



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 118556058 A

(43) 申请公布日 2024.08.27

(21) 申请号 202280084050.5

(22) 申请日 2022.10.14

(30) 优先权数据

63/262,732 2021.10.19 US

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2024.06.18

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/US2022/078177 2022.10.14

(87) PCT国际申请的公布数据

W02023/069880 EN 2023.04.27

(71) 申请人 细胞内治疗公司

地址 美国

(72) 发明人 李鹏 A·A·芬博格 G·斯奈德

R·E·戴维斯

(74) 专利代理机构 北京市中咨律师事务所
11247

专利代理师 杨春刚 黄革生

(51) Int.Cl.

C07D 471/14 (2006.01)

A61K 31/4985 (2006.01)

A61K 31/495 (2006.01)

A61P 25/36 (2006.01)

A61P 25/00 (2006.01)

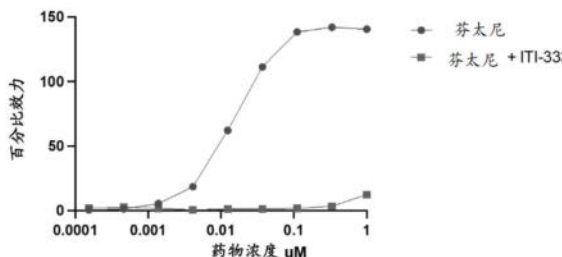
权利要求书5页 说明书33页 附图1页

(54) 发明名称

新方法

(57) 摘要

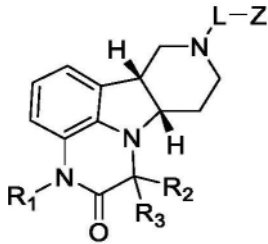
本发明涉及文中所述的游离、固体、药学上可接受的盐和/或基本纯形式的特定取代的杂环稠合的 γ -咔啉类、其药物组合物,它们用于治疗 和/或预防芬太尼-类似物诱导的过量和相关后遗症的方法中。



1. 用于下述一个或多个的方法：

- (a) 治疗或逆转F/FA过量；
- (b) 治疗或逆转F/FA-诱导的呼吸抑制；
- (c) 治疗或逆转F/FA-诱导的肌肉强直；
- (d) 治疗或逆转F/FA-诱导的喉痉挛；
- (e) 逆转或抑制F/FA与中枢神经系统(例如蓝斑)的 μ -阿片受体结合；
- (f) 抑制中枢神经系统(例如蓝斑中)中F/FA-诱导的 β -抑制蛋白信号传导；
- (g) 预防F/FA过量引起的死亡；和
- (h) 麻醉恢复(例如手术后)；

所述方法包括向需要其的患者施用有效量的式I化合物：



式 I

R^1 是H、 C_{1-6} 烷基、 $-C(O)-O-C(R^a)(R^b)(R^c)$ 、 $-C(O)-O-CH_2-O-C(R^a)(R^b)(R^c)$ 或 $-C(R^6)(R^7)-O-C(O)-R^8$ ；

R^2 和 R^3 独立选自H、D、 C_{1-6} 烷基(例如甲基)、 C_{1-6} 烷氧基(例如甲氧基)、卤代(例如F)、氰基或羟基；

L是 C_{1-6} 亚烷基(例如亚乙基、亚丙基或亚丁基)、 C_{1-6} 烷氧基(例如丙氧基或丁氧基)、 C_{2-3} 烷氧基 C_{1-3} 亚烷基(例如 $-CH_2CH_2OCH_2-$)、 C_{1-6} 烷基氨基或N- C_{1-6} 烷基 C_{1-6} 烷基氨基(例如丙基氨基或N-甲基丙基氨基)、 C_{1-6} 烷硫基(例如 $-CH_2CH_2CH_2S-$)、 C_{1-6} 烷基磺酰基(例如 $-CH_2CH_2CH_2S(O)_2-$)，其各自任选地被一个或多个 R^4 基团取代；

R^4 各自独立选自 C_{1-6} 烷基(例如甲基)、 C_{1-6} 烷氧基(例如甲氧基)、卤代(例如F)、氰基或羟基；

Z选自芳基(例如苯基)和杂芳基(例如吡啶基、吡唑基、苯并咪唑基、苯并异噁唑基)，其中所述芳基或杂芳基任选地被一个或多个 R^4 基团取代；

R^8 是 $-C(R^a)(R^b)(R^c)$ 、 $-O-C(R^a)(R^b)(R^c)$ 或 $-N(R^d)(R^e)$ ；

R^a 、 R^b 和 R^c 各自独立选自H和 C_{1-24} 烷基；

R^d 和 R^e 各自独立选自H和 C_{1-24} 烷基；

R^6 和 R^7 各自独立选自H、 C_{1-6} 烷基、羧基和 C_{1-6} 烷氧基羰基；

其为游离或盐形式(例如药学上可接受的盐形式)的，例如分离或纯化的游离或盐形式(例如药学上可接受的盐形式)的。

2. 根据权利要求1所述的方法，其中在式I化合物中， R^1 是H。

3. 根据权利要求1所述的方法，其中在式I化合物中， R^1 是 $-C(O)-O-C(R^a)(R^b)(R^c)$ 、 $-C(O)-O-CH_2-O-C(R^a)(R^b)(R^c)$ 或 $-C(R^6)(R^7)-O-C(O)-R^8$ 。

4. 根据权利要求1-3中任一项所述的方法，其中在式I化合物中，L是 C_{1-6} 亚烷基(例如亚

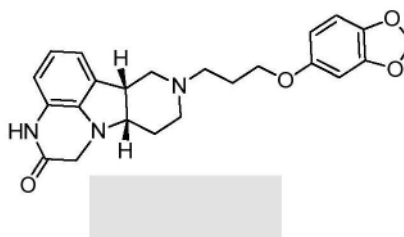
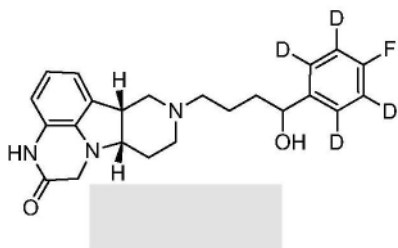
乙基、亚丙基或亚丁基) 或 C_{1-6} 烷氧基(例如丙氧基或丁氧基), 其各自任选地被一个或多个 R^4 基团取代。

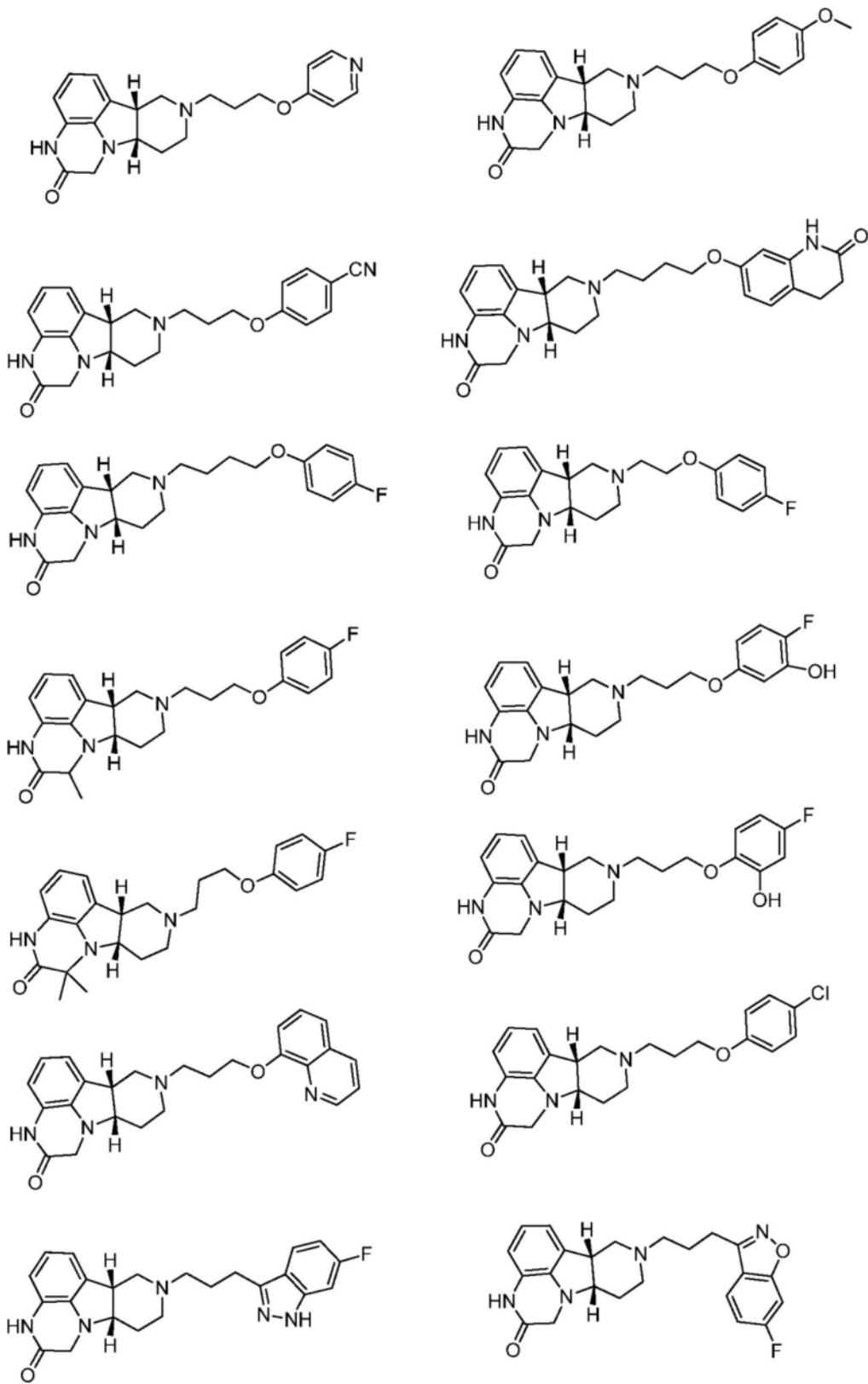
5. 根据权利要求1-4中任一项所述的方法, 其中在式I化合物中, R^2 和 R^3 各自是H。

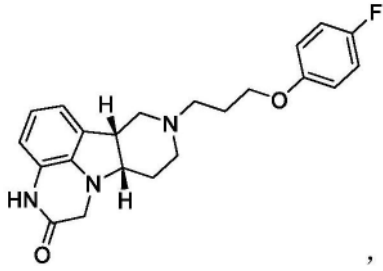
6. 根据权利要求1-5中任一项所述的方法, 其中在式I化合物中,Z是被一个氟取代的苯基(例如, 2-氟苯基、3-氟苯基或4-氟苯基)。

7. 根据权利要求1-5中任一项所述的方法, 其中在式I化合物中,Z是任选地被一个或多个 R^4 基团取代的杂芳基(例如吡啶基、呋唑基、苯并咪唑基、苯并异噁唑基)。

8. 根据权利要求1-7中任一项所述的方法, 其中式I化合物选自:

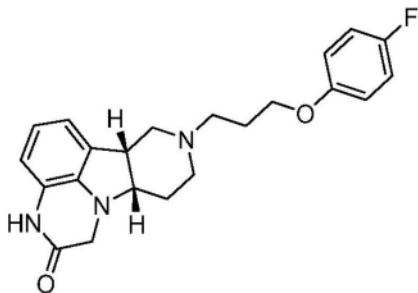
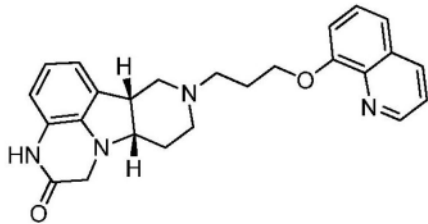
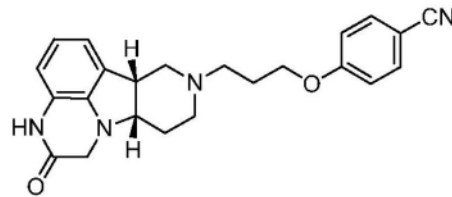
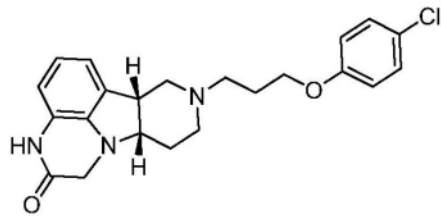
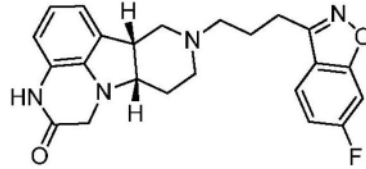
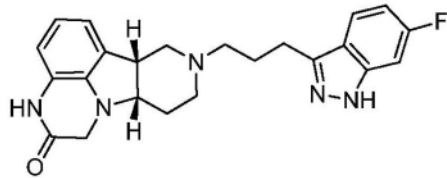






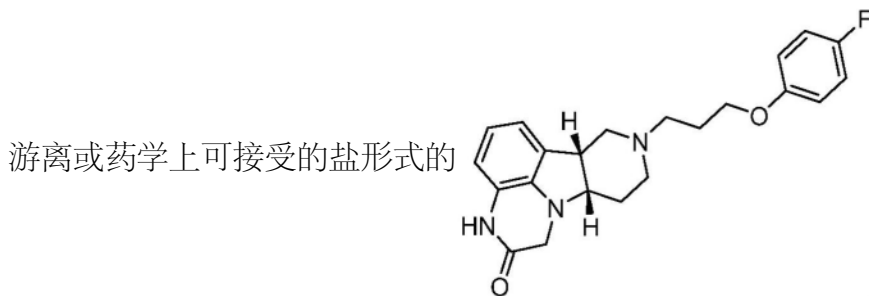
其各自独立地为游离或药学上可接受的盐形式的。

9. 根据权利要求1-7中任一项所述的方法,其中式I化合物选自:



其各自独立地为游离或药学上可接受的盐形式的。

10. 根据权利要求1-7中任一项所述的方法,其中式I化合物选自:



11. 根据权利要求1-10中任一项所述的方法,其中式I化合物是盐形式,例如药学上可

接受的盐形式的。

12. 根据权利要求1-11中任一项所述的方法, 其中将式I化合物以药物组合物的形式施用, 所述药物组合物包含与药学上可接受的稀释剂或载体混合的式I化合物。

13. 根据权利要求12所述的方法, 其中将所述药物组合物配制为单剂量施用(例如片剂、胶囊剂、薄片剂、一次性注射剂、用于鼻内施用的一次性安瓿或小瓶、用于注射的一次性安瓿或者小瓶、一次性鼻内喷雾剂)。

