

[19] 中华人民共和国国家知识产权局



[12] 发明专利申请公布说明书

[21] 申请号 200780007834.3

[51] Int. Cl.

C07D 498/18 (2006.01)

C07D 498/22 (2006.01)

A61K 31/436 (2006.01)

A61P 25/00 (2006.01)

[43] 公开日 2009年5月6日

[11] 公开号 CN 101426796A

[22] 申请日 2007.3.5

[21] 申请号 200780007834.3

[30] 优先权

[32] 2006.3.7 [33] US [31] 60/779,940

[86] 国际申请 PCT/US2007/005645 2007.3.5

[87] 国际公布 WO2007/103347 英 2007.9.13

[85] 进入国家阶段日期 2008.9.4

[71] 申请人 惠氏公司

地址 美国新泽西州

[72] 发明人 埃德蒙·易德里斯·格拉齐亚尼
凯文·蓬

[74] 专利代理机构 北京律盟知识产权代理有限公司
代理人 刘国伟

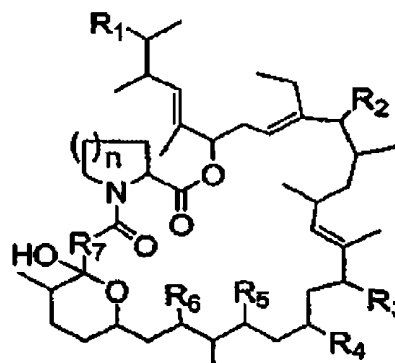
权利要求书6页 说明书21页

[54] 发明名称

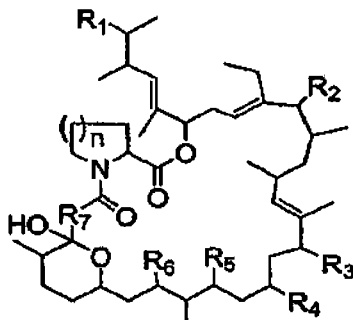
用于治疗神经变性病症的美立霉素 (meridamycin) 类似物

[57] 摘要

本发明描述了具有如下结构的化合物。还描述了所述化合物及其用以制备用于治疗神经变性病症的药物的用途。



1、一种具有如下结构的化合物：

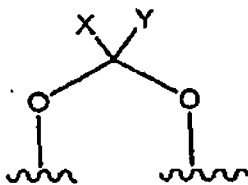


其中：

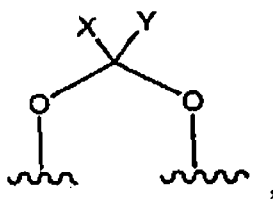
R_1 及 R_2 独立地选自由下列组成的群组：OH、氧代基(oxo)、O(C_1 至 C_6 烷基)、O(经取代 C_1 至 C_6 烷基)、O(酰基)、O(芳基)、O(经取代芳基)、或 O(杂环基)、O(经取代杂环基)；

R_3 、 R_4 、 R_5 及 R_6 独立地选自由下列组成的群组：OH、氧代基、O(C_1 至 C_6 烷基)、O(经取代 C_1 至 C_6 烷基)、O(酰基)、O(芳基)、O(经取代芳基)、O(杂环基)、及 O(经取代杂环基)；或

R_3 及 R_4 及/或 R_5 及 R_6 连结在一起形成如下结构：



或 R_4 及 R_5 连结在一起形成如下结构：—



其中 X 及 Y 独立地选自由下列组成的群组：H、 C_1 至 C_6 烷基、经取代 C_1 至 C_6 烷基、芳基、经取代芳基、杂环基、及经取代杂环基；

R_7 是 CH_2 、CHOH 或 $C=O$ ；且

n 为 1 或 2；

或其医药上可接受的盐。

2、如权利要求 1 所述的化合物，其中 R_1 及 R_2 独立地为氧代基、OH 或 O(酰基)。

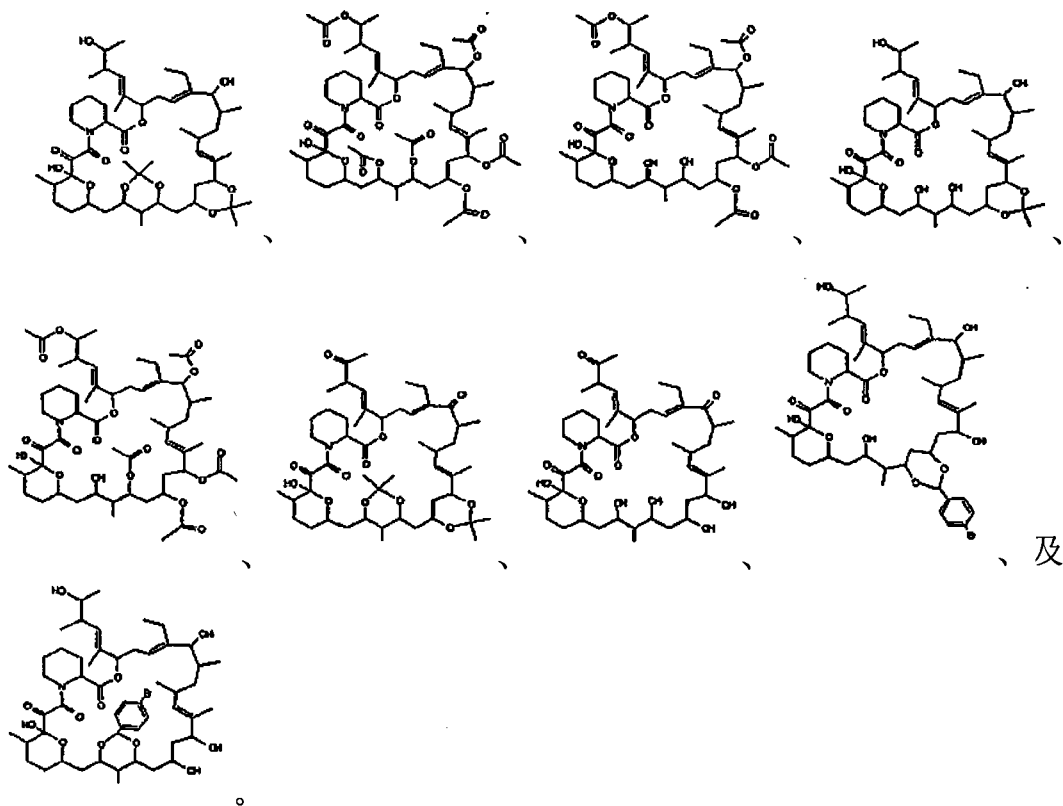
3、如权利要求 2 所述的化合物，其中所述 O(酰基)是 $OC(O)CH_3$ 。

4、如权利要求 1 至 3 中任一权利要求所述的化合物，其中 R_3 及 R_4 或 R_4 及 R_5

连结在一起, 其中 X 及 Y 是 CH_3 。

5、如权利要求 1 至 4 中任一权利要求所述的化合物, 其中 R_7 是 $\text{C}(\text{O})$ 。

6、如权利要求 1 所述的化合物, 其选自由下列组成的群组:



7、如权利要求 1 所述的化合物, 其中 R_1 及 R_2 是 OH ; R_3 及 R_4 连结在一起; R_5 及 R_6 连结在一起; R_7 是 $\text{C}(\text{O})$; 且 n 为 2。

8、如权利要求 1 所述的化合物, 其中 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 及 R_6 是 $\text{OC}(\text{O})\text{CH}_3$; R_7 是 $\text{C}(\text{O})$; 且 n 为 2。

9、如权利要求 1 所述的化合物, 其中 R_1 、 R_2 、 R_3 及 R_4 是 $\text{OC}(\text{O})\text{CH}_3$; R_4 及 R_5 是 OH ; R_7 是 $\text{C}(\text{O})$; 且 n 为 2。

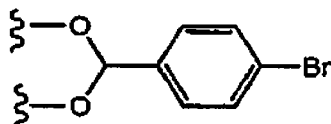
10、如权利要求 1 所述的化合物, 其中 R_1 、 R_2 、 R_5 及 R_6 是 OH ; R_3 及 R_4 连结在一起; R_7 是 $\text{C}(\text{O})$; 且 n 为 2。

11、如权利要求 1 所述的化合物, 其中 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 及 R_5 是 $\text{OC}(\text{O})\text{CH}_3$; R_6 是 OH ; R_7 是 $\text{C}(\text{O})$; 且 n 为 2。

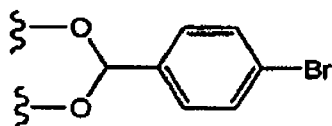
12、如权利要求 1 所述的化合物, 其中 R_1 及 R_2 是氧代基; R_3 及 R_4 及 R_5 及 R_6 连结在一起; R_7 是 $\text{C}(\text{O})$; 且 n 为 2。

13、如权利要求 1 所述的化合物, 其中 R_1 及 R_2 是氧代基; R_3 、 R_4 、 R_5 及 R_6 是 OH ; R_7 是 $\text{C}(\text{O})$; 且 n 为 2。

14、如权利要求 1 所述的化合物, 其中 R_1 、 R_2 、 R_3 及 R_6 是 OH ; R_7 是 $\text{C}(\text{O})$; n 为 2; 且 R_4 及 R_5 连结在一起形成具有如下结构的环:



15、如权利要求 1 所述的化合物，其中 R_1 、 R_2 、 R_3 及 R_4 是 OH； R_7 是 C(O)； n 为 2；且 R_5 及 R_6 连结在一起形成具有如下结构的环：

