-二氢-7H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-酮、4-[(3-氯-4-甲氧基苄基)氨基]-2-[(2S)-2-(羟基甲基)吡咯啉-1-基]-N-

(嘧啶-2-基甲基)嘧啶-5-甲酰胺、3-(1-甲基-7-氧代-3-丙基-6,7-二氢-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-5-基)-N-[2-(1-甲基吡咯啉-2-基)乙基]-4-丙氧基苯磺酰胺;

[0212] α -2- δ 配体,例如加巴喷丁(gabapentin)、普加巴林(pregabalin)、3-甲基加巴喷丁、(1 α ,3 α ,5 α)-(3-氨基-甲基-二环[3.2.0]庚-3-基)-乙酸、(3S,5R)-3-氨基甲基-5-甲基-庚酸、(3S,5R)-3-氨基-5-甲基-庚酸、(3S,5R)-3-氨基-5-甲基-辛酸、(2S,4S)-4-(3-氯苯氧基)脯氨酸、(2S,4S)-4-(3-氟苄基)-脯氨酸、[(1R,5R,6S)-6-(氨基甲基)二环[3.2.0]庚-6-基]乙酸、3-(1-氨基甲基-环己基甲基)-4H-[1,2,4]噁二唑-5-酮、C-[1-(1H-四唑-5-基甲基)-环庚基]-甲基胺、(3S,4S)-(1-氨基甲基-3,4-二甲基-环苯基)-乙酸、(3S,5R)-3-氨基甲基-5-甲基-辛酸、(3S,5R)-3-氨基-5-甲基-壬酸、(3S,5R)-3-氨基-5-甲基-辛酸、(3R,4R,5R)-3-氨基-4,5-二甲基-庚酸和(3R,4R,5R)-3-氨基-4,5-二甲基-辛酸;

[0213] 亲代谢性谷氨酸盐亚型1受体(mGluR1)拮抗剂;

[0214] 血清素再摄取抑制剂,例如舍曲林(sertraline)、舍曲林代谢产物去甲基舍曲林、氟西汀(fluxoxetine)、诺氟西汀(norfluxoxetine)(氟西汀去甲基代谢产物)、氟伏沙明(flvoxamine)、帕罗西汀(paroxetine)、西酞普兰(citalopram)、西酞普兰代谢产物去甲基西酞普兰(desmethylcitalopram)、依他普仑(escitalopram)、d,l-芬氟拉明(d,l-fenfluramine)、非莫西汀(femoxetine)、伊福西汀(ifoxetine)、氰基度硫平(cyanodothiepin)、利托西汀(litoxetine)、达泊西汀(dapoxetine)、萘法唑酮(nefazodone)、西文氯胺(sericlamine)和曲唑酮(trazodone);

[0215] 去甲肾上腺素(noradrenaline)再摄取抑制剂,例如马普替林(maprotiline)、洛非帕明(lofepramine)、米氮平(mirtazepine)、羟丙替林(oxaprotiline)、非唑拉明(fezolamine)、托莫西汀(tomoxetine)、米安色林(mianserin)、安非他酮(bupropion)、安非他酮代谢产物羟基安非他酮(hydroxybupropion)、诺米芬新(nomifensine)和维洛沙秦(viloxazine)(Vivalan®),尤其为选择性去甲肾上腺素再吸收抑制剂,例如瑞波西汀(reboxetine),特别为(S,S)-瑞波西汀;

[0216] 二元血清素-去甲肾上腺素再吸收抑制剂,例如万拉法新(venlafaxine)、万拉法新代谢产物O-去甲基万拉法新(O-desmethylvenlafaxine)、氯米帕明(clomipramine)、氯米帕明代谢产物去甲氯丙咪嗪(desmethylclomipramine)、杜洛西汀(duloxetine)、米那普仑(milnacipran)和丙咪嗪(imipramine);