14. 根据权利要求12或13所述的方法, 其中将所述药物组合物被配制用于鼻内或肺内施用(例如作为用于吸入的气雾剂、雾剂或粉末剂)。

15. 根据权利要求12或13所述的方法, 其中将药物组合物配制为通过注射施用, 例如作为无菌水溶液, 诸如用于静脉、皮下或肌肉注射的。

16. 根据权利要求15所述的方法, 其中将药物组合物配制用于和/或包装为预填充注射用注射器、自动注射器或小瓶中的无菌溶液, 其用于注射或鼻内施用。

17. 根据权利要求1-16中任一项所述的方法, 其中患者表现出胸壁强直。

18. 根据权利要求1-17中任一项所述的方法, 其中患者表现出喉痉挛。

19. 根据权利要求1-18中任一项所述的方法, 其中患者诊断为或者疑似患有或者患有胸廓木僵综合征(WCS)、芬太尼诱导的肌肉强直(FIMR)或芬太尼诱导的呼吸肌强直(FIRMR)。

20. 根据权利要求1-19中任一项所述的方法, 其中患者对通过任何途径(例如鼻内、静脉内、皮下或肌肉内)施用的单剂量或多剂量 μ -阿片类拮抗剂例如纳洛酮(例如0.1-4mg)没有反应或没有足够反应(例如关于呼吸抑制的体征或症状)。

21. 根据权利要求1-20中任一项所述的方法, 其中式I化合物的有效量是有效逆转下述一种或多种的量: 呼吸停止、呼吸抑制、骨骼肌痉挛、胸壁强直、喉痉挛、瞳孔收缩、心脏骤停、心动过缓或无意识。

22. 根据权利要求1-21中任一项所述的方法, 其中F/FA选自芬太尼、舒芬太尼、阿芬太尼、瑞芬太尼、卡芬太尼、噻芬太尼、洛芬太尼、奥芬太尼、特拉芳太尼和布芬太尼。

23. 根据权利要求1-22中任一项所述的方法, 其中所述方法不会导致患者的催促戒断, 例如选自心动过速、恶心、呕吐、腹泻、极度焦虑、不宁腿、肌肉疼痛和大量出汗的戒断症状。

24. 根据权利要求1-23中任一项所述的方法, 其中所述F/FA的来源是掺有F/FA的另外的非法药物, 例如可卡因、安非他命、脱氧麻黄碱或大麻。

新方法

[0001] 相关申请的交叉引用

[0002] 本国际申请要求2021年10月19日提交的美国临时申请序列号63/262,732的优先权和权益,将其内容以其全部引入文中作为参考。

发明领域

[0003] 本发明涉及文中所述的游离或药学上可接受的盐和/或基本纯形式的特定取代的杂环稠合 γ -咪啉类及其药物组合物,其用于治疗 and/或预防芬太尼-类似物诱导的过量(使用)和相关后遗症的用途。

[0004] 发明背景

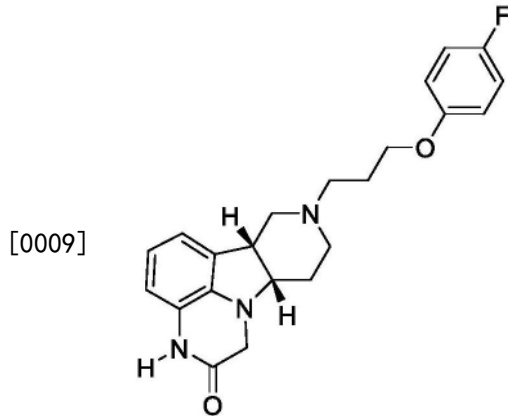
[0005] 取代的杂环稠合的 γ -咪啉类已知是5-HT₂受体、特别是5-HT_{2A}受体的激动剂或拮抗剂,用于治疗中枢神经系统病患。这些化合物已在例如美国专利号6,552,017、7,183,282和RE39680中作为新化合物公开,其可用于治疗与5-HT_{2A}受体调节相关的病患,诸如焦虑、抑郁和精神病。美国专利7,081,455公开作为血清素激动剂和拮抗剂的其他 γ -咪啉类,其可用于控制和预防中枢神经系统病患,例如成瘾行为和睡眠障碍。美国专利8,598,119公开特定取代的杂环稠合的 γ -咪啉类用于治疗精神病和抑郁障碍的组合以及精神病或帕金森病患者的睡眠、抑郁和/或情绪障碍。美国专利8,309,722公开取代的杂环稠合的 γ -咪啉类的制备方法。美国专利8,648,077还公开所述取代的杂环稠合的 γ -咪啉类的甲苯磺酸加成盐晶体的制备方法。

[0006] 此外,引入文中作为参考的US2021/00600009公开一些上述取代的稠合的杂环 γ -咪啉类可以部分地通过mTOR1信号传导的NMDA受体拮抗作用而发挥作用,其方式类似于氯胺酮。氯胺酮是一种选择性NMDA受体拮抗剂。氯胺酮通过一个与常见的精神性单胺类(血清素、去甲肾上腺素和多巴胺)无关的系统起作用,这是其作用更快的主要原因。氯胺酮直接拮抗突触外谷氨酸能NMDA受体,这也间接导致AMPA型谷氨酸受体的激活。下游效应涉及脑源性神经营养因子(BDNF)和mTORC1激酶途径。与氯胺酮类似,最近的证据表明,与本公开内容相关的化合物通过激活D1受体来增强大鼠内侧前额叶皮层锥体神经元中NMDA和AMPA诱导的电流,并且这与mTORC1信号传导增加有关。

[0007] 美国专利10,245,260和10,799,500公开其他新稠合杂环 γ -咪啉类,除了提供血清素受体抑制、SERT抑制和多巴胺受体调节外,还意外地发现其在 μ -阿片受体上显示出显著活性。这些新化合物的类似物也已公开于例如美国专利10,961,245和10,906,906和11,376,249和11,427,587的公开文本,以及US2021/0163481的公开文本中,将其各自内容以其全部引入文中作为参考。在这些公开文本中公开的适应症中,通常是疼痛、神经性疼痛和慢性疼痛的治疗。这些化合物的其他治疗适应症公开在US2021/0145829、US2021/0093634中和WO 2021/206391 (US2022/0184072)中,将其各自内容以其全部引入文中作为参考。所述化合物的合成方法还公开于WO 2020/131895 (US2022/0041600)中,将其内容以其全部引入文中作为参考。

[0008] 例如,如下所示的式A化合物是强效血清素5-HT_{2A}受体拮抗剂和 μ -阿片受体部分、

偏向激动剂。该化合物还与多巴胺受体,特别是多巴胺D1受体相互作用。



式 A

[0010] 还认为,通过其D1受体活性的式A化合物也可以通过mTOR途径来增强NMDA和AMPA介导的信号传导。因此,式A化合物可用于治疗或预防中枢神经系统疾病,包括阿片类药物成瘾,例如阿片类药物使用障碍,以及用于治疗疼痛病患,例如慢性疼痛和神经病理性疼痛。

[0011] 式A化合物和相关化合物特别有用,因为它们具有偏向 μ -阿片受体活性的性质。根据细胞类型,甚至在相同的细胞类型内,激活的 μ 阿片受体的细胞内结构域可以与抑制性G蛋白或与 β -抑制蛋白相互作用。非偏向激动剂与 μ -阿片受体的结合将导致G蛋白信号传导和 β -抑制蛋白信号传导的大致相等的激活。

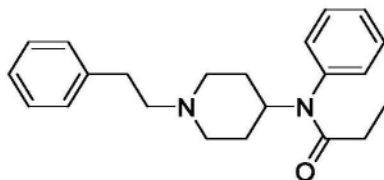
[0012] 相反,当偏向(biased)激动剂与 μ 阿片受体结合时,其以使受体的细胞内结构域偏向于与G蛋白而不是 β -抑制蛋白相互作用的方式结合。因此,式A化合物和相关化合物作为 μ 阿片受体的G蛋白偶联信号传导的部分或全部激动剂,但作为受体的 β -抑制蛋白信号传导的拮抗剂。这与传统的阿片类激动剂例如吗啡和芬太尼形成鲜明对比,后者往往会强烈激活G-蛋白信号通路和 β -抑制蛋白信号通路。认为此类药物对 β -抑制蛋白信号的激活介导胃肠道功能障碍、成瘾和呼吸抑制效应,这些效应通常由阿片类药物介导,而 μ -阿片类受体激动剂的镇痛和麻醉效应由G-蛋白信号通路介导。

[0013] 所述相同效果也已在偏向 μ -受体激动剂奥赛利定(olicecidine)的临床前研究及II期和III期临床试验中显示。与吗啡相比,已证明奥赛利定通过G蛋白偶联信号传导和减少的 β -抑制蛋白信号传导导致偏向 μ -阿片受体激动,这与它产生镇痛且与吗啡相比呼吸副作用减少的能力有关。

[0014] 此外,由于偏向激动剂拮抗 β -抑制蛋白途径,因此已知它们通常可用于治疗阿片类药物过量——通过逆转阿片类药物引起的呼吸抑制。然而,有益的是,它们这样做同时还提供疼痛缓解。偏向 β -抑制蛋白拮抗剂有望用于治疗阿片类药物过量(opioid overdose),因为它们将抑制最严重的阿片类副作用,但仍能缓解疼痛。

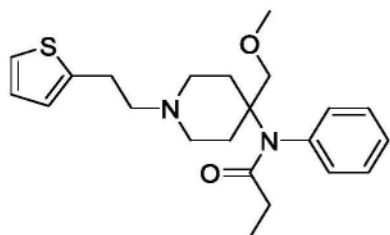
[0015] 美国目前正处于一场始于20世纪90年代晚期的广泛阿片类物质滥用流行病的阵痛中,并且这场流行病是由过量处方的处方阿片类(例如羟考酮,普渡制药公司以OxyContin出售)、廉价进口的非法海洛因以及合法和非法芬太尼的组合所推动的。海洛因和羟考酮(以及可待因、氢可酮、氢吗啡酮(hydromorphone)、羟吗啡酮(oxymorphone)和其

他几种药物)是吗啡的天然或半合成类似物,而芬太尼是第一个也是最突出的新类型合成阿片类药物(opioids)。与天然和半合成阿片类药物不同,芬太尼和芬太尼类似物不具有吗啡的完整经典五环核心骨架。相反,芬太尼和芬太尼类似物具有一个共同的4-氨基苯基(哌啶)核心。最常见的芬太尼类似物是舒芬太尼(sufentanil)、阿芬太尼(alfentanil)、瑞芬太尼(remifentanil)和卡芬太尼(carfentanil):

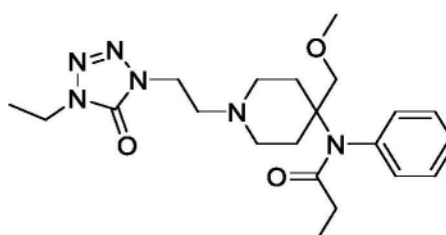


芬太尼(也称为 fentanil)

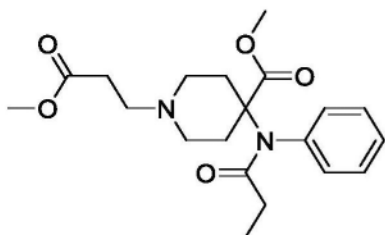
[0016]



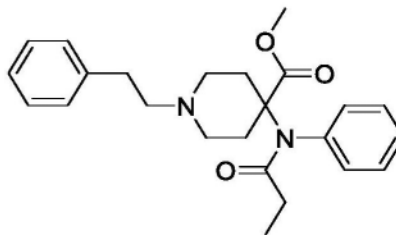
舒芬太尼



阿芬太尼



瑞芬太尼



卡芬太尼

[0017] 芬太尼及其类似物的药效远高于吗啡和海洛因,这是因为 μ -阿片受体结合更强,亲脂性更高,或者两者兼而有之。与吗啡和海洛因相比,这些药物的亲脂性更高,使它们更快地穿过血脑屏障,如此即使有相当的受体结合,它们也更有效。通常认为芬太尼的药效是海洛因的50倍、吗啡的100倍(一些来源表明它的药效是吗啡的150倍)。认为舒芬太尼的药效是芬太尼的5-10倍,并且卡芬太尼的药效是芬太尼的约100倍(因此是吗啡的10000倍)。

[0018] 由于其极高的效力和广泛的廉价供应,安非他命类、海洛因和其他街头毒品掺入不同量且不可预测的芬太尼的情况越来越普遍。由于这一趋势和其他趋势,芬太尼已成为美国阿片类药物过量的主要原因,尤其是阿片类相关死亡的主要原因。到2016年,芬太尼是至少50%的阿片类药物死亡的原因,2017年和2018年上升至70%以上。参见Torralva& Janowsky, J. Pharmacol. Exp. Ther. 371:453-475(2019)。事实上,在过去几年中,安非他命过量的比率大幅上升,主要原因是苯丙胺掺杂了芬太尼。仅在5年内,安非他命死亡率就上升4倍,主要与芬太尼掺杂有关。

[0019] 只有三种芬太尼类似物批准用于人用(舒芬太尼、阿芬太尼、瑞芬太尼),而一种仅批准用于兽医(卡芬太尼)。尽管如此,已发现这些和许多其他新型合成芬太尼类似物在许多街头毒品中为掺杂物,所述街头毒品包括安非他命类、海洛因、可卡因、阿普唑仑(Xanax)

和氢可酮/扑热息痛(paracetamol, Norco)。参见Armenian等人, *Neuropharmacology* (2017)。直到2013年,只有零星爆发的芬太尼或芬太尼类似物污染美国的海洛因供应,但自那以后,这些化合物已广泛渗透到北美,污染海洛因和可卡因。从2012年到2014年,掺杂芬太尼的海洛因和可卡因导致的死亡人数翻了一番。2015-2016年,街头购买的假冒Xanax和Norco在加利福尼亚州引发两次爆发。非阿片类药物掺入芬太尼和芬太尼类似物特别令人担忧,因为这类药物的使用者可能是未使用过阿片类药物的(opioid naïve) (因此几乎没有或根本没有确定的药物耐受性),因此临床结果明显较差。随着标准芬太尼类似物的检测变得越来越普遍(无论是在医疗环境还是法医环境中),非法制造商开始转向新型合成芬太尼衍生物,以逃避检测。今天,美国缉毒局已经将至少21种合成阿片类化合物列入管制清单。