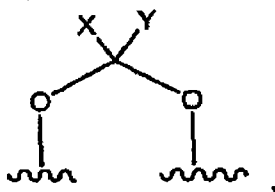


16、如权利要求 1 所述的化合物，其中

R_1 及 R_2 独立地为 OH、氧代基、或 O(酰基)；

R_3 、 R_4 、 R_5 及 R_6 独立地选自由下列组成的群组：OH 及 O(酰基)；或

R_3 及 R_4 、 R_4 及 R_5 、 R_5 及 R_6 、或其组合连结在一起形成如下结构：—



其中 X 及 Y 独立地选自由 H 及 C_1 至 C_6 烷基组成的群组；

R_7 是 C=O；且

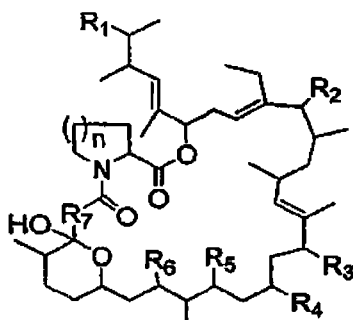
n 为 2；

或其医药上可接受的盐。

17、一种如权利要求 1 至 16 中任一权利要求所述的化合物的用途，其用以制备用于治疗哺乳动物神经病症的药剂。

18、如权利要求 17 所述的用途，其中所述神经病症选自由下列组成的群组：癫痫、中风、脑缺血症、脑性瘫痪、阿耳珀病(Alper's disease)、帕金森氏病(Parkinson's disease)、阿兹海默氏症(Alzheimer's disease)、多发性硬化、亨廷顿氏症(Huntington's disease)、肌萎缩侧索硬化、路易氏体痴呆(dementia with Lewy bodies)、雷特综合征(Rhett syndrome)、神经性疼痛、脊髓创伤、外伤性脑损伤、老年性痴呆、轻度认知缺损或认知衰退。

19、一种制备具有如下结构的化合物或其医药上可接受的盐的方法：



其中:

R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 及 R_6 独立地为 $O(C_1$ 至 C_6 烷基)或 O (经取代 C_1 至 C_6 烷基);

R_7 是 CH_2 、 $CHOH$ 或 $C=O$; 且

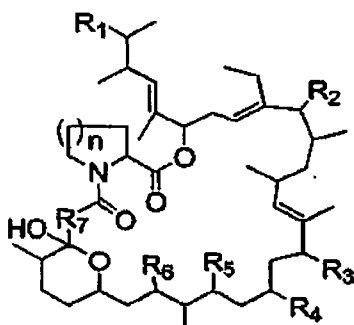
n 为 1 或 2;

其中所述方法包含使美立霉素(meridamycin)与烷基化剂或烷基酸酐反应。

20、如权利要求 19 所述的方法, 其中所述烷基化剂是卤代烷、三氟甲磺酸烷基酯或甲磺酸烷基酯。

21、如权利要求 19 所述的方法, 其中所述烷基酸酐是乙酸酐。

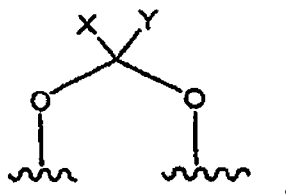
22、一种制备具有如下结构的化合物或其医药上可接受的盐的方法:



其中:

R_1 及 R_2 是 OH ;

R_3 及 R_4 及/或 R_4 及 R_5 、或 R_5 及 R_6 连结在一起形成如下结构:



X 及 Y 独立地选自由下列组成的群组: H 、 C_1 至 C_6 烷基、经取代 C_1 至 C_6 烷基、芳基、经取代芳基、杂环基、及经取代杂环基;

R_7 是 CH_2 、 $CHOH$ 或 $C=O$; 且

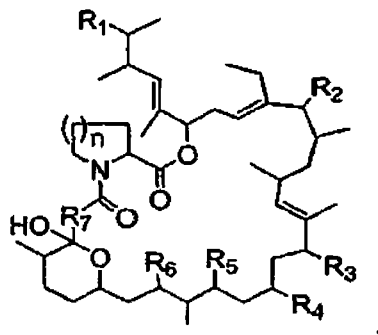
n 为 1 或 2;

其中, 所述方法包含使美立霉素与二烷氧基烷烃在酸催化剂存在下反应。

23、如权利要求 22 所述的方法, 其中所述二烷氧基烷烃是 2,2-二甲氧基丙烷。

24、如权利要求 22 所述的方法，其中所述酸催化剂是对甲苯磺酸。

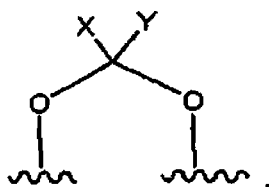
25、一种制备具有如下结构的化合物或其医药上可接受的盐的方法：



其中：

R_1 及 R_2 是氧代基；

R_3 及 R_4 及/或 R_4 及 R_5 、或 R_5 及 R_6 连结在一起形成如下结构：



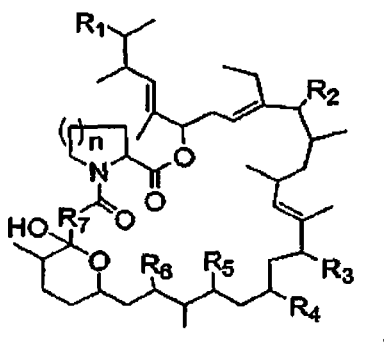
其中 X 及 Y 独立地选自由下列组成的群组：H、 C_1 至 C_6 烷基、经取代 C_1 至 C_6 烷基、芳基、经取代芳基、杂环基、及经取代杂环基；

R_7 是 CH_2 、 $CHOH$ 或 $C=O$ ；且

n 为 1 或 2；

其中所述方法包含使如权利要求 22 所述的化合物与戴斯-马丁过碘烷 (Dess-Martin periodinane) 试剂反应。

26、一种制备具有如下结构的化合物或其医药上可接受的盐的方法：

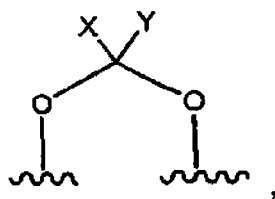


其中：

R_1 是氧代基；

R_2 是 OH；

R_3 及 R_4 及/或 R_4 及 R_5 、或 R_5 及 R_6 连结在一起形成如下结构：



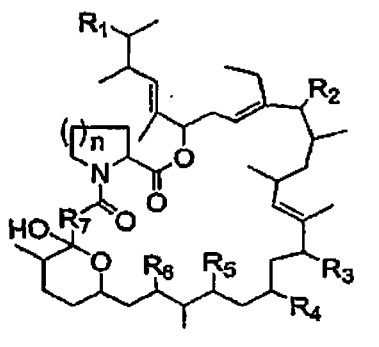
X 及 Y 独立地选自由下列组成的群组：H、C₁ 至 C₆ 烷基、经取代 C₁ 至 C₆ 烷基、芳基、经取代芳基、杂环基、及经取代杂环基；

R₇ 是 CH₂、CHOH 或 C=O；且

n 为 1 或 2；

其中所述方法包含用钨酸四丙基铵及 N-吗啉氧化物处理如权利要求 22 所述的化合物。

27、一种制备具有如下结构的化合物或其医药上可接受的盐的方法：



其中：

R₁ 是氧代基；

R₂ 是 OH；

R₃、R₄、R₅ 及 R₆ 是 OH；

R₇ 是 CH₂、CHOH、或 C=O；且

n 为 1 或 2；

其中所述方法包含使如权利要求 26 所述的产物与弱酸反应。

28、如权利要求 27 所述的方法，其中所述弱酸是对甲苯磺酸。

29、一种治疗哺乳动物的方法，其包含向所述哺乳动物投与如权利要求 1 至 16 中任一权利要求所述的化合物。

30、一种治疗神经病症的方法，其包含向哺乳动物投与如权利要求 1 至 16 中任一权利要求所述的化合物。

31、如权利要求 1 至 6 中任一权利要求所述的方法，其中将所述化合物与一或多种医药上可接受的载剂、赋形剂或稀释剂组合。

32、如权利要求 1 至 6 中任一权利要求所述的方法，其中所述神经病症是癫痫、中风、脑缺血症、脑性瘫痪、阿耳珀病、帕金森氏病、阿兹海默氏症、多发性硬化、亨庭顿氏症、肌萎缩侧索硬化、路易氏体痴呆、雷特综合征、神经性疼痛、脊髓创伤、外伤性脑损伤、老年性痴呆、轻度认知缺损或认知衰退。

用于治疗神经变性病症的美立霉素(meridamycin)类似物

技术领域

本发明是关于美立霉素化合物、其制备方法和使用方法。

背景技术

美立霉素已经识别用于(例如)诸如 FK506 或雷帕霉素(rapamycin)等巨菲蛋白-结合-免疫抑制剂服药过量的解毒剂、类固醇增效剂及/或由产生 MIP (巨噬细胞感染性增效剂) 或 Mip 样因子的有机体引起的感染或感染性疾病的抗感染剂。参见, 国际专利公开案第 WO 94/18207 号。另外, 美立霉素可用于治疗炎症性疾病/过度增殖性皮肤疾病。

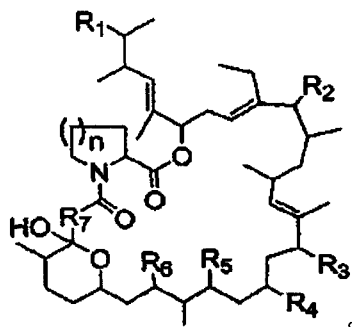
如萨利图若(Salituro)等人, 四面体快报(Tet.Lett.) 36(7): 997-1000 (1995)中所述, 已自吸水链霉菌(*Streptomyces hydroscopious*)菌株分离出美立霉素。

已如美国公开专利申请案第 US 2005/0272133A1 号(2005 年 12 月 8 号; 美国专利申请案第 11/143,980 号)及美国专利申请公开案第 US 2005-0197379-A1 号中所述制备美立霉素及其衍生物。衍生自美立霉素的化合物(阐述于国际专利公开案第 WO 2005/084673 号中)已显示展示神经保护效应(也参见, 国际专利公开案第 WO 2005/085257 号及美国专利申请公开案第 US 2005-0197379 A1 号)。