[0217] 诱导型一氧化氮合酶(iNOS)抑制剂,例如S-[2-[(1-亚氨基乙基)氨基]乙基]-L-高半胱氨酸、S-[2-[(1-亚氨基乙基)-氨基]乙基]-4,4-二氧代-L-半胱氨酸、S-[2-[(1-亚氨基乙基)氨基]乙基]-2-甲基-L-半胱氨酸、(2S,5Z)-2-氨基-2-甲基-7-[(1-亚氨基乙基)氨基]-5-庚酸、2-[[[(1R,3S)-3-氨基-4-羟基-1-(5-噻唑基)-丁基]硫代]-5-氯-3-吡啶甲腈、2-[[[(1R,3S)-3-氨基-4-羟基-1-(5-噻唑基)丁基]硫代]-4-氟苄腈、(2S,4R)-2-氨基-4-[[2-氯-5-(三氟甲基)苯基]硫代]-5-噻唑丁醇、2-[[[(1R,3S)-3-氨基-4-羟基-1-(5-噻唑基)丁基]硫代]-6-(三氟甲基)-3-吡啶甲腈、2-[[[(1R,3S)-3-氨基-4-羟基-1-(5-噻唑基)丁基]硫代]-5-氯苄腈、N-[4-[2-(3-氯苄基氨基)乙基]苯基]噻吩-2-甲脒或胍基乙基二硫醚;

[0218] 乙酰胆碱酯酶抑制剂,例如杜尼匹次(donepezil);

[0219] 前列腺素E₂亚型4(EP4)拮抗剂,例如N-[(2-[4-(2-乙基-4,6-二甲基-1H-咪唑并

[4,5-c]吡啶-1-基)苯基]乙基}氨基)-羰基]-4-甲基苯磺酰胺或4-[(1S)-1-([5-氯-2-(3-氟苯氧基)吡啶-3-基]羰基)氨基)乙基]苯甲酸;

[0220] 微粒体前列腺素E合酶1型(mPGES-1)抑制剂;

[0221] 白三烯B4拮抗剂;例如1-(3-联苯基-4-基甲基-4-羟基-克-7-基)-环戊烷甲酸(CP-105696)、5-[2-(2-羧基乙基)-3-[6-(4-甲氧基苯基)-5E-己烯基]氧基苯氧基]-戊酸(ONO-4057)或DPC-11870;和

[0222] 5-脂氧合酶抑制剂,例如齐留通(zileuton)、6-[(3-氟-5-[4-甲氧基-3,4,5,6-四氢-2H-吡喃-4-基])苯氧基-甲基]-1-甲基-2-喹诺酮(ZD-2138)或2,3,5-三甲基-6-(3-吡啶基甲基)-1,4-苯醌(CV-6504)。

[0223] 其他可以作为依照本发明的配方或药物试剂盒的一部分(特别用于治疗癌症)的活性试剂的实例包括:

[0224] 基于铂的抗肿瘤化合物,例如顺氯氨铂(cisplatin)或卡波铂(carboplatin);

[0225] 抗雌激素或选择性雌激素受体调节剂,例如它莫西芬(tamoxifen)、阿非昔芬(Afimoxifene)、阿佐昔芬(Arzoixifene)、巴多昔芬(bazedoxifene)、拉索昔芬(lasofloxifene)或萘福昔定(nafoxidene);和

[0226] 酪氨酸激酶抑制剂,例如阿法替尼(afatinib)、伊马替尼(imatinib)、吉非替尼(gefitinib)、索拉非尼(sorafenib)、舒尼替尼(sunitinib)、凡德他尼(vandetanib)、克唑替尼(crizotinib)或拉帕替尼(Lapatinib)。

[0227] 剂量

[0228] 为了给药于人类患者,本发明的化合物的总日剂量通常在0.5mg-3000mg范围内,这当然取决于给药方式。例如,口服可能需要3mg-3000mg的总日剂量,而静脉注射剂量可能仅需要0.5mg-500mg。该总日剂量可以单剂次或分剂次给药,且在医师的自由裁量下可以超出本文给出的典型范围之外。