[0020] 由于其高效力和高亲脂性,芬太尼诱导的过量用药比吗啡、海洛因或羟考酮过量用药更难治疗。芬太尼起效极快,这使得在门诊环境中很难通过 μ -受体拮抗剂(例如纳洛酮或纳曲酮)进行逆转治疗(EMS或警察的反应时间通常比严重呼吸抑制的发生时间更长)。还需要较大剂量的 μ -受体拮抗剂来逆转芬太尼过量,并且对可以安全给药的 μ -阿片类拮抗剂的速率和剂量有限制。吗啡平均需要19分钟才能达到80%的峰值效果,而芬太尼产生严重呼吸抑制的速度要快得多。

[0021] 然而,更令人担忧的是,芬太尼及其类似物具有一种额外的作用机制,其在持续的阿片类药物大流行中变得极其重要。虽然所有阿片类药物都通过大脑中 β -抑制蛋白信号通路的 μ -阿片类受体激活引起呼吸抑制,但由于尚不完全清楚的原因,芬太尼及其类似物也会导致声带闭合(喉痉挛)及胸壁与横膈膜严重肌肉强直的快速组合。这可能是由芬太尼和芬太尼类似物的静脉内、透皮或吸入给药引起的。吗啡、海洛因和任何其他具有经典吗啡骨架的阿片类药物都不具有这种特性。将该严重的胸壁强直称为芬太尼-诱导的呼吸肌强直(FIRMR) (或简称芬太尼-诱导的肌肉强直FIMR),而且将FIRMR和喉痉挛的结合在临床上称为胸廓木僵综合征(wooden chest syndrome, WCS)。WCS可以在注射芬太尼、芬太尼类似物或者海洛因或者其他掺有芬太尼或其类似物的药物后仅1-2分钟内发生。WCS已在静脉注射仅50微克芬太尼后便得到证实。

[0022] WCS死亡的主要原因似乎是声门结构和上呼吸道闭合导致的通气机械中断。将喉痉挛定义为声门开口的不自主闭合或闭塞,这是由喉的固有肌肉控制的。这些肌肉由交感(肾上腺素能)和副交感(胆碱能)神经纤维支配,因此这些肌肉的最终活动由交感和副交感输入的平衡决定。

[0023] 虽然FIRMR和WCS在外科麻醉界早已为人所知(因为它通常发生在外科麻醉的治疗剂量范围内),但所述情况在首次反应者或急救医学界并不为人所熟知。这通常会导致药物滥用者迅速死亡,因为治疗他们的人没有意识到芬太尼的这些作用(通常还因为患者不知道服用了含有芬太尼的东西)。许多药物过量的目击者和幸存者称,注射药物后,立即出现发绀、意识丧失、严重肌肉僵硬和癫痫样行为。快速死亡与吗啡、海洛因和羟考酮过量通常相关的呼吸抑制非常不同。事实上,芬太尼或芬太尼类似物过量的机械性呼吸衰竭通常在给药后不到2分钟内发生,并在中枢-介导的呼吸抑制之前出现(呼吸力学下降50%需要7-9分钟才能发生)。

[0024] 更令人担忧的是,阿片类药物过量的标准一线疗法(纳洛酮、纳曲酮和纳美芬)在逆转所述芬太尼诱导的作用方面无效。严重的胸壁强直也会影响心肺复苏中胸外按压的有

效性。因此,尽管据报道,海洛因相关过量的急诊室就诊与死亡的比例约为10:1,但芬太尼相关的过量的该比例仅为1:1。

[0025] 对于阿片类药物过量,静脉内施用纳洛酮的标准剂量为0.4-2mg,以2-3分钟的间隔施用另外的剂量,至多10mg。然而,急救人员广泛使用的鼻内纳洛酮推荐仅用4mg的最大总剂量。参见例如Williams等人,Prehospital Emergency Care 23(6):749-63(2019)。然而,在一项研究中发现,虽然0.1mg/kg剂量(例如70-kg的人服用7mg)的纳洛酮可以完全阻断吗啡对上呼吸道的作用,完全阻断芬太尼对上呼吸道的作用需要0.8-1.6mg/kg纳洛酮(例如70-kg的人56-112mg)。一项调查2006年芬太尼过量爆发的研究报告称将0.4-12mg纳洛酮在医院急诊室给药至患者,只有15%的患者对0.4mg剂量有反应,并且26名患者中有6名需要至少6mg才能逆转呼吸抑制。在另一项研究中,对18名过量服用芬太尼污染的假冒氢可酮/扑热息痛的患者进行了检查,需要0.4-8mg静脉推注纳洛酮,并且4名患者需要纳洛酮输液持续26-40小时。

[0026] 然而,不幸的是,高剂量的纳洛酮对于治疗用途是不实际的,因为在活性阿片类药物使用者中快速注射低至0.4mg的纳洛酮(对于70kg成人,0.0057mg/kg)通常会导致喉痉挛、肺水肿、血液动力学不稳定和心律失常(均由儿茶酚胺释放引起)。因此,高剂量纳洛酮治疗是禁忌的,尤其是在本领域。所以,在本领域——没有其他医学和药理学支持——在芬太尼过量致死之前逆转芬太尼过量,如果不是不可能的话,通常是相当困难的。

[0027] 很明显,WCS不仅仅是 μ -阿片受体激动的结果——因为其他强效 μ -阿片激动剂不会引起WCS(例如吗啡),并且因为强效 μ -阿片激动剂(例如纳洛酮)在正常剂量范围内不逆转WCS。因此,芬太尼及其类似物必定通过涉及其他神经递质系统的某些其他机制引起WCS。

[0028] 来自体外研究和各种动物模型的证据表明,芬太尼通过刺激大脑蓝斑(locus coeruleus,C)区域的去甲肾上腺素能活性,以及可能的胆碱能活性来发挥这些作用。在不受理论约束的情况下,据认为在LC中,芬太尼充当 μ -阿片受体的激动剂,并且由此产生的LC神经元的超极化导致传出的去甲肾上腺素能神经元活性,尤其是在连接到终止于胸壁和腹部的脊髓运动神经元的coerulospinal纤维中,以及通过上颈神经节和中颈神经节对迷走神经起作用的喉神经纤维中。这些喉神经纤维直接支配喉的内在肌。

[0029] 特别是,动物实验显示 $\alpha 1$ -肾上腺素能受体的作用,其表明在芬太尼之前10分钟静脉施用的选择性 $\alpha 1$ -肾上腺素能拮抗剂哌唑嗪抑制FIMR的发生,并且大脑LC区域的消融也会产生同样的结果。其他研究表明,在L3脊髓水平鞘内给药的哌唑嗪也抑制FIMR,但给药 $\alpha 2$ -肾上腺素能拮抗剂育亨宾则不会。也有一些动物证据表明,芬太尼本身是 $\alpha 1$ -肾上腺素能受体拮抗剂,尽管较弱,并且对 $\alpha 1B$ 和 $\alpha 1A$ 受体(而不是 $\alpha 1D$ 受体)具有选择性。不幸的是,这些研究并不能直接预测 $\alpha 1$ -肾上腺素能拮抗剂在治疗阿片类药物过量方面的有益用途,因为动物研究中使用的相应人剂量会导致人致命性低血压。

[0030] 也有越来越多的证据表明GABA中间神经元在WCS的发病机制中起着中间作用。GABA中间神经元是整个大脑抑制网络的一部分,并且它们在LC中特别丰富。LC负责通过脊髓运动神经元的去甲肾上腺素能激活来维持躯干的基础骨骼肌张力,但LC突触前终端的去甲肾上腺素释放受到GABA传出信号的抑制。因此,GABA中间神经元的抑制通过增加的LC去甲肾上腺素能活性导致骨骼肌张力增加。在不受理论约束的情况下,认为芬太尼与GABA中间神经元上的 μ -阿片受体结合,并且这导致GABA中间神经传入的抑制,从而释放对LC交感

神经元的抑制。

[0031] 还有证据表明,LC神经元也富含毒蕈碱型和烟碱型乙酰胆碱受体。据为当LC从其他大脑区域(例如脑桥网状结构)接收胆碱能输入时,芬太尼在这些邻近区域诱导的 μ -受体激动剂可能会刺激乙酰胆碱释放,从而进一步刺激LC释放去甲肾上腺素。还有一些证据表明,芬太尼直接作为M3毒蕈碱受体拮抗剂,其可能会抑制喉部内在肌的副交感神经张力,进一步增加这些肌肉交感神经激活引起的痉挛。

[0032] NMDA和非-NMDA谷氨酸受体活性也与WCS的发病机制有关。

[0033] 由于所述其他神经递质(例如去甲肾上腺素、乙酰胆碱、GABA等)在WCS发病机制中的中间作用,WCS对 μ -阿片类拮抗剂治疗反应失败的另一个原因可能是,一旦所述间接芬太尼刺激的作用(通过 μ 受体激动)启动,仅 μ -受体拮抗作用不能逆转已经开始的作用。

[0034] 最后,也有证据表明芬太尼,而不是吗啡,具有一定的作为去甲肾上腺素再摄取抑制剂的活性。在各种神经细胞系中已经显示,纳洛酮不会拮抗所述作用,表明其不是 μ -受体激动的间接作用。因此,芬太尼也有可能对LC中的神经元产生直接作用,并刺激参与FIMR和WCS的肌肉的过度活跃。

[0035] 因此,仍然需要特别适合逆转急性芬太尼过量影响的治疗剂。

[0036] 发明概述

[0037] 本公开文本涉及与芬太尼和芬太尼类似物的滥用和过量相关的病患的治疗。芬太尼类似物包括但不限于化合物舒芬太尼、阿芬太尼、瑞芬太尼、卡芬太尼以及这些化合物的衍生物,如本文进一步解释的。芬太尼和芬太尼类似物在本文中统称为“F/FA”。

[0038] 本公开文本提供用于下述一个或多个的方法:

[0039] (a) 治疗或逆转F/FA过量;

[0040] (b) 治疗或逆转F/FA-诱导的呼吸抑制;

[0041] (c) 治疗或逆转F/FA-诱导的肌肉强直;

[0042] (d) 治疗或逆转F/FA-诱导的喉痉挛;

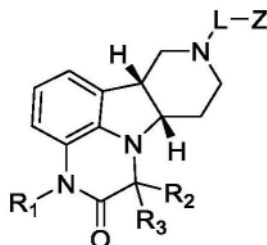
[0043] (e) 逆转或抑制F/FA与中枢神经系统(例如蓝斑)的 μ -阿片受体结合;

[0044] (f) 抑制中枢神经系统(例如蓝斑中)中F/FA-诱导的 β -抑制蛋白信号传导;

[0045] (g) 预防F/FA过量引起的死亡;和

[0046] (h) 麻醉恢复(例如手术后);

[0047] 所述方法包含向需要其的患者施用有效量的式I化合物或其药物组合物,其中所述式I化合物为:



[0048]

式 I

[0049] 其中:

[0050] R^1 是H、 C_{1-6} 烷基、 $-C(O)-O-C(R^a)(R^b)(R^c)$ 、 $-C(O)-O-CH_2-O-C(R^a)(R^b)(R^c)$ 或 $-C(R^6)$

(R⁷)-O-C(O)-R⁸;

[0051] R²和R³独立选自H、D、C₁₋₆烷基(例如甲基)、C₁₋₆烷氧基(例如甲氧基)、卤代(例如F)、氰基或羟基;

[0052] L是C₁₋₆亚烷基(例如亚乙基、亚丙基或亚丁基)、C₁₋₆烷氧基(例如丙氧基或丁氧基)、C₂₋₃烷氧基C₁₋₃亚烷基(例如CH₂CH₂OCH₂)、C₁₋₆烷基氨基或N-C₁₋₆烷基C₁₋₆烷基氨基(例如丙基氨基或N-甲基丙基氨基)、C₁₋₆烷硫基(例如-CH₂CH₂CH₂S-)、C₁₋₆烷基磺酰基(例如-CH₂CH₂CH₂S(O)₂-),其各自任选地被一个或多个R⁴基团取代;

[0053] R⁴各自独立选自C₁₋₆烷基(例如甲基)、C₁₋₆烷氧基(例如甲氧基)、卤代(例如F)、氰基或羟基;

[0054] Z选自芳基(例如苯基)和杂芳基(例如吡啶基、吡唑基、苯并咪唑基、苯并异噻唑基),其中所述芳基或杂芳基任选地被一个或多个R⁴基团取代;

[0055] R⁸是-C(R^a)(R^b)(R^c)、-O-C(R^a)(R^b)(R^c)或-N(R^d)(R^e);

[0056] R^a、R^b和R^c各自独立选自H和C₁₋₂₄烷基;

[0057] R^d和R^e各自独立选自H和C₁₋₂₄烷基;

[0058] R⁶和R⁷各自独立选自H、C₁₋₆烷基、羧基和C₁₋₆烷氧基羰基;

[0059] 其为游离或盐形式(例如药学上可接受的盐形式)的,例如分离或纯化的游离或盐形式(例如药学上可接受的盐形式)的。

[0060] 在另外的方面,本公开文本进一步提供本公开的化合物例如式I化合物在制备用于本文公开方法的药物中的用途。本公开文本进一步提供本公开的化合物例如式I化合物,其用于本文公开的方法中。

[0061] 附图简述

[0062] 图1. 实施例1化合物抑制芬太尼诱导的 μ -阿片受体 β -抑制蛋白信号传导的剂量-效应曲线。

[0063] 发明详述

[0064] 第一方面,本公开文本提供用于下述一个或多个的方法:

[0065] (a) 治疗或逆转F/FA过量;

[0066] (b) 治疗或逆转F/FA-诱导的呼吸抑制;

[0067] (c) 治疗或逆转F/FA-诱导的肌肉强直;

[0068] (d) 治疗或逆转F/FA-诱导的喉痉挛;

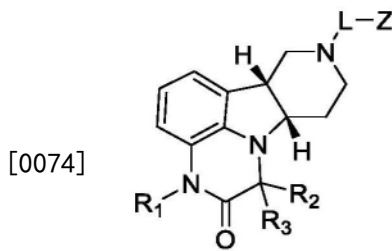
[0069] (e) 逆转或抑制F/FA与中枢神经系统(例如蓝斑中)的 μ -阿片受体结合;

[0070] (f) 抑制中枢神经系统(例如蓝斑中)中F/FA-诱导的 β -抑制蛋白信号传导;

[0071] (g) 预防F/FA过量引起的死亡;和

[0072] (h) 麻醉恢复(例如手术后);

[0073] 所述方法包含向需要其的患者施用有效量的式I化合物或包含式I化合物的药物组合物,其中所述式I化合物为:



式 I

[0075] 其中:

[0076] R^1 是 H、 C_{1-6} 烷基、 $-C(O)-O-C(R^a)(R^b)(R^c)$ 、 $-C(O)-O-CH_2-O-C(R^a)(R^b)(R^c)$ 或 $-C(R^6)(R^7)-O-C(O)-R^8$;