业内需要者是替代美立霉素衍生物。

发明内容

一方面, 本发明提供具有如下结构的化合物:



另一方面, 本发明提供制备本发明化合物的方法。

又一方面, 本发明提供含有本发明化合物的组合物。

又一方面, 本发明提供本发明化合物于制备药剂中的用途。

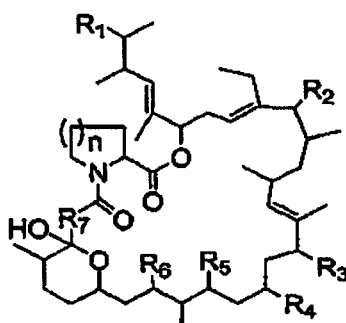
再一方面，本发明提供治疗神经病症的方法，其包含向哺乳动物个体投与本发明化合物。

本发明的其他方面及优点自下列具体实施方式将显而易见。

附图说明

具体实施方式

如本文所述，本发明提供具有如下结构的化合物或其医药上可接受的盐：

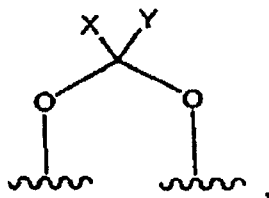


其中：

R_1 及 R_2 独立地选自由下列组成的群组：OH、氧代基(oxo)、O(C_1 至 C_6 烷基)、O(经取代 C_1 至 C_6 烷基)、O(酰基)、O(芳基)、O(经取代芳基)、或 O(杂环基)、O(经取代杂环基)；

R_3 、 R_4 、 R_5 及 R_6 独立地选自由下列组成的群组：OH、氧代基、O(C_1 至 C_6 烷基)、O(经取代 C_1 至 C_6 烷基)、O(酰基)、O(芳基)、O(经取代芳基)、O(杂环基)、及 O(经取代杂环基)；或

R_3 及 R_4 及/或 R_4 及 R_5 、或 R_5 及 R_6 连结在一起 (join 或 take together) 形成如下结构：—



其中 X 及 Y 独立地选自由下列组成的群组：H、 C_1 至 C_6 烷基、经取代 C_1 至 C_6 烷基、芳基、经取代芳基、杂环基、及经取代杂环基；

R_7 为 CH_2 、CHOH、或 $C=O$ ；且

n 为 1 或 2。

在一个实施例中， R_1 及 R_2 独立地选自氧代基、OH 或 O(酰基)。一个适宜 O(酰基)是 $OC(O)CH_3$ 。可选择其他适宜 O(酰基)。

在另一实施例中, R_3 及 R_4 或 R_4 及 R_5 连结在一起, 其中 X 及 Y 是 CH_3 。

在再一实施例中, R_7 是 $C(O)$ 。

在又一实施例中, R_1 及 R_2 是 OH ; R_3 及 R_4 连结在一起; R_5 及 R_6 连结在一起; R_7 是 $C(O)$; 且 n 为 2。

在再一实施例中, R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 及 R_6 是 $OC(O)CH_3$; R_7 是 $C(O)$; 且 n 为 2。

在另一实施例中, R_1 、 R_2 、 R_3 及 R_4 是 $OC(O)CH_3$; R_4 及 R_5 是 OH ; R_7 是 $C(O)$; 且 n 为 2。

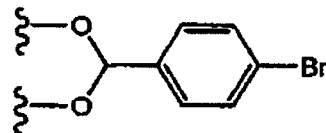
在又一实施例中, R_1 、 R_2 、 R_5 及 R_6 是 OH ; R_3 及 R_4 连结在一起; R_7 是 $C(O)$; 且 n 为 2。

在又一实施例中, R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 及 R_5 是 $OC(O)CH_3$; R_6 是 OH ; R_7 是 $C(O)$; 且 n 为 2。

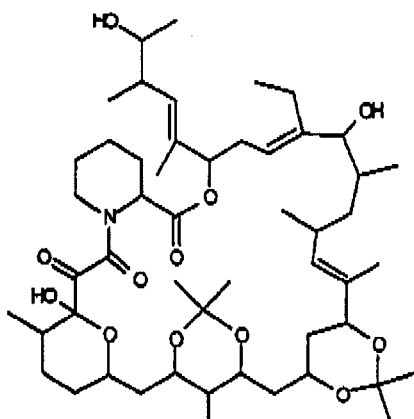
在另一实施例中, R_1 及 R_2 是氧代基; R_3 及 R_4 及 R_5 及 R_6 连结在一起; R_7 是 $C(O)$; 且 n 为 2。

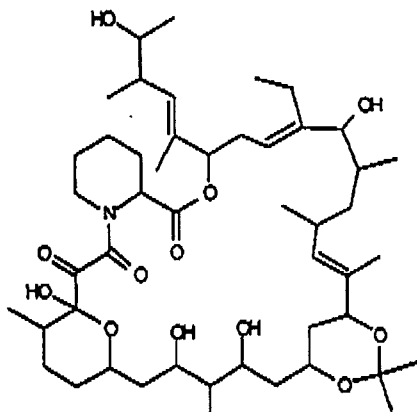
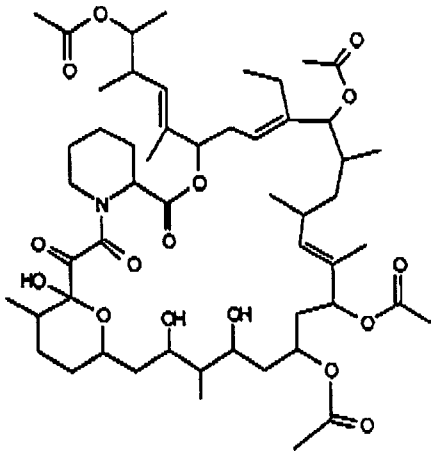
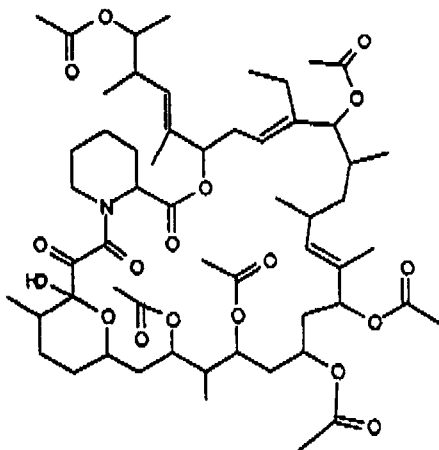
在再一实施例中, R_1 及 R_2 是氧代基; R_3 、 R_4 、 R_5 及 R_6 是 OH ; R_7 是 $C(O)$; 且 n 为 2。

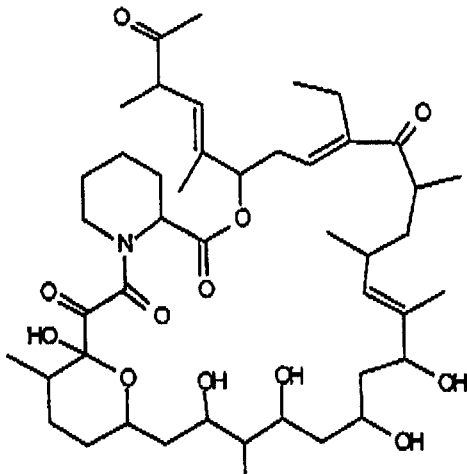
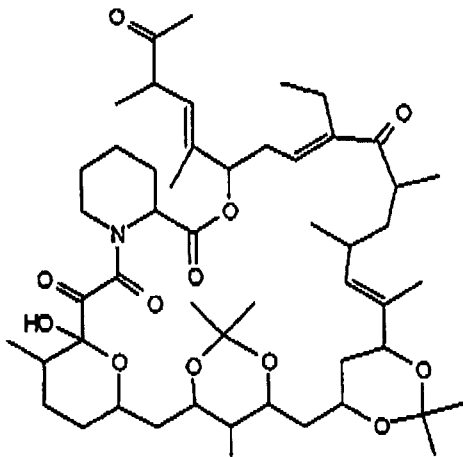
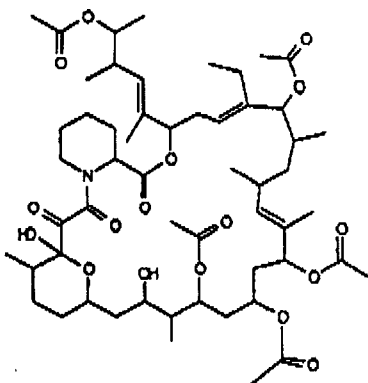
在又一实施例中, R_4 及 R_5 连结在一起形成具有如下结构的环:

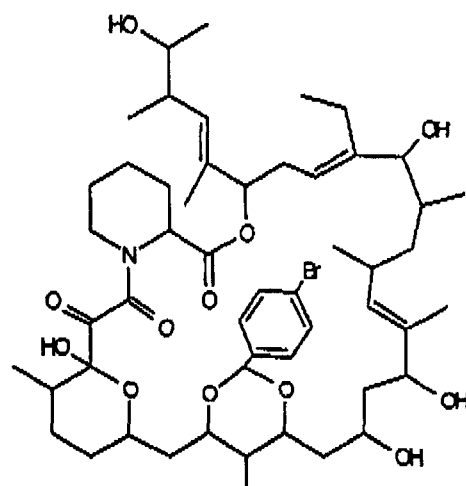
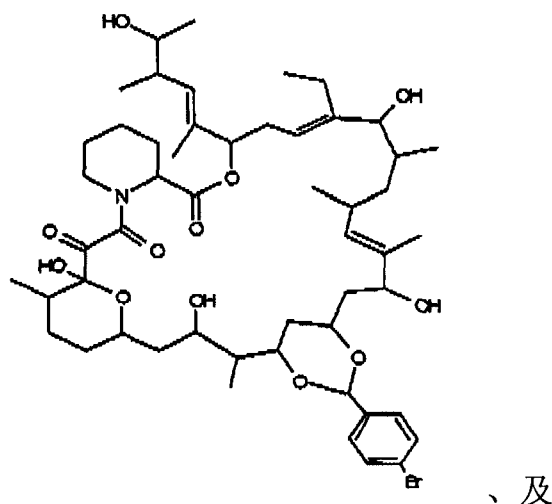