[0229] 这些剂量基于具有约为60kg-70kg的体重的平均人体。医师将能够容易地确定体重超出该范围的人体(例如婴儿和老人)的剂量。

[0230] 为避免不清楚,本文对“治疗”的提及包括对治愈、缓解和预防的提及。

[0231] 生物活性

[0232] 本发明的化合物的生物活性可以使用下述化验进行测定。

[0233] FS-3化验

[0234] 自霉素(ATX)通过其溶血磷酸二酯酶(lysoPLD)活性将溶血磷脂酰胆碱(LPC)转化为溶血磷脂酸(LPA)。FS-3是LPC同系物,其与荧光团和淬灭剂结合。在其自然状态时,淬灭剂干预荧光团的荧光性。一旦自霉素将FS-3分开,该荧光团变得从淬灭剂中释放出来,导致荧光性的提高。因此荧光性的提高是对ATX活性的度量。任何抑制自霉素活性的化合物在FS-3存在下都将显示出较低的荧光性读数,这能够被荧光分析检测到。参见美国专利7,989,663。

[0235] 自霉素抑制剂筛选试剂盒可获自Echelon Biosciences, Logan, UT, USA [<http://echelon-inc.com/>, 在2011年10月6日可进入]。使用Gierse等的方法[“新的自霉素抑制剂降低了血浆中以及炎症位置的溶血磷脂酸水平(A novel autotaxin inhibitor reduces lysophosphatidic acid levels in plasma and the site of inflammation)”, 药理学

和实验治疗杂志(Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics),第334(1)卷,310-317(2010),特别参见第312页第4-14行],可以测定本发明的化合物作为人体自霉素酶的抑制剂的效力(作为IC₅₀值测定)。

[0236] 用于识别ATX抑制剂的FS-3化验如下进行:将3 μ l标准抑制剂(在上述Gierse等的文献中称作PF-8380)和试验化合物添加到化验盘上,向包含试验化合物或标准样的各化验井中,添加24 μ l人自霉素酶(2nM)。然后将该化验盘以1000rpm离心1分钟,使其在37℃培育30分钟。在培育期之后,在荧光性盘读数计(Spectra Max M5:激发波长:494nm;发射波长:520nm)中读取各盘,IC₅₀值是由FS-3荧光性的抑制得到的(如上所述)。

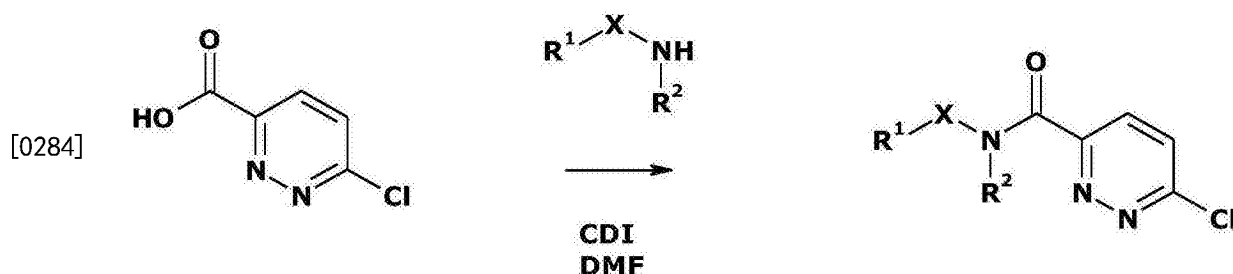
[0237] 通过以下实施例示例本发明。

[0238] 所有原材料都可在市场上获得或描述于文献中。所有温度都以℃计。使用Merck硅胶60(9385)进行快速柱色谱。在默克(Merck)硅胶60板(5729)上进行薄层色谱(TLC)。“R_f”表示化合物的运行距离除以TLC板上溶剂前沿的运行距离。使用加伦坎普(Gallenkamp)MPD350装置测定熔点,且熔点未经校正。使用Varian-Unity Inova 400MHz NMR波谱仪或Varian Mercury 400MHz NMR波谱仪进行NMR。使用Finnigan Navigator单四极杆电喷射质谱仪或Finnigan aQa APCI质谱仪进行质谱。

[0239] 可以使用以下缩略语和定义:

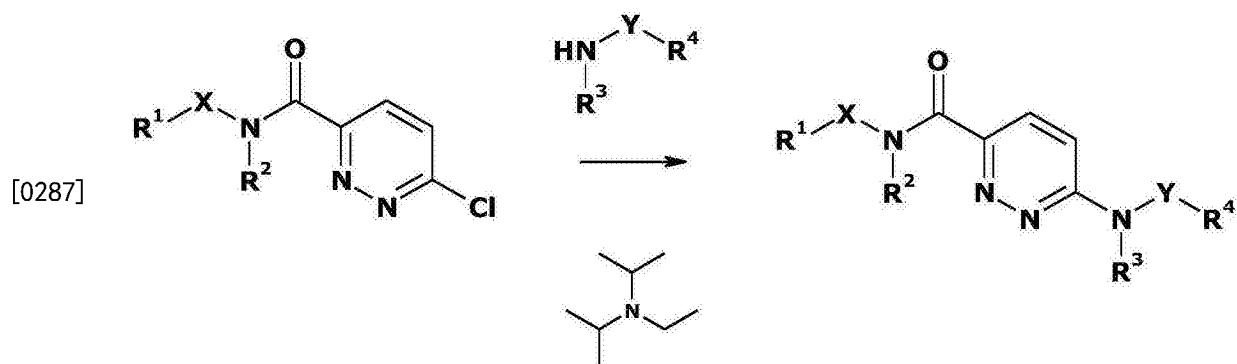
[0240]	APCI	大气压化学电离
[0241]	CDCl ₃	氘代氯仿
[0242]	CD ₃ OD	氘代甲醇
[0243]	DMSO	氘代二甲亚砜
[0244]	δ	化学位移
[0245]	d	双重线
[0246]	DAD	二极管阵列检测器
[0247]	ESCI	电化学电离
[0248]	HPLC	高压液相色谱
[0249]	LRMS	低分辨率质谱
[0250]	LCMS	液相色谱质谱
[0251]	M	摩尔浓度
[0252]	m	多重态
[0253]	mg	毫克
[0254]	MHz	兆赫兹
[0255]	min	分钟
[0256]	mL	毫升
[0257]	μ L	微升
[0258]	mmol	毫摩尔
[0259]	mol	摩尔
[0260]	MS	质谱
[0261]	NMR	核磁共振
[0262]	q	四重线

- [0263] Rt 保留时间
- [0264] s 单线
- [0265] t 三重线
- [0266] TFA 三氟乙酸
- [0267] THF 四氢呋喃
- [0268] SFC 超临界流体色谱
- [0269] 在用LCMS分析化合物时,使用具有以下参数的Waters Acquity LCMS系统:
- [0270] 质谱仪型号:Waters ZQ
- [0271] 电离方式:API-ES
- [0272] 极性:正极
- [0273] 检测器:UV-Acquity PDA;Varian ELSD(蒸发光散射检测器)
- [0274] 色谱系统:
- [0275] A:0.1%甲酸在水中
- [0276] B:0.1%甲酸在乙腈中
- [0277] 柱:Acquity CSH C18 50x 2.1mm,具有1.7微米颗粒尺寸
- [0278] 梯度:在1.12min过程中95-5%A,保持0.43min,1mL/min
- [0279] UV:210nm-225nm PDA
- [0280] 温度:50℃
- [0281] 实施例1-14
- [0282] 下表1中列出的实施例的化合物是使用适合的胺原材料在下面所示的两步工艺中制备的。
- [0283] 步骤1:



[0285] 将羰二咪唑(CDI, 165 μ L, 1.0M在N,N-二甲基甲酰胺中, 0.165mmol)的溶液添加到试管中的3-氯吡啶-6-甲酸溶液(300 μ L, 0.5M在N,N-二甲基甲酰胺中, 0.15mmol)中。将该混合物在室温晃动2小时。添加有关胺的溶液(300 μ L, 0.5M在N,N-二甲基甲酰胺中, 0.15mmol), 将试管在室温晃动20小时。将反应真空蒸发干燥。将残余物分隔在乙酸乙酯(2.5mL)和水(2mL)之间。分层, 将有机层蒸发, 残余物不经进一步净化直接用于下一步中。