[0077] R^2 和 R^3 独立选自 H、D、 C_{1-6} 烷基 (例如甲基)、 C_{1-6} 烷氧基 (例如甲氧基)、卤代 (例如 F)、氰基或羟基;

[0078] L 是 C_{1-6} 亚烷基 (例如亚乙基、亚丙基或亚丁基)、 C_{1-6} 烷氧基 (例如丙氧基或丁氧基)、 C_{2-3} 烷氧基 C_{1-3} 亚烷基 (例如 $CH_2CH_2OCH_2$)、 C_{1-6} 烷基氨基或 $N-C_{1-6}$ 烷基 C_{1-6} 烷基氨基 (例如丙基氨基或 N -甲基丙基氨基)、 C_{1-6} 烷基硫基 (例如 $-CH_2CH_2CH_2S-$)、 C_{1-6} 烷基磺酰基 (例如 $-CH_2CH_2CH_2S(O)_2-$), 其各自任选地被一个或多个 R^4 基团取代;

[0079] R^4 各自独立选自 C_{1-6} 烷基 (例如甲基)、 C_{1-6} 烷氧基 (例如甲氧基)、卤代 (例如 F)、氰基或羟基;

[0080] Z 选自芳基 (例如苯基) 和杂芳基 (例如吡啶基、呋唑基、苯并咪唑基、苯并异噻唑基), 其中所述芳基或杂芳基任选地被一个或多个 R^4 基团取代;

[0081] R^8 是 $-C(R^a)(R^b)(R^c)$ 、 $-O-C(R^a)(R^b)(R^c)$ 或 $-N(R^d)(R^e)$;

[0082] R^a 、 R^b 和 R^c 各自独立选自 H 和 C_{1-24} 烷基;

[0083] R^d 和 R^e 各自独立选自 H 和 C_{1-24} 烷基;

[0084] R^6 和 R^7 各自独立选自 H、 C_{1-6} 烷基、羧基和 C_{1-6} 烷氧基羰基;

[0085] 所述式 I 化合物为游离或盐形式 (例如药学上可接受的盐形式) 的, 例如分离或纯化的游离或盐形式 (例如药学上可接受的盐形式) 的。

[0086] 本公开文本提供方法 1 的其他示例性实施方案, 包括:

[0087] 1.1 方法 1, 其中在式 I 化合物中, R^1 是 H;

[0088] 1.2 方法 1, 其中在式 I 化合物中, R^1 是 C_{1-6} 烷基, 例如甲基;

[0089] 1.3 方法 1, 其中在式 I 化合物中, R^1 是 $-C(O)-O-C(R^a)(R^b)(R^c)$;

[0090] 1.4 方法 1.3, 其中在式 I 化合物中, R^a 是 H, 且 R^b 和 R^c 各自独立选自 C_{1-24} 烷基, 例如 C_{1-20} 烷基、 C_{5-20} 烷基、 C_{9-18} 烷基、 C_{10-16} 烷基或者 C_{11} 烷基、 C_{12} 烷基、 C_{13} 烷基、 C_{14} 烷基、 C_{15} 烷基或 C_{16} 烷基;

[0091] 1.5 方法 1.3, 其中在式 I 化合物中, R^a 和 R^b 是 H, 且 R^c 是 C_{1-24} 烷基, 例如 C_{1-20} 烷基、 C_{5-20} 烷基、 C_{9-18} 烷基、 C_{10-16} 烷基或者 C_{11} 烷基、 C_{12} 烷基、 C_{13} 烷基、 C_{14} 烷基、 C_{15} 烷基或 C_{16} 烷基;

[0092] 1.6 方法 1.3, 其中在式 I 化合物中, R^a 、 R^b 和 R^c 各自独立选自 C_{1-24} 烷基, 例如 C_{1-20} 烷基、 C_{5-20} 烷基、 C_{9-18} 烷基、 C_{10-16} 烷基或者 C_{11} 烷基、 C_{12} 烷基、 C_{13} 烷基、 C_{14} 烷基、 C_{15} 烷基或 C_{16} 烷基;

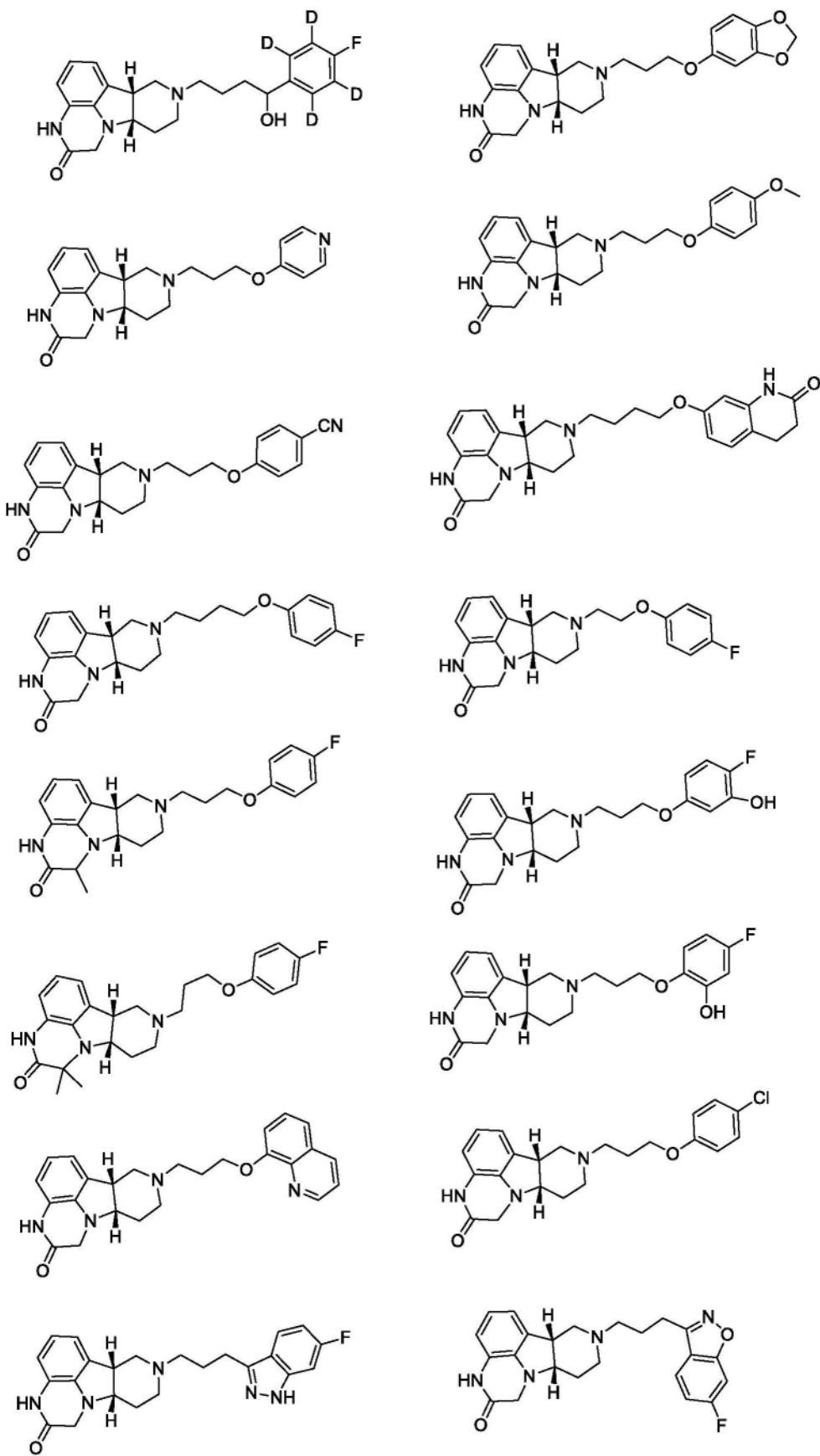
[0093] 1.7 方法 1.3, 其中在式 I 化合物中, R^a 、 R^b 和 R^c 各自是 H;

- [0094] 1.8方法1.3,其中在式I化合物中, R^a 和 R^b 是H,且 R^c 是 C_{10-14} 烷基(例如 R^c 是 CH_3 、 $(CH_2)_{10}$ 或 $CH_3(CH_2)_{14}$);
- [0095] 1.9方法1,其中在式I化合物中, R^1 是 $-C(O)-O-CH_2-O-C(R^a)(R^b)(R^c)$;
- [0096] 1.10方法1.9,其中在式I化合物中, R^a 是H,且 R^b 和 R^c 各自独立选自 C_{1-24} 烷基,例如 C_{1-20} 烷基、 C_{5-20} 烷基、 C_{9-18} 烷基、 C_{10-16} 烷基或者 C_{11} 烷基、 C_{12} 烷基、 C_{13} 烷基、 C_{14} 烷基、 C_{15} 烷基或 C_{16} 烷基;
- [0097] 1.11方法1.9,其中在式I化合物中, R^a 和 R^b 是H,且 R^c 是 C_{1-24} 烷基,例如 C_{1-20} 烷基、 C_{5-20} 烷基、 C_{9-18} 烷基、 C_{10-16} 烷基或者 C_{11} 烷基、 C_{12} 烷基、 C_{13} 烷基、 C_{14} 烷基、 C_{15} 烷基或 C_{16} 烷基;
- [0098] 1.12方法1.9,其中在式I化合物中, R^a 、 R^b 和 R^c 各自独立选自 C_{1-24} 烷基,例如 C_{1-20} 烷基、 C_{5-20} 烷基、 C_{9-18} 烷基、 C_{10-16} 烷基或者 C_{11} 烷基、 C_{12} 烷基、 C_{13} 烷基、 C_{14} 烷基、 C_{15} 烷基或 C_{16} 烷基;
- [0099] 1.13方法1.9,其中在式I化合物中, R^a 、 R^b 和 R^c 各自是H;
- [0100] 1.14方法1,其中在式I化合物中, R^1 是 $-C(R^6)(R^7)-O-C(O)-R^8$,且 R^8 是 $-C(R^a)(R^b)(R^c)$;
- [0101] 1.15方法1,其中在式I化合物中, R^1 是 $-C(R^6)(R^7)-O-C(O)-R^8$,且 R^8 是 $-O-C(R^a)(R^b)(R^c)$;
- [0102] 1.16方法1.14或1.15,其中在式I化合物中, R^a 是H,且 R^b 和 R^c 各自独立选自 C_{1-24} 烷基,例如 C_{1-20} 烷基、 C_{5-20} 烷基、 C_{9-18} 烷基、 C_{10-16} 烷基或者 C_{11} 烷基、 C_{12} 烷基、 C_{13} 烷基、 C_{14} 烷基、 C_{15} 烷基或 C_{16} 烷基;
- [0103] 1.17方法1.14或1.15,其中在式I化合物中, R^a 和 R^b 是H,且 R^c 是 C_{1-24} 烷基,例如 C_{1-20} 烷基、 C_{5-20} 烷基、 C_{9-18} 烷基、 C_{10-16} 烷基或者 C_{11} 烷基、 C_{12} 烷基、 C_{13} 烷基、 C_{14} 烷基、 C_{15} 烷基或 C_{16} 烷基;
- [0104] 1.18方法1.14或1.15,其中在式I化合物中, R^a 、 R^b 和 R^c 各自独立选自 C_{1-24} 烷基,例如 C_{1-20} 烷基、 C_{5-20} 烷基、 C_{9-18} 烷基、 C_{10-16} 烷基或者 C_{11} 烷基、 C_{12} 烷基、 C_{13} 烷基、 C_{14} 烷基、 C_{15} 烷基或 C_{16} 烷基;
- [0105] 1.19方法1.14或1.15,其中在式I化合物中, R^a 、 R^b 和 R^c 各自是H;
- [0106] 1.20方法1.14-1.19中的任一项,其中在式I化合物中, R^6 是H,且 R^7 是 C_{1-3} 烷基(例如 R^7 是甲基或异丙基),且 R^8 是 C_{10-14} 烷基(例如 R^8 是 CH_3 、 $(CH_2)_{10}$ 或 $CH_3(CH_2)_{14}$);
- [0107] 1.21方法1,其中在式I化合物中, R^1 是 $-C(R^6)(R^7)-O-C(O)-R^8$,且 R^8 是 $-N(R^d)(R^e)$;
- [0108] 1.22方法1.21,其中在式I化合物中, R^d 是H,且 R^e 独立选自 C_{1-24} 烷基,例如 C_{1-20} 烷基、 C_{5-20} 烷基、 C_{9-18} 烷基、 C_{10-16} 烷基或者 C_{11} 烷基、 C_{12} 烷基、 C_{13} 烷基、 C_{14} 烷基、 C_{15} 烷基或 C_{16} 烷基;
- [0109] 1.23方法1.21,其中在式I化合物中, R^d 和 R^e 各自独立选自 C_{1-24} 烷基,例如 C_{1-20} 烷基、 C_{5-20} 烷基、 C_{9-18} 烷基、 C_{10-16} 烷基或者 C_{11} 烷基、 C_{12} 烷基、 C_{13} 烷基、 C_{14} 烷基、 C_{15} 烷基或 C_{16} 烷基;
- [0110] 1.24方法1.21,其中在式I化合物中, R^d 和 R^e 各自是H;
- [0111] 1.25方法1.14-1.24中任一项,其中在式I化合物中, R^6 是H且 R^7 是H;
- [0112] 1.26方法1.14-1.24中任一项,其中在式I化合物中, R^6 是 C_{1-6} 烷基且 R^7 是 C_{1-6} 烷基;
- [0113] 1.27方法1.14-1.24中任一项,其中在式I化合物中, R^6 是H且 R^7 是 C_{1-6} 烷基;