本发明适宜化合物的实例包括:









本文所用的术语“烷基”是指具有一个至十个碳原子、期望一个至八个碳原子且最期望一个至六个碳原子的直链及具支链饱和脂肪族烃基二者；“烯基”意欲包括具有至少一个碳碳双键及两个至八个碳原子、期望两个至六个碳原子的直链及具支链烷基二者；“炔基”意欲涵盖具有至少一个碳碳三键及两个至八个碳原子、期望两个至六个碳原子的直链及具支链烷基二者。烷基的实例包括甲基、乙基、正丙基、异丙基及正丁基。烯基的实例包括乙烯基、丙-1-基及丙-2-基。炔基的实例包括乙炔基。

术语“经取代烷基”、“经取代烯基”及“经取代炔基”是指具有一个至三个选自以下的取代基的上文所定义烷基、烯基及炔基：卤素、CN、OH、NO₂、氨基、芳基、杂环基、经取代芳基、经取代杂环基、烷氧基、经取代烷氧基、芳氧基、经取代芳氧基、烷基羰基、烷基羧基、烷基氨基、及芳硫基。在存在多于一个取代基的情况下，取代基可相同或不同。这些取代基可连接到烷基、烯基或炔基的任一碳上，只要所述连接构成稳定的化学部分即可。

本文所用的术语“芳基”是指碳环芳香族系统，其可为单环或稠合或连接在一起以使至少一部分所述稠合或连接环形成共轭芳香族系统的多芳香族环。芳基包括（但不限于）苯基、萘基、联苯基、蒽基、四氢萘基、菲基及二氢化茚。芳基适宜

为 6 个至 13 个碳的芳基或 6 个至 10 个碳的芳基。

术语“经取代芳基”是指具有一个至四个选自以下的取代基的如上文所定义的芳基：卤素、CN、OH、NO₂、氨基、烷基、环烷基、烯基、炔基、烷氧基、芳氧基、经取代烷氧基、烷基羰基、烷基羧基、烷基氨基及芳硫基。在存在多于一个取代基的情况下，取代基可相同或不同。

术语“杂环基”在本文中用以阐述饱和、部分饱和、或不饱和且包括碳原子及一个至四个选自包括 N、O 及 S 原子的群组的杂原子的 4-至 7-元单环状或稳定多环状杂环基环。N 及 S 原子可经氧化。杂环基环也包括其中任何上文所定义的杂环基环与芳基环稠合的任何多环状环。杂环基环可在任何杂原子或碳原子处连接，只要所得结构在化学上稳定即可。所述杂环基包括（例如）四氢呋喃基、哌啶基、哌嗪基、2-氧代哌啶基、氮呋基、吡咯烷基、咪唑基、吡啶基、吡嗪基、嘧啶基、哒嗪基、噁唑基、异噁唑基、吗啉基、吡啶基、喹啉基、噻吩基、呋喃基、苯并呋喃基、苯并噻吩基、硫吗啉基、硫吗啉基亚砷、异喹啉基及四氢硫吡喃基。

术语“经取代杂环基”在本文中用以阐述具有一个至四个选自以下的取代基的上文所定义杂环基：卤素、CN、OH、NO₂、氨基、烷基、经取代烷基、环烷基、经取代环烷基、烯基、经取代烯基、炔基、经取代炔基、烷氧基、经取代烷氧基、芳氧基、经取代芳氧基、烷氧基、经取代烷氧基、烷基羰基、经取代烷基羰基、烷基羧基、经取代烷基羧基、烷基氨基、经取代烷基氨基、芳硫基及经取代芳硫基。在存在多于一个取代基的情况下，取代基可相同或不同。

本文所用的术语“烷氧基”是指其中 R 是如上文所定义的烷基或经取代烷基且连接点在氧原子上的 OR 基团。

本文所用的术语“芳氧基”是指其中 R 是如上文所定义的芳基或经取代芳基且连接点在氧原子上的 OR 基团。

本文所用的术语“芳硫基”是指其中 R 是如上文所定义的芳基或经取代芳基且连接点在硫原子上的 SR 基团。

本文所用的术语“烷基羰基”或“酰基”是指其中 R 是如上文所定义的烷基或经取代烷基且连接点在碳原子上的 RCO 基团。

本文所用的术语“烷基羧基”是指其中 R 是如上文所定义的烷基或经取代烷基且连接点在碳原子上的 COOR 基团。

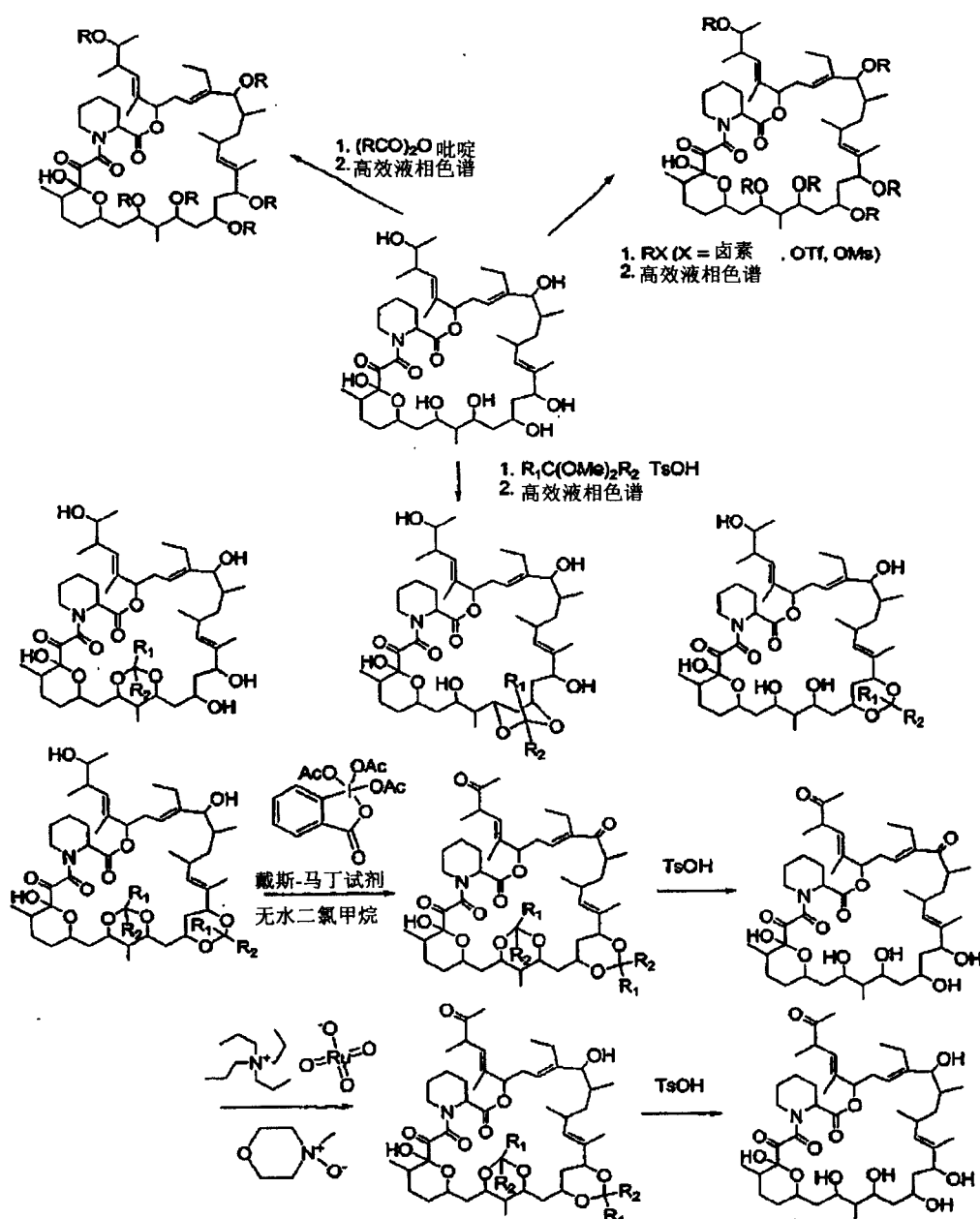
术语“氨基烷基”是指仲胺及叔胺二者，其中烷基或经取代烷基是如上文所定义（例如含有一个至八个碳原子），其可相同或不同并且连接点在氮原子上。

术语“卤素”是指 Cl、Br、F 或 I。

本发明化合物可以衍生自医药上或生理上可接受的酸或碱的盐形式使用。这些盐包括（但不限于）与以下有机酸和无机酸的盐，所述酸例如乙酸、乳酸、柠檬酸、酒石酸、琥珀酸、富马酸、马来酸、丙二酸、扁桃酸、苹果酸、盐酸、氢溴酸、磷酸、硝酸、硫酸、甲磺酸、甲苯磺酸和类似的已知可接受的酸和其混合物。