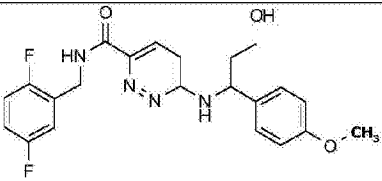
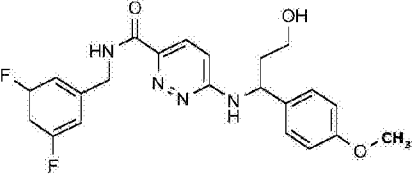
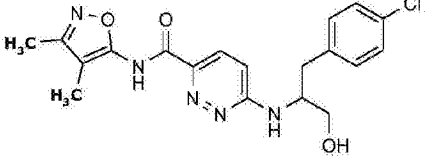
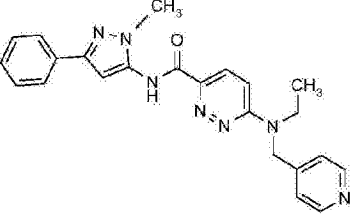
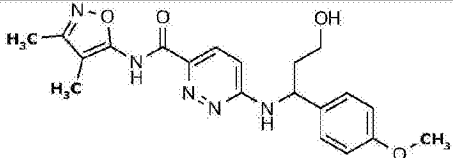
[0286] 步骤2:



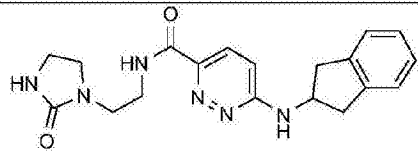
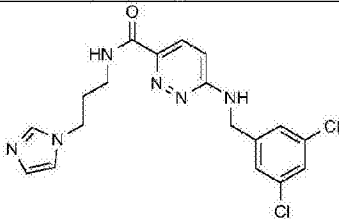
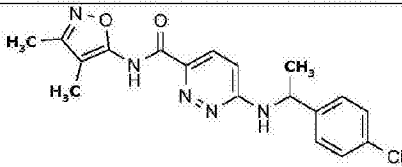
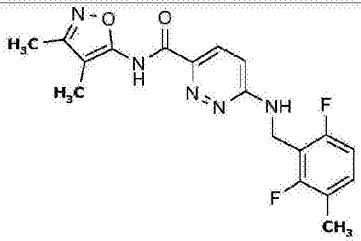
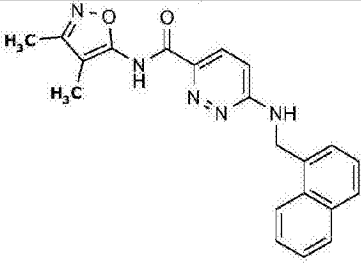
[0288] 将有关胺的溶液 (900 μ L, 0.5M 在二甲亚砜中, 0.45mmol) 添加到步骤1的残余物中。添加 N,N -二异丙基乙基胺 (60 μ L, 2.3当量), 将反应混合物晃动并在 60 $^{\circ}$ C 加热 48 小时。添加二甲亚砜 (0.6mL), 通过 HPLC 纯化反应混合物以提供标题化合物。

[0289] 表1

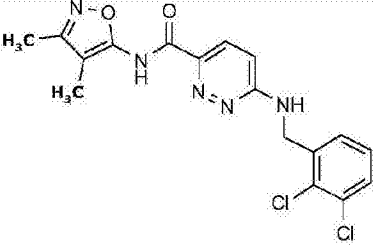
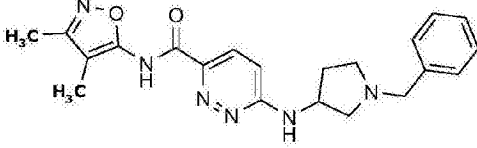
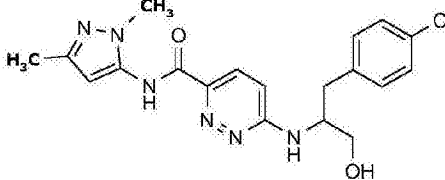
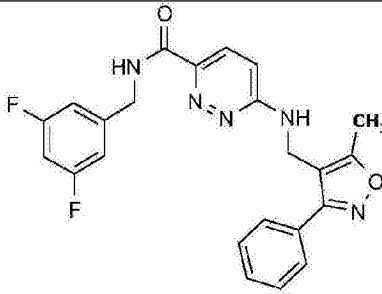
[0290]