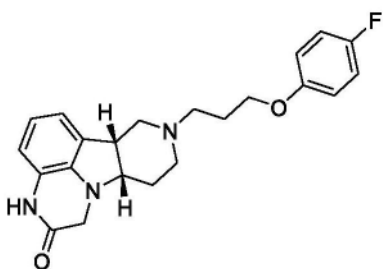
- [0114] 1.28方法1.14-1.24中任一项,其中在式I化合物中, R^6 是H且 R^7 是羧基;
- [0115] 1.29方法1.14-1.24中任一项,其中在式I化合物中, R^6 是H且 R^7 是 C_{1-6} 烷氧基羰基,例如乙氧基羰基或甲氧基羰基;
- [0116] 1.30方法1或1.1-1.29中任一项,其中在式I化合物中, R^2 和 R^3 是H;
- [0117] 1.31方法1或1.1-1.29中任一项,其中在式I化合物中, R^2 是H且 R^3 是D;
- [0118] 1.32方法1或1.1-1.29中任一项,其中在式I化合物中, R^2 和 R^3 是D;
- [0119] 1.33方法1或者1.1-1.32中任一项,其中在式I化合物中,L是 C_{1-6} 亚烷基(例如亚乙基、亚丙基或亚丁基)、 C_{1-6} 烷氧基(例如丙氧基)、 C_{2-3} 烷氧基 C_{1-3} 亚烷基(例如 $CH_2CH_2OCH_2$) C_{1-6} 烷基氨基(例如丙基氨基或N-甲基丙基氨基)或 C_{1-6} 烷硫基(例如 $-CH_2CH_2CH_2S-$),其任选被一个或多个 R^4 基团取代;
- [0120] 1.34方法1.33,其中在式I化合物中,L是未取代的 C_{1-6} 亚烷基(例如亚乙基、亚丙基或亚丁基);
- [0121] 1.35方法1.33,其中在式I化合物中,L是被一个或多个 R^4 基团取代的 C_{1-6} 亚烷基(例如亚乙基、亚丙基或亚丁基);
- [0122] 1.36方法1.33,其中在式I化合物中,L是未取代的 C_{1-6} 烷氧基(例如丙氧基或丁氧基);
- [0123] 1.37方法1.33,其中在式I化合物中,L是被一个或多个 R^4 基团取代的 C_{1-6} 烷氧基(例如丙氧基或丁氧基);
- [0124] 1.38方法1.33,其中在式I化合物中,L是未取代的 C_{2-3} 烷氧基 C_{1-3} 亚烷基(例如 $CH_2CH_2OCH_2$);
- [0125] 1.39方法1.33,其中在式I化合物中,L是被一个或多个 R^4 基团取代的 C_{2-3} 烷氧基 C_{1-3} 亚烷基(例如 $CH_2CH_2OCH_2$);
- [0126] 1.40方法1或者1.1-1.39中任一项,其中在式I化合物中, R^1 、 R^2 和 R^3 各自是H;
- [0127] 1.41方法1或者1.1-1.40中任一项,其中在式I化合物中,L是 $-(CH_2)_n-X-$,并且其中n是选自2、3和4的整数,且X选自 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-NH-$ 、 $-N(C_{1-6}烷基)-$ 和 CH_2 ;
- [0128] 1.42方法1.41,其中在式I化合物中,L是 $-(CH_2)_n-X-$,并且其中n是选自2、3和4的整数,且X是 $-O-$;
- [0129] 1.43方法1.41,其中在式I化合物中,L是 $-(CH_2)_n-X-$,并且其中n是3,且X选自 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-NH-$ 和 $-N(C_{1-6}烷基)-$ (例如 $-N(CH_3)-$);
- [0130] 1.44方法1.41,其中在式I化合物中,L是 $-(CH_2)_n-X-$,并且其中n是3,且X是 CH_2 ;
- [0131] 1.45方法1或者1.1-1.44中任一项,其中在式I化合物中,Z是任选被一个或多个 R^4 基团取代的芳基(例如苯基);
- [0132] 1.46方法1.45,其中在式I化合物中,Z是被一个或多个 R^4 基团取代的芳基(例如苯基);
- [0133] 1.47方法1.46,其中在式I化合物中,Z是被1个、2个、3个或4个 R^4 基团取代的苯基;
- [0134] 1.48方法1.47,其中在式I化合物中,所述1个、2个、3个或4个 R^4 基团独立选自卤代(例如氟、氯、溴或碘)和氰基;
- [0135] 1.49方法1.46,其中在式I化合物中,Z是被1个 R^4 基团取代的苯基,所述 R^4 基团选自卤代(例如氟、氯、溴或碘)和氰基(例如Z是4-氟苯基或4-氯苯基或4-氰基苯基);

- [0136] 1.50方法1.46,其中在式I化合物中,Z是被1个氟基团取代的苯基(例如2-氟苯基、3-氟苯基或4-氟苯基);
- [0137] 1.51方法1.46,其中在式I化合物中,Z是4-氟苯基;
- [0138] 1.52方法I或者1.1-1.44中任一项,其中在式I化合物中,Z是任选被一个或多个 R^4 基团取代的杂芳基(例如吡啶基、吡唑基、苯并咪唑基、苯并异噁唑基);
- [0139] 1.53方法1.52,其中在式I化合物中,所述杂芳基是单环5元或6元杂芳基(例如吡啶基、嘧啶基、吡嗪基、噻吩基、吡咯基、呋喃基、咪唑基、噁唑基、异噁唑基、噻唑基);
- [0140] 1.54方法1.53,其中在式I化合物中,所述杂芳基选自吡啶基、嘧啶基、吡嗪基和噻吩基;
- [0141] 1.55方法1.52,其中在式I化合物中,所述杂芳基是二环9元或10元杂芳基(例如吡啶基、异吡啶基、苯并呋喃基、苯并噻吩基、吡唑基、苯并咪唑基、苯并噁唑基、苯并异噁唑基、苯并噻唑基、喹啉基、异喹啉基、喹喔啉基、喹唑啉基、苯并间二氧杂环戊烯基、2-氧代-四氢喹啉基);
- [0142] 1.56方法1.55,其中在式I化合物中,所述杂芳基选自吡唑基、苯并异噁唑基、喹啉基、苯并间二氧杂环戊烯基和2-氧代-四氢喹啉基;
- [0143] 1.57方法1.55,其中在式I化合物中,所述杂芳基选自吡唑基、苯并异噁唑基和喹啉基;
- [0144] 1.58方法1.52-1.57中的任一项,其中在式I化合物中,所述杂芳基被1个、2个、3个或4个 R^4 基团取代;
- [0145] 1.59方法1.58,其中在式I化合物中,所述1个、2个、3个或4个 R^4 基团独立选自卤代(例如氟、氯、溴或碘)、氰基、羟基或 C_{1-6} 烷氧基(例如甲氧基);
- [0146] 1.60方法1.58或1.59,其中在式I化合物中,所述杂芳基被1个选自卤代(例如氟、氯、溴或碘)和氰基的 R^4 基团取代(例如所述杂芳基是6-氟-3-吡唑基、6-氯-3-吡唑基、6-氟-3-苯并异噁唑基或5-氯-3-苯并异噁唑基);
- [0147] 1.61方法1或1.1-1.60中任一项,其中式I化合物选自:

[0148]

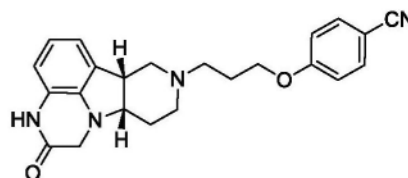
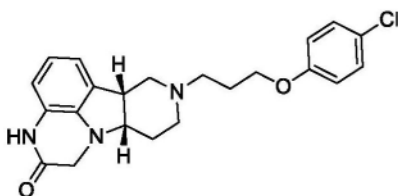
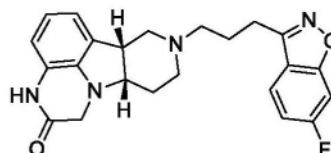
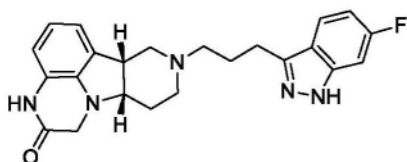


[0149]

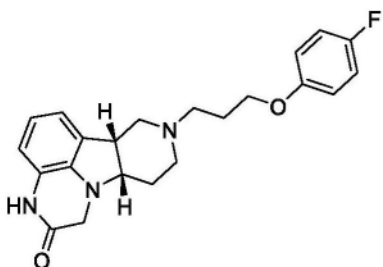
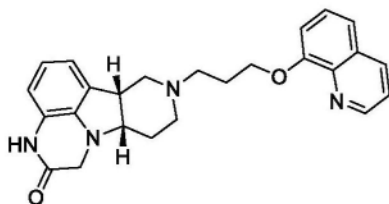


[0150] 其各自独立地为游离或药学上可接受的盐形式的；

[0151] 1.62方法1或1.1-1.60中任一项,其中式I化合物选自:



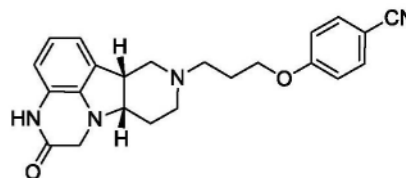
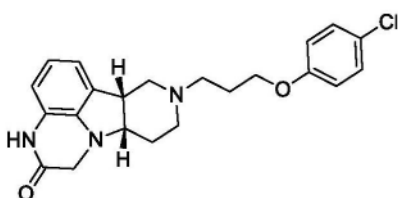
[0152]

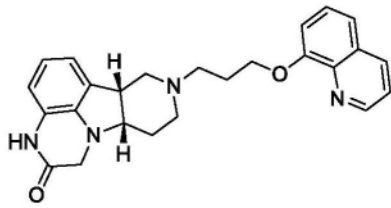


[0153] 其各自独立为游离或药学上可接受的盐形式的；

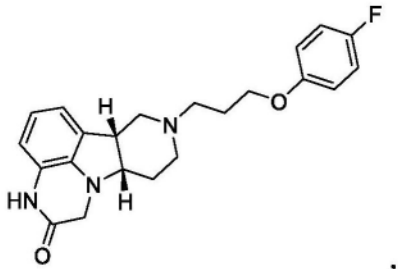
[0154] 1.63方法1或1.1-1.60中任一项,其中式I化合物选自:

[0155]





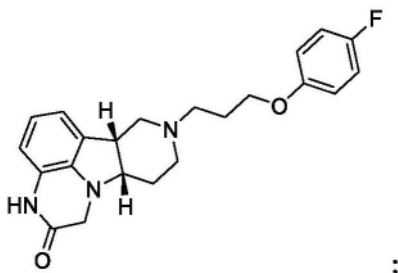
[0156]



[0157] 其各自独立地为游离或药学上可接受的盐形式的；

[0158] 1.64方法1或1.1-1.61中任一项,其中式I化合物是游离或药学上可接受的盐形式的

[0159]



[0160] 1.65方法1或1.1-1.64中任一项,其中式I化合物是游离形式的；

[0161] 1.66方法1或1.1-1.64中任一项,其中式I化合物是盐形式的,例如药学上可接受的盐形式的；

[0162] 1.67方法1或1.1-1.64中任一项,其中式I化合物是酸加成盐形式的,例如其中所述酸是盐酸、甲苯磺酸、谷氨酸、酒石酸、苹果酸或抗坏血酸；

[0163] 1.68方法1或1.1-1.67中任一项,其中式I化合物是基本纯的非对映体形式的(即基本上不含其他非对映异构体)；

[0164] 1.69方法1或1.1-1.67中任一项,其中式I化合物的非对映体过量大于70%,优选大于80%,更优选大于90%,并最优选大于95%；

[0165] 1.70方法1或1.1-1.69中任一项,其中式I化合物是固体形式的,例如晶体形式的；

[0166] 1.71方法1或1.1-1.70中任一项,其中式I化合物是分离或纯化的形式的(例如,至少90%纯的形式的或至少95%或至少98%或至少99%纯的形式的)；

[0167] 1.72方法1或1.1-1.71中任一项,其中将式I化合物以药物组合物的形式给药,所述药物组合物包含与药学上可接受的稀释剂或载体混合的式I化合物；

[0168] 1.73方法1.72,其中式I化合物是与药学上可接受的稀释剂或载体混合的药学上可接受的盐形式的；

[0169] 1.74方法1.72或1.73,其中所述药物组合物是速释制剂；

[0170] 1.75方法1.72-1.74中任一项,其中将所述药物组合物配制为单剂量施用(例如片剂、胶囊剂、薄片剂(wafers)、一次性注射剂、用于鼻内给药的一次性安瓿或小瓶、用于注射的一次性安瓿或者小瓶、一次性鼻内喷雾剂);

[0171] 1.76方法1.72-1.75中任一项,其中药物组合物是片剂、胶囊剂或薄片剂(例如口服、舌下或口含片剂、胶囊剂或薄片剂)形式的;

[0172] 1.77方法1.76,其中所述药物组合物是速溶口服片剂(例如速溶舌下片剂);

[0173] 1.78方法1.72-1.75中任一项,其中将所述药物组合物配制,用于鼻内或肺内施用(例如作为用于吸入的气雾剂、雾剂(mist)或粉末剂);

[0174] 1.79方法1.72-1.75中任一项,其中将药物组合物配制为通过注射施用,例如作为无菌水溶液,诸如用于静脉、皮下或肌内注射;

[0175] 1.80方法1.79,其中将所述药物组合物配制用于静脉内、鞘内、肌内、皮下或腹膜内注射。

[0176] 1.81方法1.72-1.80中任一项,其中将药物组合物配制用于和/或包装为预填充注射用注射器、自动注射器或用于注射或鼻内施用的小瓶中的无菌溶液。

[0177] 1.82方法1.72-1.81中任一项,其中将所述药物组合物包装成药盒(kit),以供护士、急救医疗技术人员或护理人员施用。

[0178] 1.83方法1.72-1.81中任一项,其中将药物组合物包装成供非医疗急救人员(例如警察或消防人员)施用的药盒。

[0179] 1.84方法1.72-1.81中任一项,其中将药物组合物包装成供普通公众施用的药盒(例如一次性可带回家的药盒,例如用于吸毒者、吸毒者的家人和朋友,以及用于公共场所,例如礼拜场所、社区中心、体育赛事场所)。

[0180] 如本文所用,术语“本公开的化合物”是指方法1中所述的任何化合物或者方法1.1至1.71的任何实施方案中所述的化合物。

[0181] 将芬太尼和芬太尼类似物在本文中统称为“F/FA”。芬太尼类似物包括美国缉毒局和/或联合国毒品和犯罪问题办公室(UNODC)认可的所有化合物。F/FA化合物包括但不限于:芬太尼、 α -甲基芬太尼、3-甲基芬太尼、乙酰基芬太尼(也称为去甲基芬太尼)、乙酰基- α -甲基芬太尼、硫代芬太尼(thiofentanyl)、 α -甲基硫代芬太尼、 β -羟基芬太尼、对氟芬太尼、 β -羟基-3-甲基硫代芬太尼、 β -羟基硫代芬太尼、丁酰基芬太尼、咪喃基芬太尼、4-氟异丁酰基芬太尼、4-氟丁酰基芬太尼、4-甲氧基丁酰基芬太尼、4-甲基丁酰基芬太尼、丙烯酰芬太尼、4-氯异丁酰基芬太尼、四氢咪喃基芬太尼、环戊基芬太尼、戊酰基芬太尼、甲氧基乙酰基芬太尼、3-甲氧羰基芬太尼、舒芬太尼、阿芬太尼、瑞芬太尼、卡芬太尼、噻芬太尼(thiafentanil)、洛芬太尼、奥芬太尼、特拉芳太尼(trefantinil)、布芬太尼、AH-7921、U-47700、MT-45和与芬太尼、舒芬太尼、阿芬太尼、瑞芬太尼或卡芬太尼“基本类似的”任何其他化合物。F/FA还包括含有任何F/FA化合物的所有药物组合物或混合物,例如吗啡、海洛因、可待因、氢可酮、羟考酮、氢吗啡酮、大麻(marijuana)或大麻产品(cannabis products)、四氢大麻酚、可卡因、安非他命、脱氧麻黄碱、亚甲二氧基脱氧麻黄碱、阿普唑仑或者其他非法或合法药物/毒品,其被本文所述的任何F/FA化合物污染或混合。