这些盐以及本发明其它化合物可呈酯形式、氨基甲酸酯形式和其它习用“前药”形式，当以所述形式投与时，其在活体内转化为活性部分。在一个实施例中，前药是酯。参见，例如，泰斯塔(B. Testa)和卡德维尔(J. Caldwell)，“前药回顾：作为配体设计补充的“特别”方法(“Prodrugs Revisited: The “Ad Hoc” Approach as a Complement to Ligand Design”)，医学研究综述(Medicinal Research Reviews)，16(3):233-241，约翰威利公司(John Wiley & Sons)编辑(1996)。

本发明化合物可如以下反应图中概括所述制备。所属有机合成领域的技术人员将容易地理解这些方法及其改变形式。本发明化合物可由所属技术领域的技术人员使用下文所述方法以及有机合成领域已知的合成方法或这些方法的改变形式来制备。[一般参见有机合成大全(*Comprehensive Organic Synthesis*)，“现代有机化学中的选择性、策略和效率(Selectivity, Strategy & Efficiency in Modern Organic Chemistry)”，弗莱明(I. Fleming)编辑，培格曼出版社(Pergamon Press)，纽约(New York) (1991)；有机合成大全，“有机化合物的合成和反应(The Synthesis and Reactions of Organic Compounds)”，斯托达德(J.F. Stoddard)编辑，培格曼出版社，纽约(1979)]。适宜方法包括（但不限于）下文所略述的这些方法。



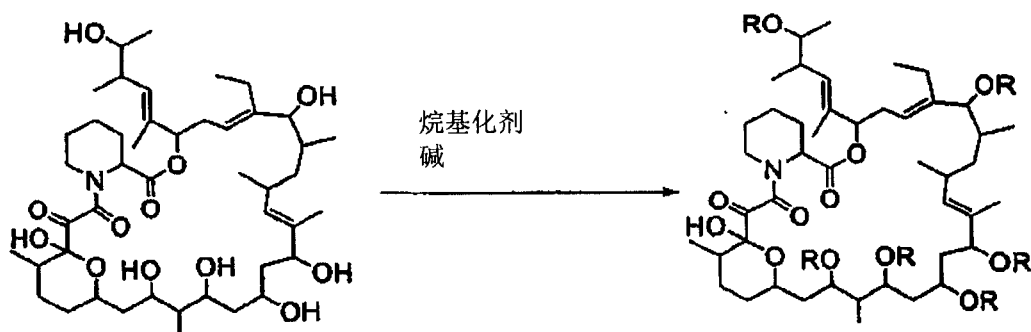
一方面，本发明提供制备具有结构 I 的化合物或其医药上可接受的盐的方法，其中：

R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 及 R_6 独立地为 $O(C_1$ 至 C_6 烷基)或 O (经取代 C_1 至 C_6 烷基)；
 R_7 为 CH_2 、 $CHOH$ 、或 $C=O$ ；且

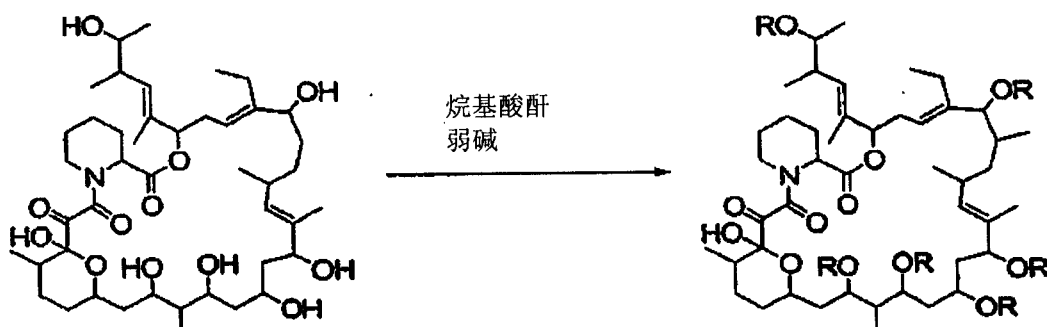
n 为 1 或 2。

所述方法涉及使美立霉素与烷基化剂或烷基酸酐反应。

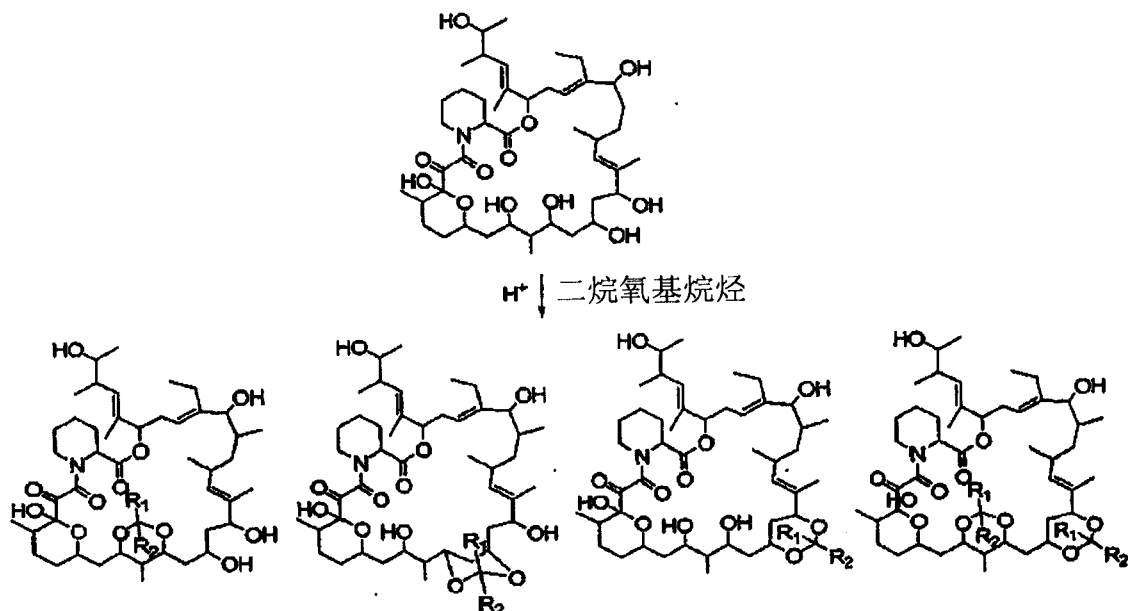
美立霉素及其衍生物已如美国公开专利申请案第 US 2005-0272133 A1 号及美国专利申请公开案第 US 2005-0197379-A1 号中所述制备，所述专利案以引用方式并入本文中。然而，本发明并不受美立霉素来源限制。



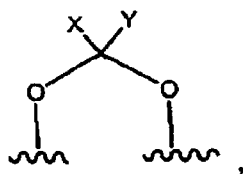
适宜烷基化剂可容易地选自卤代烷、三氟甲磺酸烷基酯或甲磺酸烷基酯。然而，其他适宜试剂可代替。对于本发明化合物，当 R_1 及 R_2 不是 O 烷基时，酰卤或芳基酸酐一般用于获得本发明化合物。一般来说，当烷基化剂是酸酐时，使用弱碱（例如吡啶）。或者，所述反应可使用适宜酸酐（例如，乙酸酐）来实施。



在另一实施例中，本发明提供制备式 I 化合物或其医药上可接受的盐的方法，其中 R_1 及 R_2 是 OH； R_3 及 R_4 、 R_4 及 R_5 、 R_5 及 R_6 、或其组合连结在一起，且 Y 独立地选自由下列组成的群组：H、 C_1 至 C_6 烷基、经取代 C_1 至 C_6 烷基、芳基、经取代芳基、杂环基及经取代杂环基； R_7 是 CH_2 、CHOH 或 $C=O$ ；且 n 为 1 或 2。所述方法涉及使美立霉素与二烷氧基烷烃在诸如 TsOH、对甲苯磺酸或另一弱酸等酸催化剂存在下反应。在一个实施例中，二烷氧基烷烃是 2,2-二甲氧基丙烷。



在又一实施例中, 本发明提供制备结构 I 化合物或其医药上可接受的盐的方法, 其中 R_1 及 R_2 是氧代基; R_3 及 R_4 、 R_4 及 R_5 、 R_5 及 R_6 、或其组合连结在一起, X 及 Y 独立地选自由下列组成的群组: H 、 C_1 至 C_6 烷基、经取代 C_1 至 C_6 烷基、芳基、经取代芳基、杂环基及经取代杂环基; R_7 是 CH_2 、 $CHOH$ 或 $C=O$; 且 n 为 1 或 2。所述方法涉及使结构 I 化合物或其医药上可接受的盐与戴斯-马丁过碘烷试剂反应, 其中: R_1 及 R_2 是 OH ; R_3 及 R_4 、 R_4 及 R_5 、 R_5 及 R_6 或其组合连结在一起形成如下结构:



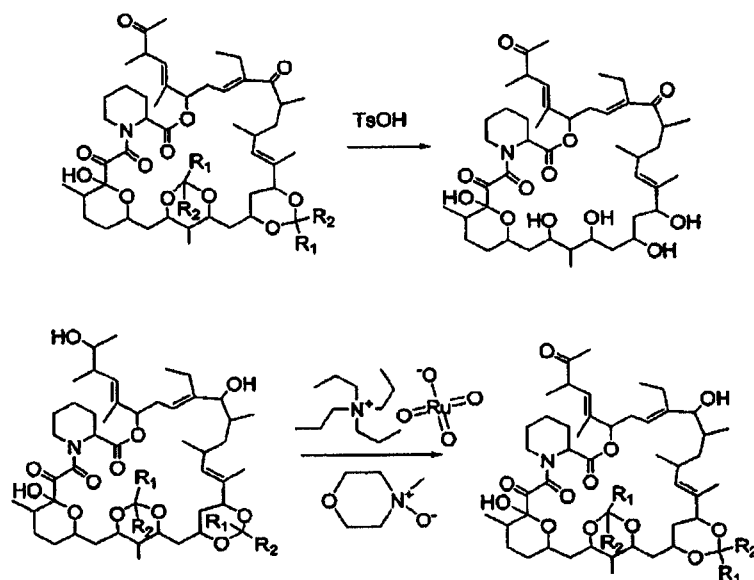
X 及 Y 独立地选自由下列组成的群组: H 、 C_1 至 C_6 烷基、经取代 C_1 至 C_6 烷基、芳基、经取代芳基、杂环基、及经取代杂环基;