实施例 编号	结构/名称	LCMS 保 留时间	LCMS 质 量检测
1	 N-(2,5-二氟苯甲基)-6-{{[3-羟基-1-(4-甲氧基-苯基)丙基]氨基}噻唑-3-甲酰胺}	0.5 分钟	429 (MH ⁺)
2	 N-(3,5-二氟苯甲基)-6-{{[3-羟基-1-(4-甲氧基-苯基)丙基]氨基}噻唑-3-甲酰胺}	0.53 分钟	429 (MH ⁺)
3	 6-{{[1-(4-氯苯甲基)-2-羟基乙基]氨基}-N-(3,4-二甲基异噁唑-5-基)噻唑-3-甲酰胺}	0.55 分钟	402 (MH ⁺)
4	 6-[乙基(吡啶-4-基甲基)氨基]-N-(1-甲基-3-苯基-1H-吡唑-5-基)噻唑-3-甲酰胺	0.49 分钟	414 (MH ⁺)
5		0.47 分钟	398 (MH ⁺)

[0291]

	N-(3,4-二甲基异噁唑-5-基)-6-{[3-羟基-1-(4-甲氧基苯基)丙基]氨基}哒嗪-3-甲酰胺		
6	 6-(2,3-二氢-1H-茚-2-基氨基)-N-[2-(2-氧络咪唑烷-1-基)乙基]哒嗪-3-甲酰胺	0.39 分钟	367 (MH ⁺)
7	 6-[(3,5-二氯苯基)氨基]-N-[3-(1H-咪唑-1-基)丙基]哒嗪-3-甲酰胺	0.49 分钟	405 (MH ⁺)
8	 6-{[1-(4-氯苯基)乙基]氨基}-N-(3,4-二甲基-异噁唑-5-基)哒嗪-3-甲酰胺	0.64 分钟	372 (MH ⁺)
9	 6-[(2,6-二氟-3-甲基苯基)氨基]-N-(3,4-二甲基异噁唑-5-基)哒嗪-3-甲酰胺	0.61 分钟	374 (MH ⁺)
10	 N-(3,4-二甲基异噁唑-5-基)-6-[(1-萘基)甲基]-哒嗪-3-甲酰胺	0.66 分钟	374 (MH ⁺)

[0292]

	氨基]哒嗪-3-甲酰胺		
11	 6-[(2,3-二氯苯甲基)氨基]-N-(3,4-二甲基-5-噁唑-5-基)哒嗪-3-甲酰胺	0.63 分钟	392 (MH ⁺)
12	 6-[(1-苯甲基吡咯烷-3-基)氨基]-N-(3,4-二甲基-5-噁唑-5-基)哒嗪-3-甲酰胺	0.43 分钟	393 (MH ⁺)
13	 6-[[1-(4-氯苯甲基)-2-羟基乙基]氨基]-N-(1,3-二甲基-1H-吡唑-5-基)哒嗪-3-甲酰胺	0.49 分钟	401 (MH ⁺)
14	 N-(3,5-二氟苯甲基)-6-[[5-甲基-3-苯基异噁唑-4-基]氨基]哒嗪-3-甲酰胺	0.65 分钟	436 (MH ⁺)

[0293] 实施例15

[0294] 在上面所述的自霉素FS3化验中测试实施例的化合物,得到以下结果:

[0295]

实施例编号	IC ₅₀ (nM)
1	14.0 (3.53-55.7n=2)
2	24.9 (8.60-72.1n=4)
3	37.6 (33.4-42.5n=2)

4	65.2 (8.26-515n=2)
5	69.5 (69.2-69.9n=2)
6	73.8 (23.7-230n=2)
7	89.2 (88.1-90.4n=2)
8	100 (78.5-128n=2)
9	103 (15.9-670n=2)
10	114 (33.4-388n=2)
11	248 (1.54-40100n=2)
12	357 (56.4-2260n=2)
13	507 (85.7-3000n=2)
14	646 (597-699n=4)