[0182] 在第一方面的进一步实施方案中,本公开文本提供方法1的进一步如下实施方案:

[0183] 1.85方法1或者方法1.1-1.84中的任一项,其中患者是昏迷的;

- [0184] 1.86方法1或者方法1.1-1.84中的任一项,其中患者疑似患有急性F/FA过量;
- [0185] 1.87方法1或者方法1.1-1.86中的任一项,其中患者表现出胸壁强直;
- [0186] 1.88方法1或者方法1.1-1.87中的任一项,其中患者表现为喉痉挛;
- [0187] 1.89方法1或者方法1.1-1.88中的任一项,其中患者诊断为或者疑似或者患有胸廓木僵综合征(WCS);
- [0188] 1.90方法1或者方法1.1-1.88中的任一项,其中患者诊断为或疑似或患有芬太尼诱导的肌肉强直(FIMR)或芬太尼诱导的呼吸肌强直(FIRMR)(其中所述FIMR或FIRMR
- [0189] 由芬太尼或芬太尼类似物引起);
- [0190] 1.91方法1或者方法1.1-1.90中的任一项,其中患者在非医院或非急诊诊所;
- [0191] 1.92方法1或者方法1.1-1.91中的任一项,其中患者疑似患有阿片类药物使用障碍或有阿片类药物使用障碍病史;
- [0192] 1.93方法1或者方法1.1-1.92中的任一项,其中患者疑似为一名未使用过阿片类药物的使用者;
- [0193] 1.94方法1或者方法1.1-1.92中的任一项,其中患者过量服用或疑似过量服用受F/FA污染或与F/FA混合的合法或非法药物/毒品(drug)(例如吗啡、海洛因、可待因、氢可酮、羟考酮、氢吗啡酮、大麻或大麻产品、四氢大麻酚、可卡因、安非他命、脱氧麻黄碱、亚甲二氧基脱氧麻黄碱、阿普唑仑或者其他非法或合法药物/毒品);
- [0194] 1.95方法1或者方法1.1-1.94中的任一项,其中F/FA作为全身麻醉(例如外科麻醉)施用或已经作为全身麻醉施用;
- [0195] 1.96方法1.95,其中所述全身麻醉进一步包含或曾包含一种或多种吸入麻醉剂(例如异氟烷、七氟烷、地氟烷、一氧化二氮、氟烷(halothane)、甲氧基氟烷(methoxyflurane))、另一种阿片类激动剂(例如吗啡、羟考酮)、镇静剂或催眠药(例如丙泊酚、咪达唑仑、氯胺酮、依托咪酯)或肌肉松弛剂(例如阿曲库铵、美维库铵、潘库溴铵、罗库溴铵、维库溴铵、顺阿曲库铵(cistracurium)、琥珀酰胆碱);
- [0196] 1.97方法1.95或1.96,其中所述患者难以从麻醉中苏醒,例如由于持续的呼吸抑制;
- [0197] 1.98方法1或者方法1.1-1.97中的任一项,其中患者对通过任何途径(例如鼻内、静脉内、皮下或肌内)施用的单剂量 μ -阿片类拮抗剂(例如纳洛酮或纳曲酮,例如0.1-4mg)没有反应或没有足够反应(例如关于呼吸抑制的体征或症状);
- [0198] 1.99方法1或者方法1.1-1.97中的任一项,其中患者对通过任何途径(例如鼻内、静脉内、皮下或肌内)施用的多剂量 μ -阿片类拮抗剂(例如纳洛酮或纳曲酮,例如0.4-20mg)没有反应或没有足够反应(例如关于呼吸抑制的体征或症状);
- [0199] 1.100方法1或者方法1.1-1.99中的任一项,其中通过任何途径(例如纳洛酮或纳曲酮,例如鼻内、静脉内、皮下或肌内)施用单一剂量或多剂量 μ -阿片类拮抗剂后,患者经历呼吸抑制复发;
- [0200] 1.101方法1或者方法1.1-1.100中的任一项,其中通过任何途径施用单一剂量或多剂量 μ -阿片类拮抗剂(例如纳洛酮或纳曲酮,例如鼻内、静脉内、皮下或肌内)后,患者经历一种或多种阿片类药物戒断症状或其他不良事件(例如激动、好斗、喉痉挛、肺水肿、血液动力学不稳定或心律失常);

- [0201] 1.102方法1.98-1.101中的任一项,其中所述 μ -阿片类拮抗剂是纳洛酮、纳曲酮或纳美芬;
- [0202] 1.103方法1.98-1.101中的任一项,其中所述 μ -阿片类拮抗剂是纳洛酮;
- [0203] 1.104方法1或者方法1.1-1.103中的任一项,其中患者已施用至少一剂量纳洛酮,并且患者患有的一种或多种阿片类药物戒断症状或不良事件,从而禁止进一步剂量的纳洛酮;
- [0204] 1.105方法1或者方法1.1-1.104中的任一项,其中因任何原因禁止使用纳洛酮;
- [0205] 1.106方法1或者方法1.1-1.105中的任一项,其中所述患者先前遭受阿片类药物过量;
- [0206] 1.107方法1或者方法1.1-1.106中的任一项,其中通过毒理学或法医学方法(例如通过确认患者的血液或患者的药物或药物用具中F/FA的存在)确认所述患者遭受F/FA过量;
- [0207] 1.108方法1或者方法1.1-1.107中的任一项,其中式I化合物的有效量是有效逆转下述一种或多种的量:呼吸停止、呼吸抑制、骨骼肌痉挛、胸壁强直、喉痉挛、瞳孔收缩、心脏骤停、心动过缓或无意识;
- [0208] 1.109方法1或者方法1.1-1.108中的任一项,其中式I化合物的有效量是0.1mg-200mg,例如1-200mg或10-150mg或25-100mg或50-100mg或75-100mg或25-75mg或25-50mg或1-50mg或1-25mg、0.1-50mg、2.5mg-50mg,或者对于长效制剂,25mg-1500mg,例如50mg-500mg或250mg-1000mg或250mg-750mg或75mg-300mg;
- [0209] 1.110方法1.109,其中所述有效量以单剂量施用;
- [0210] 1.111方法1.109,其中所述有效量在小于30分钟(例如小于20分钟或小于15分钟或小于10分钟)的时间内以两个或更多剂量施用;
- [0211] 1.112方法1或者方法1.1-1.111中的任一项,其中有效量的式I化合物通过鼻内施用(例如作为用于吸入的气雾剂、雾剂(mist)或粉末剂)来施用;
- [0212] 1.113方法1或者方法1.1-1.111中的任一项,其中将有效量的式I化合物通过口腔粘膜施用,例如通过速溶口服片剂(例如速溶舌下片剂)施用;
- [0213] 1.114方法1或者1.1-1.111中的任一项,其中有效量的式I化合物通过注射(例如静脉内、肌内、鞘内、腹膜内或皮下注射)施用;
- [0214] 1.115任何前述方法,其中所述方法不包括共同施用任何其他阿片类拮抗剂(例如纳洛酮、纳曲酮、纳美芬、美沙酮、纳洛芬、烯丙左吗喃(levallorphan)、沙米多芬(samidorphane)、纳洛地因(nalodeine)、cyprodime或者norbinaltorphine);
- [0215] 1.116任何前述方法,其中所述方法包括施用含有式I化合物(其中 R^1 是H)和相同式I化合物的前药(即其中 R^1 是 $-C(O)-O-C(R^a)(R^b)(R^c)$ 、 $-C(O)-O-CH_2-O-C(R^a)(R^b)(R^c)$ 或 $-C(R^6)(R^7)-O-C(O)-R^8$,如上所述)的药物组合物;
- [0216] 1.117任何前述方法,其中式I化合物是所述过量的唯一药物治疗(例如除支持性干预措施(诸如吸氧、心肺复苏、胸外按压和补液)外);
- [0217] 1.118任何前述方法,其中所述方法是用于治疗或逆转F/FA过量的方法;
- [0218] 1.119任何前述方法,其中所述方法是用于治疗或逆转F/FA-诱发的呼吸抑制的方法;

- [0219] 1.120任何前述方法,其中所述方法是用于治疗或逆转F/FA-诱发的肌肉强直的方法;
- [0220] 1.121任何前述方法,其中所述方法是用于治疗或逆转F/FA-诱发的喉痉挛的方法;
- [0221] 1.122任何前述方法,其中所述方法是用于逆转或抑制F/FA与中枢神经系统(例如蓝斑)的 μ 阿片受体结合的方法;
- [0222] 1.123任何前述方法,其中所述方法是用于抑制F/FA诱导的中枢神经系统(例如蓝斑)中 β -抑制蛋白信号传导的方法;
- [0223] 1.124任何前述方法,其中所述方法是用于预防F/FA过量引起的死亡的方法;
- [0224] 1.125任何前述方法,其中所述方法是用于麻醉恢复(例如麻醉苏醒,例如手术后)的方法;
- [0225] 1.126任何前述方法,其中F/FA是本文全文公开的任何F/FA;
- [0226] 1.127任何前述方法,其中F/FA选自芬太尼、舒芬太尼、阿芬太尼、瑞芬太尼、卡芬太尼、噻芬太尼、洛芬太尼、奥芬太尼、特拉芳太尼和布芬太尼;
- [0227] 1.128任何前述方法,其中F/FA选自芬太尼、舒芬太尼、阿芬太尼和卡芬太尼;
- [0228] 1.129任何前述方法,其中F/FA是芬太尼;
- [0229] 1.130任何前述方法,其中所述方法不会导致患者催促戒断(precipitated withdrawal),例如选自心动过速、恶心、呕吐、腹泻、极度焦虑、不宁腿、肌肉疼痛和大量出汗的戒断症状;
- [0230] 1.131方法1或1.1-1.130中任一项,其中所述F/FA的来源是掺有F/FA的另一种非法药物,例如可卡因、海洛因、羟考酮、安非他命、脱氧麻黄碱或大麻;
- [0231] 1.132方法1或1.1-1.130中任一项,其中所述方法是下述方法:
- [0232] (a) 治疗或逆转药物(drug)过量;
- [0233] (b) 治疗或逆转药物引起的呼吸抑制;
- [0234] (c) 治疗或逆转药物引起的肌肉强直;
- [0235] (d) 治疗或逆转药物诱导的喉痉挛;或
- [0236] (e) 防止药物过量引起的死亡;
- [0237] 其中所述药物是掺有F/FA的非法药物;
- [0238] 1.133方法1.132,其中所述非法药物是海洛因、可卡因、安非他命、脱氧麻黄碱、羟考酮或大麻;
- [0239] 1.134方法1.132或1.133,其中所述过量、呼吸抑制、肌肉强直、喉痉挛和/或死亡风险主要或完全归因于非法药物中的F/FA掺杂物(例如如果没有F/FA掺混物,所述非法药物将不会引起所述过量、呼吸抑制、肌肉强直、喉痉挛和/或死亡风险)。
- [0240] 在方法1等的任何实施方案中,其中将本公开的化合物与一种或多种第二治疗剂一起施用,所述一种或更多种第二治疗剂可以作为包含本公开的化合物的药物组合物的一部分施用。或者,可以将所述一种或多种第二治疗剂以单独的药物组合物(例如药丸、片剂、胶囊剂和注射剂)施用,与本公开的化合物同时、依次或分开施用。
- [0241] 第二方面,本公开文本提供本公开的化合物例如式I化合物或方法1.1-1.71的任何实施方案中所述的任何化合物在制备用于根据方法1或方法1.1-1.134中任一项应用的

药物中的用途。

[0242] 第三方面,本公开文本提供本公开的化合物例如式I化合物或方法1.1-1.71的任何实施方案中所述的任何化合物,其用于根据方法1或方法1.1-1.134中的任一项。

[0243] 在不受理论约束的情况下,认为本公开的化合物例如式A化合物,由于其有效的5-HT_{2A}、D₁和 μ -阿片类调节活性,并尤其是由于其偏向 μ -阿片类受体活性,在逆转F/FA过量症状,尤其是呼吸抑制、胸壁强直和喉痉挛方面出乎意料地有效。特别认为所述是由于通过 β -抑制蛋白信号传导,这些化合物作为 μ -受体拮抗剂的活性。还认为,这些化合物作为 $\alpha 1$ -肾上腺素能拮抗剂、间接NMDA和AMPA拮抗剂的活性,并且可能是由于对GABA表达神经元的间接作用。这些特性是高度独特的,且传统的 μ -阿片受体拮抗剂不具有这些特性,所述传统拮抗剂用于阿片类药物过量治疗和阿片类激动剂的手术逆转,例如纳洛酮。

[0244] 本文公开的化合物在治疗急性过量和慢性阿片类药物成瘾方面也非常有益,因为它们不会像阿片类药物停止或阿片类拮抗剂治疗那样引发阿片类戒断症状。阿片类戒断综合征对成瘾患者来说可能非常严重,并可包括心动过速、恶心、呕吐、腹泻、极度焦虑、不宁腿、肌肉疼痛和大量出汗等症状。这些戒断症状是身体对阿片类药物存在的适应导致耐受和身体依赖的结果。在严重情况下,突然停止阿片类药物滥用或用阿片类拮抗剂治疗可能导致持续数周或数月的戒断症状。阿片类拮抗剂例如纳洛酮或纳曲酮施用,尤其是高剂量施用,会引发急性戒断反应,尤其是在F/FA急性过量的患者中。对于海洛因等弱阿片类激动剂过量的患者,可以使用小剂量重复施用拮抗剂治疗,以避免或尽量减少所述戒断综合征。然而,在急性F/FA过量情况下,所述小剂量的拮抗剂是无效的,因此,为了有机会逆转过量,传统的拮抗剂治疗通常无法避免严重戒断。