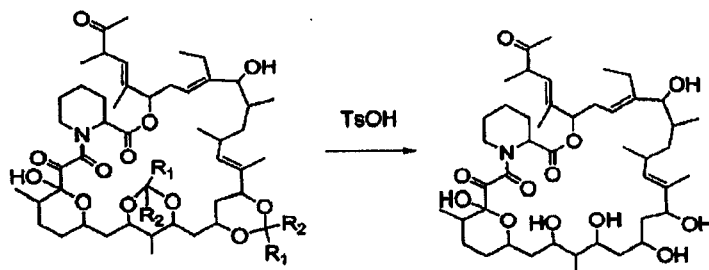
R_7 是 CH_2 、 $CHOH$ 或 $C=O$; 且

n 为 1 或 2。

或者, 使所述化合物与钨酸四丙基铵及 N -吗啉氧化物反应。

又一方面, 本发明提供制备结构 I 化合物或其医药上可接受的盐的方法, 其中: R_1 是氧代基; R_2 是 OH ; R_3 、 R_4 、 R_5 及 R_6 是 OH ; R_7 是 CH_2 、 $CHOH$ 或 $C=O$; 且 n 为 1 或 2。所述方法涉及使反应产物与戴斯-马丁过碘烷试剂 (或钨酸四丙基铵及 N -吗啉氧化物) 在弱酸 (例如, 对甲苯磺酸) 存在下反应。





一方面, 本发明提供通过本文所述途径制造的美立霉素化合物及本发明化合物在用于多种神经病症的医药组合物及方法中的用途。

术语“预防神经变性”是指预防由病理学条件引起的通过细胞凋亡、自体吞噬或任何其他机制的神经元细胞死亡, 所述病理学条件包括但不限于神经变性疾病、缺血、创伤及由诸如谷氨酸盐等兴奋性氨基酸过量引起的任何条件。

术语“促进神经变性”是指诱导包括但不限于神经突长出或长时程增强效应的神经元细胞事件。神经保护剂可用于治疗(例如)神经变性疾病, 例如阿兹海默氏症(Alzheimer's disease)及帕金森氏病(Parkinson's disease)、缺血或创伤后的神经元损伤及其中涉及神经元损伤的任何其他病理学病状。

尽管并不意欲限于其治疗应用, 但期望使用本文所述美立霉素化合物来治疗中枢神经系统病状、神经病症及周围神经系统病症。侵袭中枢神经系统的病状包括但不限于癫痫、中风、脑缺血症、脑性瘫痪、多发性硬化、阿耳珀病(Alper's diseases)、帕金森氏病、阿兹海默氏症、亨庭顿氏症(Huntington's disease)、肌萎缩侧索硬化(ALS)、路易氏体痴呆(dementia with Lewy bodies)、雷特综合征(Rhett syndrome)、神经性疼痛、脊髓创伤或外伤性脑损伤。

本发明神经病症包括但不限于各种周围神经病变性病况及与神经变性有关的神经病症, 其包括但不限于三叉神经痛、舌咽神经痛、贝尔麻痹(Bell's palsy)、重症肌无力、肌营养不良症、肌萎缩侧索硬化、进行性肌萎缩、进行性延髓遗传肌萎缩、成疝型、破裂型或脱出型椎盘综合征、颈椎病、神经丛病症、胸廓出口破坏综合征、周围神经病变(例如那些由铅、丙烯酰胺、 γ -二酮(吸毒者神经病变(glue-sniffer's neuropathy))、二硫化碳、氨苯砒(dapsone)、蜱等引起的周围神经病变)、卟啉症、格林-巴利综合征(Gullain-Barre syndrome)、痴呆、阿兹海默氏症、帕金森氏病及亨廷顿舞蹈症(Huntington's chorea)。

显示神经营养疗法为正当疗法的具体情况包括但不限于中枢神经系统病症、阿兹海默氏症、衰老、帕金森氏病、亨庭顿氏症、多发性硬化、肌萎缩侧索硬化、外伤性脑损伤、脊髓损伤、癫痫、炎症性病况、风湿性关节炎、自身免疫性疾病、呼吸窘迫、肺气肿、银屑病、成人呼吸窘迫综合征、中枢神经系统创伤及中风。

本发明美立霉素化合物也可用于预防、治疗或抑制老年性痴呆、路易氏体痴呆、轻度认知缺损、阿兹海默氏症、认知衰退、相关神经变性病症以及提供神经保护或认知增强。

本文所用的术语“个体”或“患者”是指哺乳动物，其可为人类或非人类动物。

本文所用的术语“投与(administer、administering 或 administration)”是指直接向患者投与化合物或组合物、或向患者投与将在患者体内形成等效量的活性化合物或物质的所述化合物的前药衍生物或类似物。

本文所用的术语“有效量”及“治疗有效量”是指当投与至患者时可有效地至少部分改善怀疑患者所患病状的化合物的量。

当投与以治疗或抑制特定疾病状态或病症时，应了解，有效剂量可随所使用的特定化合物、投与方式、病状及其严重程度以及与所治疗各个体有关的各种身体因素而变化。本发明美立霉素化合物的有效投与可每月一次、每周一次或每天一次或以其他适宜间隔给与。例如，非经肠剂量可以每周一次方式以约 10 mg/周至约 1000 mg/周、约 50 mg/周至约 500 mg/周、或约 100 mg/周至约 250 mg/周剂量递送。适宜口服剂量可大于约 0.1 mg/天。优选地，将以单次剂量或以两次或更多次分开剂量投与大于约 10 mg/天、更尤其大于约 50 mg/天。口服剂量通常将超过约 1,000 mg/天且更尤其将超过约 600 mg/天。所计划的日剂量预期会随投与途径而变化。

所述剂量可以可用于将本文活性化合物引导到接受者血流中的任何方式投与，包括口服、经由植入、非经肠（包括静脉内、腹膜腔内及皮下注射）、经直肠、经鼻内、经阴道及透皮。

含有本发明活性化合物的口服调配物可包含任何习用口服形式，包括片剂、胶囊、含服形式、口含锭、菱形片剂及口服液体、悬浮液或溶液。胶囊可含有一或多种活性化合物与惰性填充剂及/或稀释剂的混合物，所述惰性填充剂及/或稀释剂是（例如）医药上可接受的淀粉（例如，玉米、马铃薯或木薯淀粉）、糖类、人工甜味剂、粉状纤维素（例如晶状及微晶纤维素）、面粉、明胶、树胶等。有用片剂调配物可通过习用压缩、湿法制粒或干法制粒方法并使用医药上可接受的稀释剂、结合剂、润滑剂、崩解剂、表面改性剂（包括表面活性剂）、悬浮剂或稳定剂（包括但不限于硬脂酸镁、硬脂酸、滑石粉、月桂基硫酸钠、微晶纤维素、羧甲基纤维素钙、聚乙烯吡咯烷酮、明胶、海藻酸、阿拉伯胶、黄原胶、柠檬酸钠、复合硅酸盐、碳酸钙、甘氨酸、糊精、蔗糖、山梨醇、磷酸二钙、硫酸钙、乳糖、高岭土、甘露醇、氯化钠、干淀粉及糖粉）来制备。优选表面改性剂包括非离子型及阴离子型表面改性剂。表面改性剂的代表性实例包括但不限于泊洛沙姆 188 (poloxamer 188)、苯扎氯铵(benzalkonium chloride)、硬脂酸钙、十八醇十六醇混合物、聚西托醇乳化蜡(etomacrogol emulsifying wax)、山梨醇酐酯、胶质二氧化硅、磷酸盐、十二烷基硫酸钠、硅酸镁铝及三乙醇胺。本文中的口服调配物可使用标准延迟或限时释放调配物以改变活性化合物的吸收。所述口服调配物也可由投与存于视需要含有适合增溶剂或乳化剂的水或果汁中的活性成份组成。

在一些情况下，可能期望以气溶胶形式将所述化合物直接投与到气道中。

所述美立霉素化合物也可以非经肠或腹膜腔内方式投与。呈游离碱或药理学上

可接受的盐形式的这些活性化合物的溶液或悬浮液可在适宜与表面活性剂（例如羟丙基纤维素）混合的水中制备。分散液也可在甘油、液体聚乙二醇及其于油中的混合物中制备。在普通存储及使用条件下，这些制剂含有防腐剂以防止微生物生长。

适合于注射使用的医药形式包括无菌水性溶液或分散液及用于即时制备无菌注射溶液或分散液的无菌粉剂。在所有情况下，所述形式必须无菌且其流动程度必须使其具有易注射性。其在制造与存储条件下应稳定且必须防止受到诸如细菌与真菌等微生物的污染作用。载剂可为含有（例如）水、乙醇、多元醇（例如甘油、丙二醇及液体聚乙二醇）、其适宜混合物及植物油的溶剂或分散介质。

对于本揭示内容来说，透皮投与应理解为包括跨过身体表面及包括上皮及粘膜组织的身体通道衬里的所有投与。所述投与可使用本发明化合物或其医药上可接受的盐以洗剂、乳霜、发泡体、贴片、悬浮液、溶液及栓剂（直肠及阴道栓剂）形式来实施。

透皮投与可通过使用透皮贴片完成，所述透皮贴片含有所述活性化合物及载剂，所述载剂不与所述活性化合物反应、对皮肤无毒性、并可使药剂经由皮肤全身性地吸收到血流中而递送。所述载剂可采取任意数量的形式，例如乳霜及软膏、膏糊、凝胶、及闭合装置。乳霜及软膏可为水包油或油包水型粘性液体或半固体乳液。由含有活性成份且分散于石油或亲水性石油中的吸收性粉末构成的膏糊也可能适用。多种闭合装置可用于将活性成份释放到血流中，例如覆盖于含有所述活性成份、含有或不含有载剂的存储器上或含有所述活性成份的基质上的半透膜。其他闭合装置可于文献中了解。

栓剂调配物可自传统材料制得，包括可可脂（其中可添加或不添加改变栓剂熔点的蜡）及甘油。也可使用水溶性栓剂基质，例如各种分子量的聚乙二醇。

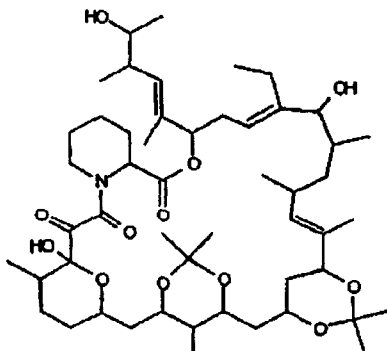
本发明进一步提供含有经调配用于递送的化合物的产品（包括包装）。另一方面，本发明提供包括（例如）用于递送本发明化合物的针、注射器及其他包装的试剂盒。视情况，所述试剂盒可包括药物投与说明书、用以混合本发明固体形式化合物的稀释剂及/或载剂。

用于制备本发明化合物的试剂可在市场上获得或可通过文献中所述标准程序来制备。

以下实例仅为阐释性的且并不意欲限制本发明。

实例

实例 1



将美立霉素(0.069 g, 0.084 mmol)溶解于 5 mL 二甲基甲酰胺(DMF)中。向所述 DMF 溶液中添加过量 2,2-二甲氧基丙烷(0.5 mL, 4 mmol)及催化量的对甲苯磺酸。将反应混合物在 25℃下用磁力搅拌搅拌 20 小时。向所述混合物中添加氯仿(5 mL)并将所得溶液经小管柱碱性矾土过滤。随后经由反相 HPLC (管柱: 250 x 20 mm YMC ODS-A, 50 x 20 防护板, 流动相: 50-80%乙腈:水 30 分钟, 随后 90%乙腈 15 分钟, 保持 90%额外 15 分钟)对产物进行色谱分离以产生产物(0.028 g, 37%产率, t_R = 10.6 min, 分析型 HPLC 条件: 管柱= YMC ODS-A S-3 120 A, 流动相/梯度: 在 6 分钟内 95%水 (+ 0.025%甲酸) / 乙腈 (+ 0.025%甲酸) 至 5%水, 保持 5% 9 分钟)。

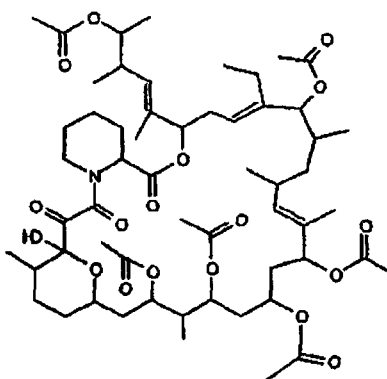
理论中性质量: 901.59153

理论元素: $C_{51}H_{83}NO_{12}$

准确质量高分辨率结果

加合物	实验	准确	mmu	ppm	RI%
$[M+Na]^{1+}$	924.57895	924.58075	-1.80	-1.94	60.9

实例 2



将美立霉素(0.05 g, 0.06 mmol)溶解于吡啶(1.0 mL)中, 向所述溶液中添加乙酸酐(1.0 mL), 并将反应搅拌 3 小时。在真空中移除溶剂并随后经由反相 HPLC (管柱: 250 x 10 mm YMC ODS-A, 流动相: 50-95%乙腈:水 20 分钟, 保持 95%额外 30 分钟)对产物进行色谱分离以产生流份, 所述流份进一步经由反相 HPLC (管柱: 250 x 10 mm YMC ODS-A, 流动相: 80%乙腈:水 30 分钟, 随后至 90%乙腈 5 分钟, 保持 95%额外 10 分钟)进行色谱分离以产生产物(0.006 g, 9%产率, t_R = 8.07 分钟, 分析型

HPLC 条件: 管柱= YMC ODS-A S-3 120 A, 流动相/梯度: 在 6 分钟内 95%水(+ 0.025% 甲酸) /乙腈 (+ 0.025%甲酸) 至 5%水, 保持 5% 9 分钟)。

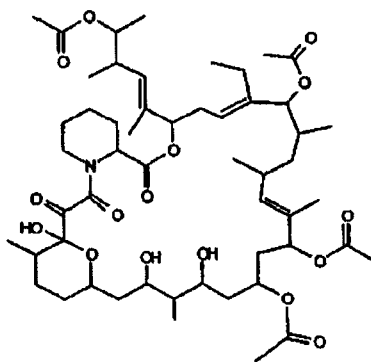
理论中性质量: 1073.59231

理论元素: $C_{57}H_{87}NO_{18}$

准确质量高分辨率结果

加合物	实验	准确	mmu	ppm	RI%
$[M+Na]^{1+}$	1096.58138	1096.58153	-0.15	-0.13	100.0
$[M+NH_4]^{1+}$	1091.62488	1091.62613	-1.25	-1.15	3.9
$[M+K]^{1+}$	1112.55633	1112.55547	0.86	0.77	1.6
$[M+H+Na]^{2+}$	548.79139	548.79440	-3.01	-5.49	1.8

实例 3



将美立霉素(0.05 g, 0.06 mmol)溶解于吡啶(1.0 mL)中, 向所述吡啶溶液中添加乙酸酐(1.0 mL), 并将反应搅拌 3 小时。在真空中移除溶剂并随后经由反相 HPLC (管柱: 250 x 10 mm YMC ODS-A, 流动相: 50-95%乙腈:水 20 分钟, 保持 95%额外 30 分钟) 对产物进行色谱分离以产生产物 (0.008 g, 14%产率, $t_R = 7.40$ 分钟, 分析型 HPLC 条件: 管柱= YMC ODS-A S-3 120 A, 流动相/梯度: 在 6 分钟内 95%水(+ 0.025% 甲酸) /乙腈 (+ 0.025%甲酸) 至 5%水, 保持 5% 9 分钟)。

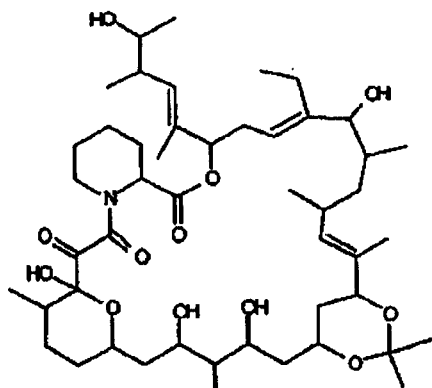
理论中性质量: 989.57119

理论元素: $C_{53}H_{83}NO_{16}$

准确质量高分辨率结果

加合物	实验	准确	mmu	ppm	RI%
$[M+H]^{1+}$	990.57913	990.57847	0.66	0.67	2.6
$[M+Na]^{1+}$	1012.56339	1012.56041	2.98	2.95	37.0

实例 4



将美立霉素(0.1 g, 0.12 mmol)溶解于 2,2-二甲氧基丙烷(1.50 mL)中并添加催化量的对甲苯磺酸。将反应混合物在 25℃下用磁力搅拌搅拌 16 小时。向所述溶液中添加氯仿(5 mL)并将所得溶液经小管柱碳酸氢钠过滤。随后经由反相 HPLC (管柱: 250 x 20 mm YMC ODS-A, 50 x 20 防护板, 流动相: 50-80%乙腈:水 30 分钟, 随后 90%乙腈 15 分钟, 保持 90%额外 15 分钟)对产物进行色谱分离以产生产物 (0.008 g, 8%产率, t_R = 10.0 分钟, 分析型 HPLC 条件: 管柱= YMC ODS-A S-3 120 A, 流动相/梯度: 在 6 分钟内 95%水 (+ 0.025%甲酸) /乙腈 (+ 0.025%甲酸) 至 5%水, 保持 5% 9 分钟)。

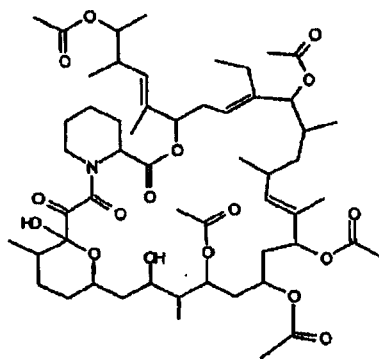
理论中性质量: 861.56023

理论元素: $C_{48}H_{79}NO_{12}$

准确质量高分辨率结果

加合物	实验	准确	mmu	ppm	RI%
$[M+H]^+$	862.57146	862.56751	3.95	4.58	2.8
$[M+Na]^+$	884.55113	884.54945	1.68	1.90	29.1
$[M+K]^+$	900.52258	900.52339	-0.81	-0.90	1.9

实例 5



将美立霉素(0.05 g, 0.06 mmol)溶解于吡啶(1.0 mL)中, 向所述吡啶溶液中添加乙酸酐(1.0 mL), 并将反应搅拌 3 小时。在真空中移除溶剂并随后经由反相 HPLC (管柱: 250 x 10 mm YMC ODS-A, 流动相: 50-95%乙腈:水 20 分钟, 保持 95%额外 30 分钟)对产物进行色谱分离以产生流份, 所述流份进一步经由反相 HPLC (管柱: 250 x 10 mm YMC ODS-A, 流动相: 80%乙腈:水 30 分钟, 随后至 90%乙腈 5 分钟, 保持 95%额外 10 分钟)进行色谱分离以产生产物 (0.003 g, 5%产率, t_R = 7.72 分钟,