[0245] 在本公开文本的一些实施方案中,式I化合物具有位于化合物内的一个或多个生物学不稳定官能团,使得天然代谢活性将去除所述不稳定官能团,从而产生另一种式I组合物。例如,当基团R¹为C(O)-O-C(R^a)(R^b)(R^c)-C(O)-O-CH₂-O-C(R^a)(R^b)(R^c)或-C(R⁶)(R⁷)-O-C(O)-R⁸时,在生物学条件下,该取代基将发生水解,产生其中R¹为H的相同化合物,从而使该原始化合物成为其中R¹为H的化合物的前药。一些所述前药化合物可能几乎没有或仅具有中等的生物活性,但是在水解成其中R¹为H的化合物时,该化合物可能具有强的生物活性。因此,根据所选择的化合物,将本公开的化合物施用至需要其的患者可产生即时的生物和治疗效果,或即时的和延迟的生物学和治疗效果,或仅延迟的生物学和治疗效果。因此,所述前药化合物将充当药理学活性的其中R¹为H的式I化合物的贮存器。在特定实施方案中,基团R¹的性质可以使得所得到的式I化合物比其中R¹为H的相应式I化合物实质上更亲脂性,并且因此,该前药化合物可以更快地跨越血脑屏障并积聚在中枢神经系统(CNS)组织中,随后在CNS中不稳定基团快速水解。总的来说,这可能导致化合物更快地逆转 μ -受体激活的作用。

[0246] 在另一实施方案中,本公开文本的方法提供药物组合物的施用,所述药物组合物包含式I化合物和相同化合物的前药。因此,所述组合物可包含其中R¹为H的特定式I化合物,以及第二种式I化合物(其中R¹是-C(O)-O-C(R^a)(R^b)(R^c)-C(O)-O-CH₂-O-C(R^a)(R^b)(R^c)或-C(R⁶)(R⁷)-O-C(O)-R⁸),但其中所述化合物在其它方面是相同的。在所述实施方案中,取决于前药基团R¹的性质,所述组合物可提供由于其中R¹为H的式I化合物的快速吸收和作用的速释效果,以及所述化合物前药的较慢水解而产生的持续或延迟释放效果,所述前药的

水解历经一段时间(例如1-3小时、6-12小时、12-48小时、2-3天)产生另外的其中R¹为H的式I化合物。因此,在特定方面,本公开文本还提供药物组合物,其包含第一种式I化合物(其中R¹为H)和第二种式I化合物(其中R¹为-C(O)-O-C(R^a)(R^b)(R^c)-C(O)-O-CH₂-O-C(R^a)(R^b)(R^c)或-C(R⁶)(R⁷)-O-C(O)-R⁸)。在本方面的进一步实施方案中,可将其中R¹为H的式I化合物和所述式I前药化合物以实施方案1.1-1.70中的任一项描述,并且可将包含其的药物组合物以本文所述的任何其它药物组合物实施方案描述。

[0247] 本文所用的“烷基”是饱和或不饱和的烃基团,例如长度为1-21个碳原子,除非另外说明;任何所述烷基可以是直链或支链的(例如正丁基或叔丁基),优选是直链的,除非另外说明。例如,“C₁₋₂₁烷基”表示含有1-21个碳原子的烷基。在一实施方案中,烷基任选被一个或多个羟基或C₁₋₂₂烷氧基(例如乙氧基)基团取代。在另一个实施方案中,烷基包含1-21个碳原子,优选直链且任选饱和或不饱和的,例如在一些实施方案中,其中R₁是含有1-21个碳原子,优选6-15个碳原子、16-21个碳原子的烷基链,例如使得其与所连接的-C(O)-一起(例如当从式I化合物上裂解时)形成天然或非天然、饱和或不饱和脂肪酸残基。

[0248] 术语“药学上可接受的稀释剂或载体”是指稀释剂和载体,其可用于药物制剂,并且其不含已知可能导致或促进疾病的致敏、致热原或致病物质。因此,药学上可接受的稀释剂或载体排除体液,例如血液、尿液、脊髓液、唾液等,以及它们的组成成分例如血细胞和循环蛋白。适当的药学上可接受的稀释剂和载体可见于几本众所周知的药物制剂专著中的任何一本,例如Goodman和Gilman编,The Pharmacological Basis of Therapeutics,第十版,McGraw Hill,2001;Remington's Pharmaceutical Sciences,第20版,Lippincott Williams&Wilkins,2000;和Martindale,The Extra Pharmacopoeia,第32版(药典出版社,伦敦,1999);将其以其全部引入文中作为参考。

[0249] 对于化合物,术语“纯化的”、“纯化形式的”或“分离和纯化形式的”是指从合成过程(例如从反应混合物)或天然来源或其组合中分离出来的所述化合物的物理状态。因此,对于化合物,术语“纯化的”、“纯化形式的”或“分离和纯化形式的”是指从本文所述或本领域技术人员熟知的一种或多种纯化方法(例如色谱法、重结晶、LC-MS和LC-MS/MS技术等)获得后,所述化合物的物理状态,其纯度足以通过本文所述的或本领域人员熟知的标准分析技术表征。

[0250] 除非另外说明,本公开的化合物可以以游离碱形式或盐形式存在,例如以药学上可接受的盐形式例如作为酸加成盐存在。足够碱性的本公开文本的化合物的酸加成盐,例如与例如无机或有机酸(例如盐酸或甲苯磺酸)的酸加成盐。此外,足够酸性的本公开的化合物的盐是碱金属盐例如钠盐或钾盐,或与提供生理上可接受阳离子的有机碱的盐。在一特定实施方案中,本公开的化合物的盐是甲苯磺酸加成盐。

[0251] 本公开文本的化合物预期用作药物,因此优选药学上可接受的盐。不适合药用的盐可用于例如本公开文本游离化合物的分离或纯化,并因此也包括在本公开的化合物的范围内。

[0252] 本公开的化合物可以包括一个或多个手性碳原子。因此,化合物以单独异构体例如对映体或非对映体形式存在,或以单独形式的混合物例如外消旋体/非对映体混合物存在。可以存在任何异构体,其中不对称中心处于(R)-、(S)-或(R,S)-构型。本发明应理解为包含单独的光学活性异构体及其混合物(例如外消旋体/非对映体混合物)。因此,本公开文

本的化合物可以是外消旋混合物,或者其可以主要是例如纯的或基本纯的异构体形式,例如大于70%的对映体/非对映体过量(“ee”),优选大于80% ee,更优选大于90% ee,最优选大于95% ee。所述异构体的纯化和所述异构混合物的分离可以通过本领域已知的标准技术(例如柱色谱法、制备性TLC、制备型HPLC、模拟移动床等)来完成。

[0253] 基于双键或环的取代基性质,几何异构体可以以顺式(Z)或反式(E)形式存在,并且这两种异构形式都包含在本发明的范围内。

[0254] 还预期的是本公开的化合物还包括它们的稳定和不稳定同位素。稳定同位素是非放射性同位素,其与同一种类(即元素)的丰富核素相比,它含有一个额外的中子。预期包括所述同位素的化合物的活性将保留,并且所述化合物也将具有用于测量非同位素类似物的药代动力学的用途。例如,本公开文本的化合物上某个位置的氢原子可以被氘(一种非放射性的稳定同位素)取代。已知的稳定同位素的实例包括但不限于氘(^2H 或D)、 ^{13}C 、 ^{15}N 、 ^{18}O 。或者,不稳定同位素,其是与相同种类(即元素)的丰富核素相比含有额外中子的放射性同位素(例如 ^{123}I 、 ^{131}I 、 ^{125}I 、 ^{11}C 、 ^{18}F),可以取代相应的丰富种类I、C和F。本公开文本的化合物的有用同位素的另一个示例是 ^{11}C 同位素。这些放射性同位素可用于本公开的化合物的放射性成像和/或药代动力学研究。此外,当在代谢易受影响的位点进行所述取代时,用较重的同位素取代具有天然同位素分布的原子可以导致药代动力学速率的希望的变化。例如,当氢的位置是酶活性或代谢活性的位点时,掺入氘(^2H)代替氢可以减缓代谢降解。

[0255] “有效量”是指“治疗有效量”,即任何量的本公开的化合物(例如包含在药物组合物或剂型中),当施用至患有疾病或病患的受试者时,其在预期用于治疗的时间段内有效地导致疾病或病患减少、缓解或消退。

[0256] 实施本发明所用的剂量当然会根据例如要治疗的特定疾病或病症、所使用的本公开文本的特定化合物、施用方式和所需的治疗而变化。除非另外说明,用于施用的本公开的化合物的量(无论是以游离碱形式还是以盐形式施用)是指或基于游离碱形式的本公开化合物的量(即量的计算是基于游离碱的量)。

[0257] 可以将本公开的化合物通过任何令人满意的途径施用,包括口服、胃肠外(静脉内、肌内或皮下)或经皮施用。在某些实施方案中,本公开的化合物,例如在贮库制剂(depot formulation)中,优选胃肠外施用,例如通过注射,诸如肌内或皮下注射。

[0258] 本公开的化合物的药学上可接受的盐可以由含有碱性或酸性基团的母体化合物通过常规化学方法合成。通常,所述盐可以通过使所述化合物的游离碱形式与化学计量的适当酸在水中或有机溶剂中或在两者混合物中反应来制备;通常,非水介质例如醚、乙酸乙酯、乙醇、异丙醇或乙腈是优选的。

[0259] 包含本公开的化合物的药物组合物可用常规稀释剂或赋形剂(实例包括但不限于芝麻油)和医药(galenic)领域已知的技术制备。因此,口服剂型可包括片剂、胶囊剂、溶液剂、混悬剂等。

[0260] 当提及治疗用途时,术语“共同(concurrently)”是指将两种或多种活性成分作为治疗疾病或病患的方案的一部分施用至患者,无论这两种或更多种活性物质是在相同或不同的时间施用,还是通过相同或不同施用途径施用。两种或更多种活性成分的共同施用可以在同一天的不同时间、在不同日期或以不同频率进行。

[0261] 当提及治疗用途时,术语“同时”是指通过相同的施用途径同时或大约同时施用两

种或更多种活性成分。

[0262] 当提及治疗用途时,术语“单独地”是指通过不同的施用途径同时或大约同时施用两种或更多种活性成分。

[0263] 制备本公开的化合物的方法:

[0264] 式A化合物及其合成方法,包括下述合成流程中使用的中间体的合成,已在例如美国专利8,309,722和美国专利10,245,260、US2021/00009592和W02020/131895中公开。类似的稠合 γ -吡啶类的合成已在例如U.S.8,309,722、U.S.8,993,572、U.S.10,077,267、U.S.10,961,245、U.S.10,906,906、US2021/0163481和W0 2020/132605 (US2022/0048910)中公开,将其各自内容以其全部引入文中作为参考。可以利用类似方法制备本公开的化合物。

[0265] 本公开的化合物的非对映异构体的分离或纯化可以通过本领域已知的常规方法实现,例如柱纯化、制备薄层色谱、制备HPLC、结晶、研磨、手性盐拆分、模拟移动床等。

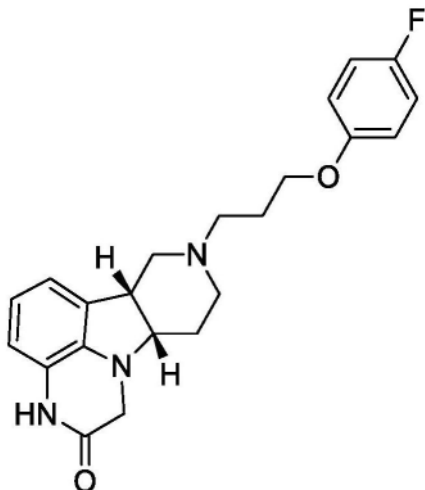
[0266] 本公开的化合物的盐可根据美国专利号6,552,017;7,183,282;8,648,077;10,654,854和11,014,925中类似地描述制备,将其各自内容以其全部引入文中作为参考。

[0267] 制备的化合物的非对映异构体可以通过例如HPLC进行分离。例如,可以使用在室温下操作并用乙醇/己烷/二甲基乙胺溶剂系统洗脱的CHIRALPAK®AY-H, 5 μ , 30x250mm柱。

实施例

[0268] 实施例1: (6bR, 10aS) -8- (3- (4-氟苯氧基) 丙基) -6b, 7, 8, 9, 10, 10a-六氢-1H-吡啶并[3', 4': 4, 5]吡咯并[1, 2, 3-de]喹啉-2(3H)-酮的合成

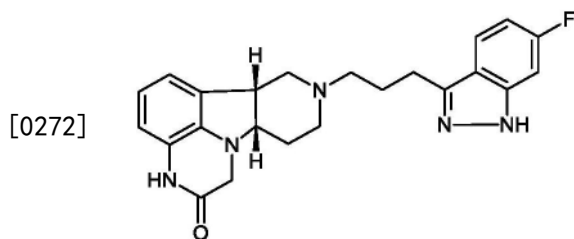
[0269]



[0270] 将(6bR, 10aS) -6b, 7, 8, 9, 10, 10a-六氢-1H-吡啶并[3', 4': 4, 5]吡咯并[1, 2, 3-de]喹啉-2(3H)-酮(100mg, 0.436mmol)、1- (3-氯丙氧基) -4-氟苯(100 μ L, 0.65mmol)和碘化钾(KI) (144mg, 0.87mmol)混合物的二甲基甲酰胺(DMF) (2mL)溶液用氩气脱气3分钟,并加入N,N-二异丙基乙胺(DIPEA) (150 μ L, 0.87mmol)。将得到的混合物加热至78 $^{\circ}$ C,并在所述温度下搅拌2h。将混合物冷却至室温,然后过滤。滤饼通过硅胶柱色谱纯化,用梯度的在甲醇/7N NH₃甲醇溶液的混合物(1:0.1 v/v)中的0-100%乙酸乙酯作为洗脱剂洗脱,以产生部分纯化的产物,将其用半制备型HPLC系统进一步纯化,用梯度的0-60%乙腈的水(含

0.1%甲酸)溶液,历经16分钟,得到固体的标题产物(50mg,产率30%)。MS (ESI) m/z 406.2 $[M+1]^+$ 。 1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ 10.3 (s, 1H), 7.2-7.1 (m, 2H), 7.0-6.9 (m, 2H), 6.8 (dd, $J=1.03, 7.25$ Hz, 1H), 6.6 (t, $J=7.55$ Hz, 1H), 6.6 (dd, $J=1.07, 7.79$ Hz, 1H), 4.0 (t, $J=6.35$ Hz, 2H), 3.8 (d, $J=14.74$ Hz, 1H), 3.3-3.2 (m, 3H), 2.9 (dd, $J=6.35, 11.13$ Hz, 1H), 2.7-2.6 (m, 1H), 2.5-2.3 (m, 2H), 2.1 (t, $J=11.66$ Hz, 1H), 2.0 (d, $J=14.50$ Hz, 1H), 1.9-1.8 (m, 3H), 1.7 (t, $J=11.04$ Hz, 1H)。