分析型 HPLC 条件：管柱= YMC ODS-A S-3 120 A，流动相/梯度：在 6 分钟内 95% 水（+ 0.025%甲酸）/乙腈（+ 0.025%甲酸）至 5%水，保持 5% 9 分钟）。

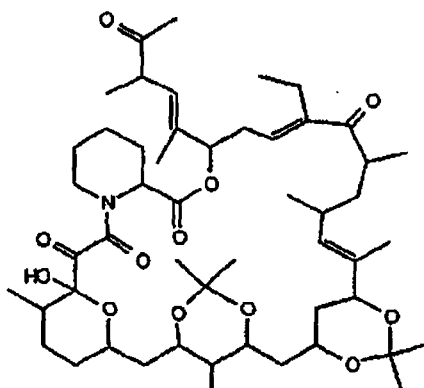
理论中性质量：1031.5 8175

理论元素：C₅₅H₈₅NO₁₇

准确质量高分辨率结果

加合物	实验	准确	mmu	ppm	RI%
[M+H] ¹⁺	1032.58632	1032.58903	-2.71	-2.62	5.6
[M+Na] ¹⁺	1054.57069	1054.57097	-0.28	-0.26	78.8
[M+H+Na] ²⁺	527.78532	527.78912	-3.80	-7.20	1.6

实例 6



向实例 1 化合物(0.011g, 0.012 mmol)存于 0.3 M 戴斯-马丁过碘烷的二氯甲烷(50 μ L)溶液中的溶液中添加无水二氯甲烷(1.0 mL)。将反应在氩气中搅拌 4 小时，添加二氯甲烷(DCM, 10 mL)并用饱和碳酸钠洗涤有机层。将有机层干燥，在真空中缩减并经由反相 HPLC（管柱：250 x 10 mm YMC ODS-A，流动相：50-95%乙腈:水 20 分钟，保持 95%额外 30 分钟）进行色谱分离以产生产物(0.008 g, 74%产率, t_R = 10.13 分钟，分析型 HPLC 条件：管柱= YMC ODS-A S-3 120 A，流动相/梯度：在 6 分钟内 95%水（+ 0.025%甲酸）/乙腈（+ 0.025%甲酸）至 5%水，保持 5% 9 分钟）。

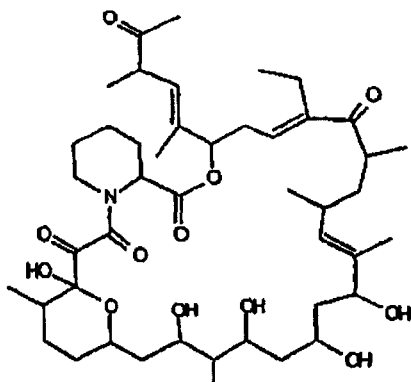
理论中性质量：897.56023

理论元素：C₅₁H₇₉NO₁₂

准确质量高分辨率结果

加合物	实验	准确	mmu	ppm	RI%
[M+Na] ¹⁺	920.54952	920.54945	0.07	0.08	53.8
[M+NH ₄] ¹⁺	915.59351	915.59405	-0.54	-0.59	9.2
[M+H+K] ²⁺	468.76132	468.76533	-4.01	-8.56	2.4

实例 7



向实例 6 产物(0.005 g, 0.006 mmol)存于 2:1 甲醇:水(3 mL)中的溶液中添加催化量的对甲苯磺酸。将反应搅拌 24 小时,在真空中移除溶剂并经由反相 HPLC (管柱: 250 x 10 mm YMC ODS-A, 流动相: 50%-80%乙腈:水 10 分钟,保持 80%额外 20 分钟)对产物进行色谱分离以产生产物 (0.002 g, 41%产率, $t_R = 6.21$ 分钟,分析型 HPLC 条件:管柱= YMC ODS-A S-3 120 A,流动相/梯度:在 6 分钟内 95%水(+ 0.025%甲酸)/乙腈(+ 0.025%甲酸)至 5%水,保持 5% 9 分钟)。

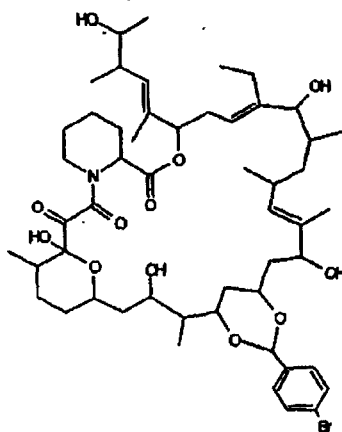
理论中性质量: 817.49763

理论元素: $C_{45}H_{71}NO_{12}$

准确质量高分辨率结果

加合物	实验	准确	mmu	ppm	RI%
$[M+H]^+$	818.50303	818.50491	-1.88	-2.29	41.3
$[M+Na]^+$	840.48364	840.48685	-3.21	-3.82	4.3
$[M+K]^+$	856.45711	856.46079	-3.68	-4.29	0.2
$[M+CH_3OH+H]^+$	850.52978	850.53112	-1.34	-1.57	2.8

实例 8



将美立霉素(0.05 g, 0.061 mmol)溶解于 DMF (2 mL)中。向所述 DMF 溶液中添加过量对-溴苯甲醛二甲缩醛 (0.022 mL, 0.128 mmol, 2.1 当量)及催化量的对甲苯磺酸。将反应混合物在 25℃下用磁力搅拌搅拌 16 小时。向所述溶液中添加氯仿(5 mL)并将所得溶液经小管柱碳酸氢钠过滤。随后经由反相 HPLC (管柱: 250 x 10 mm YMC ODS-A, 流动相: 50%-80%乙腈:水 15 分钟,随后至 95% 35 分钟)对产物进行色谱分离以产生产物 (0.008 g, 13%产率, $t_R = 7.33$ 分钟,分析型 HPLC 条件:管柱= YMC

ODS-A S-3 120 A, 流动相/梯度: 在 6 分钟内 95%水(+ 0.025%甲酸)/乙腈(+ 0.025%甲酸)至 5%水, 保持 5% 9 分钟)。

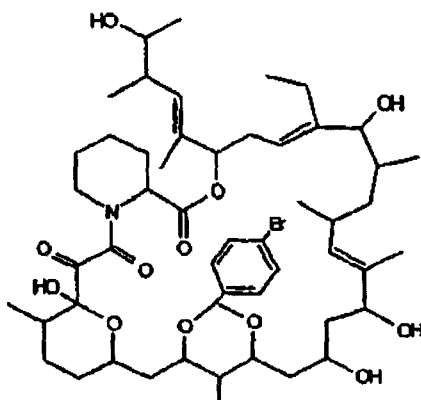
理论中性质量: 987.47074

理论元素: $C_{52}H_{78}BrNO_{12}$

准确质量高分辨率结果

加合物	实验	准确	mmu	ppm	RI%
$[M+H]^{1+}$	988.47663	988.47802	-1.39	-1.40	1.1

实例 9



将美立霉素(0.05 g, 0.061 mmol)溶解于 DMF (2 mL)中。向所述 DMF 溶液中添加过量对-溴苯甲醛二甲缩醛 (0.022 mL, 0.128 mmol, 2.1 当量) 及催化量的对甲苯磺酸。将反应混合物在 25℃下用磁力搅拌搅拌 16 小时。向所述溶液中添加氯仿(5 mL)并将所得溶液经小管柱碳酸氢钠过滤。随后经由反相 HPLC(管柱: 250 x 10 mm YMC ODS-A, 流动相: 50%-80%乙腈:水 15 分钟, 随后至 95% 35 分钟)对产物进行色谱分离以产生产物 (0.002 g, 3%产率, t_R = 6.94 分钟, 分析型 HPLC 条件: 管柱= YMC ODS-A S-3 120 A, 流动相/梯度: 在 6 分钟内 95%水(+ 0.025%甲酸)/乙腈(+ 0.025%甲酸)至 5%水, 保持 5% 9 分钟)。

理论中性质量: 987.47074

理论元素: $C_{52}H_{78}BrNO_{12}$

准确质量高分辨率结果

加合物	实验	准确	mmu	ppm	RI%
$[M+H]^{1+}$	988.47973	988.47802	1.71	1.73	2.2
$[M+Na]^{1+}$	1010.45847	1010.45996	-1.49	-1.47	44.4
$[M+NH_4]^{1+}$	1005.50368	1005.50456	-0.88	-0.88	72.7

实例 10

如先前所述(庞(Pong)等人, 2001)制备离解皮质神经元培养物。简单来说, 收集胚胎 15 天大鼠胎儿并在冰冷 PBS 中解剖。将解剖的皮质集中在一起并转移到含有木瓜蛋白酶的酶促离解培养基中。30 分钟后, 用经火焰磨光的玻璃巴斯德吸管(Pasteur pipette)将组织机械粉碎。将存于完全培养基中的单细胞悬浮液接种于涂覆有聚-L-鸟氨酸及层粘连蛋白的 96-孔板上。24 小时后, 将培养物用各种浓度的化合物处理 72

小时。随后将培养物固定并用抗-微管蛋白一级抗体(TUJ-1)及经荧光标记的二级抗体染色。通过使用增强神经突长出(ENO)算法用高内涵细胞筛选技术(Cellomics ArrayScan)测定神经突长出并表示为平均神经突长度或总神经突长度/细胞。

实例 1-6 化合物在皮质神经元分析中都具有活性，其 EC_{50} 值都小于 $1\ \mu\text{M}$ 。

本说明书中所引用的所有出版物都以引用方式并入本文中。尽管已参照具体实施例阐述本发明，但应了解可在不背离本发明精神下对本发明进行各种修改。所述修改意欲属于随附权利要求的范围。