[0271] 实施例2: (6bR, 10aS) -8-(3-(6-氟-1H-吡唑-3-基)丙基)-6b,7,8,9,10,10a-六氢-1H-吡啶并[3',4':4,5]吡咯并[1,2,3-de]喹啉-2(3H)-酮的合成

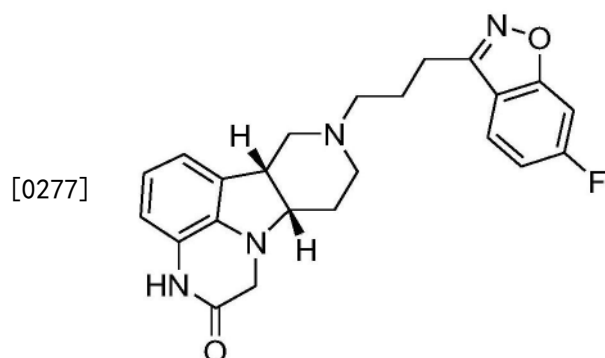


[0273] 步骤1:在0-5℃下,向搅拌的 $BCl_3 \cdot MeS$ (10.8g, 60mmol)的甲苯溶液中,加入3-氟苯胺(5.6mL, 58mmol),随后加入4-氯丁腈(7.12g, 68.73mmol)和氯化铝($AlCl_3$) (8.0g, 60.01mmol)。将混合物在130℃下搅拌过夜,并冷却至50℃。小心加入盐酸(3N, 30mL),并将所得溶液在90℃下搅拌过夜。将得到的棕色溶液冷却至室温并蒸发至干。将残余物溶于二氯甲烷(DCM) (20mL)中,并用饱和 Na_2CO_3 碱化至pH=7-8。分离有机相,用 Na_2CO_3 干燥,然后浓缩。将残留物经硅胶柱色谱纯化,用0-20%乙酸乙酯的己烷溶液作为洗脱剂梯度洗脱,得到为黄色固体的2'-氨基-4-氯-4'-氟苯丁酮(3.5g, 产率28%)。MS (ESI) m/z 216.1 $[M+1]^+$ 。

[0274] 步骤2:在0-5℃下,向2'-氨基-4-氯-4'-氟苯丁酮(680mg, 3.2mmol)的浓HCl (14mL)混悬液中,加入 $NaNO_2$ (248mg, 3.5mmol)的水溶液(3mL)。将形成的棕色溶液在0-5℃下搅拌1h,然后加入 $SnCl_2 \cdot 2H_2O$ (1.74g, 7.7mmol)的浓HCl (3mL)溶液。将混合物在0-5℃下再搅拌1小时,然后加入二氯甲烷(30mL)。将反应混合物过滤,并将滤液用 K_2CO_3 干燥,并蒸发至干。将残留物经硅胶柱色谱纯化,用0-35%乙酸乙酯的己烷溶液作为洗脱剂梯度洗脱,得到为白色固体的3-(3-氯丙基)-6-氟-1H-吡唑(400mg, 产率60%)。MS (ESI) m/z 213.1 $[M+1]^+$ 。

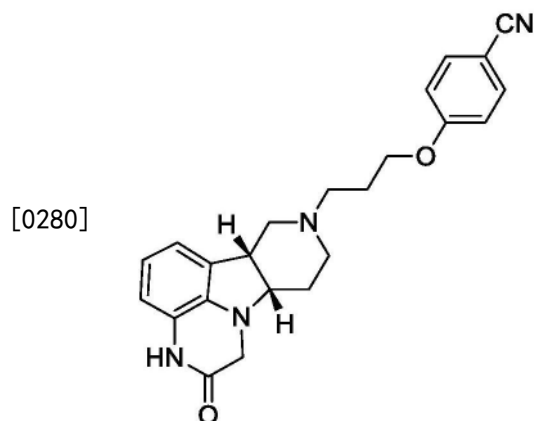
[0275] 步骤3:将(6bR, 10aS) -6b,7,8,9,10,10a-六氢-1H-吡啶并[3',4':4,5]吡咯并[1,2,3-de]喹啉-2(3H)-酮(100mg, 0.436mmol)、3-(3-氯丙基)-6-氟-1H-吡唑(124mg, 0.65mmol)和KI (144mg, 0.87mmol)混合物用氩气脱气3分钟,并加入DIPEA (150 μ L, 0.87mmol)。将得到的混合物在78℃下搅拌2h,然后冷却至室温。过滤产生的沉淀。将滤饼用半制备型HPLC系统纯化,用梯度的0-60%乙腈的水(含0.1%甲酸)溶液,历经16分钟,得到为灰白色固体的(6bR, 10aS) -8-(3-(6-氟-1H-吡唑-3-基)丙基)-6b,7,8,9,10,10a-六氢-1H-吡啶并[3',4':4,5]吡咯并[1,2,3-de]喹啉-2(3H)-酮(50mg, 产率28%)。MS (ESI) m/z 406.2 $[M+1]^+$ 。 1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ 12.7 (s, 1H), 10.3 (s, 1H), 7.8 (dd, $J=5.24, 8.76$ Hz, 1H), 7.2 (dd, $J=2.19, 9.75$ Hz, 1H), 6.9 (ddd, $J=2.22, 8.69, 9.41$ Hz, 1H), 6.8-6.7 (m, 1H), 6.6 (t, $J=7.53$ Hz, 1H), 6.6 (dd, $J=1.07, 7.83$ Hz, 1H), 3.8 (d, $J=14.51$ Hz, 1H), 3.3-3.2 (m, 1H), 3.2 (s, 2H), 2.9 (dt, $J=6.35, 14.79$ Hz, 3H), 2.7-2.6 (m, 1H), 2.4-2.2 (m, 2H), 2.1 (t, $J=11.42$ Hz, 1H), 2.0-1.8 (m, 3H), 1.8-1.7 (m, 1H), 1.7 (t, $J=10.89$ Hz, 1H)。

[0276] 实施例3: (6bR, 10aS) -8-(3-(6-氟苯并[d]异噁唑-3-基)丙基)-6b,7,8,9,10,10a-六氢-1H-吡啶并[3',4':4,5]吡咯并[1,2,3-de]喹啉-2(3H)-酮的合成



[0278] 将(6bR, 10aS) -6b,7,8,9,10,10a-六氢-1H-吡啶并[3',4':4,5]吡咯并[1,2,3-de]喹啉-2(3H)-酮(148mg, 0.65mmol)、3-(3-氯丙基)-6-氟苯并[d]异噁唑(276mg, 1.3mmol)和KI(210mg, 1.3mmol)混合物用氩气脱气,并加入DIPEA(220 μ L, 1.3mmol)。将得到的混合物在78 $^{\circ}$ C下搅拌2h,然后冷却至室温。将混合物真空浓缩。将残留物悬浮在二氯甲烷(50mL)中,然后用水(20mL)洗涤。有机相用 K_2CO_3 干燥、过滤,然后真空浓缩。将粗产物经硅胶柱色谱纯化,采用梯度的0-10%甲醇的乙酸乙酯(含1%7N NH_3)溶液,得到为固体的标题产物(80mg, 产率30%)。MS (ESI) m/z 407.2[M+1]⁺. ¹H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ 10.3(s, 1H), 8.0-7.9(m, 1H), 7.7(dd, J=2.15, 9.19Hz, 1H), 7.3(td, J=2.20, 9.09Hz, 1H), 6.8(d, J=7.22Hz, 1H), 6.6(t, J=7.54Hz, 1H), 6.6(d, J=7.75Hz, 1H), 3.8(d, J=14.53Hz, 1H), 3.3(s, 1H), 3.2(s, 1H), 3.2-3.1(m, 1H), 3.0(t, J=7.45Hz, 2H), 2.9-2.8(m, 1H), 2.7-2.5(m, 1H), 2.4-2.2(m, 2H), 2.2-2.0(m, 1H), 2.0-1.8(m, 3H), 1.8-1.6(m, 2H)。

[0279] 实施例4: 4-(3-((6bR, 10aS) -2-氧代-2,3,6b,7,10,10a-六氢-1H-吡啶并[3',4':4,5]吡咯并[1,2,3-de]喹啉-8(9H)-基)丙氧基)苄腈的合成



[0281] 步骤1: 将(4aS, 9bR) -6-溴-3,4,4a,5-四氢-1H-吡啶并[4,3-b]吡啶-2(9bH)-甲酸乙酯(21.5g, 66.2mmol)、氯乙酰胺(9.3g, 100mmol)和KI(17.7g, 107mmol)的二氧六环脱气混悬液在104 $^{\circ}$ C下搅拌48h。除去溶剂,并将残留物悬浮于二氯甲烷(200mL)中,并用水(100mL)萃取。将分离的二氯甲烷相用碳酸钾(K_2CO_3)干燥1h,然后过滤。蒸发滤液,以得到为棕色油状物的粗产物。向棕色油状物中,加入乙酸乙酯(100mL),并将混合物超声处理2min。黄色固体从混合物中逐渐沉淀,在室温下再静置2h后变成凝胶。再加入乙酸乙酯(10mL),并过滤所得固体。滤饼用乙酸乙酯(2mL)淋洗,并在高真空下进一步干燥,产生为灰白色固体

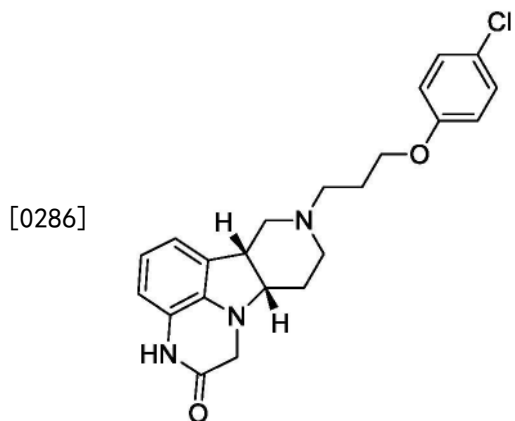
的(4aS,9bR)-5-(2-氨基-2-氧代乙基)-6-溴-3,4,4a,5-四氢-1H-吡啶并[4,3-b]吡啶-2(9bH)-甲酸乙酯(19g,产率75%)。不需进一步纯化,将所述产品直接用于下一步。MS(ESI) m/z 382.0[M+H]⁺。

[0282] 步骤2:将(4aS,9bR)-5-(2-氨基-2-氧代乙基)-6-溴-3,4,4a,5-四氢-1H-吡啶并[4,3-b]吡啶-2(9bH)-甲酸乙酯(12.9g,33.7mmol)、KI(10.6g,63.8mmol)、CuI(1.34g,6.74mmol)的二氧六环(50mL)混合物用氩气鼓泡5min。向所述混合物中,加入N,N,N,N'-四甲基乙二胺(3mL),并将产生的混悬液在100℃下搅拌48h。将反应混合物冷却至室温,并倒至硅胶垫上进行过滤。滤饼用乙酸乙酯(1Lx2)冲洗。将合并的滤液浓缩至干,到为白色固体的产物(6bR,10aS)-2-氧代-2,3,6b,9,10,10a-六氢-1H,7H-吡啶并[3',4':4,5]吡咯并[1,2,3-de]喹啉-8-甲酸乙酯(8g,产率79%)。MS(ESI) m/z 302.1[M+H]⁺。

[0283] 步骤3:在室温下,将(6bR,10aS)-2-氧代-2,3,6b,9,10,10a-六氢-1H,7H-吡啶并[3',4':4,5]吡咯并[1,2,3-de]喹啉-8-甲酸乙酯(6.4g,21.2mmol)悬浮于HBr/乙酸溶液(64mL,33%w/w)中。混合物在50℃下加热16h。冷却并用乙酸乙酯(300mL)处理后,过滤混合物。滤饼用乙酸乙酯(300mL)洗涤,然后真空干燥。然后,将得到的HBr盐悬浮在甲醇(200mL)中,并用异丙醇中的干冰冷却。在剧烈搅拌下,将氨溶液(10mL,7N的甲醇溶液)缓慢加入混悬液中,以将混合物的pH调至10。将得到的混合物真空干燥,没有进一步纯化,得到粗品(6bR,10aS)-2-氧代-2,3,6b,9,10,10a-六氢-1H,7H-吡啶并[3',4':4,5]吡咯并[1,2,3-de]喹啉(8.0g),将其直接用于下一步。MS(ESI) m/z 230.2[M+H]⁺。

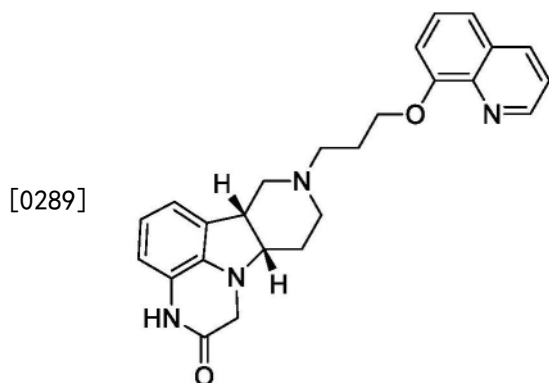
[0284] 步骤4:将(6bR,10aS)-6b,7,8,9,10,10a-六氢-1H-吡啶并[3',4':4,5]吡咯并[1,2,3-de]喹啉-2(3H)-酮(100mg,0.436mmol)、4-(3-溴丙氧基)苄腈(99mg,0.40mmol)和KI(97mg,0.44mmol)的DMF(2mL)混合物用氩气鼓泡3分钟,并加入二异丙基乙胺(DIPEA)(80μL,0.44mmol)。将得到的混合物加热至76℃,并在该温度下搅拌2h。除去溶剂,并将残留物通过硅胶柱色谱纯化,采用梯度的0-100%混合溶剂[乙酸乙酯/甲醇/7N NH₃(10:1:0.1 v/v)]的乙酸乙酯溶液,获得为白色泡沫状物的标题产物(35mg,产率45%)。MS(ESI) m/z 389.1[M+1]⁺。¹H NMR(500MHz,DMSO-d₆) δ10.3(s,1H),7.8(d,J=8.80Hz,2H),7.1(d,J=8.79Hz,2H),6.8(d,J=7.39Hz,1H),6.6(t,J=7.55Hz,1H),6.6(d,J=6.78Hz,1H),4.1(t,J=6.36Hz,2H),3.8(d,J=14.53Hz,1H),3.3-3.2(m,3H),3.0-2.8(m,1H),2.7-2.6(m,1H),2.5-2.3(m,2H),2.2-2.0(m,1H),2.0-1.8(m,3H),1.8-1.7(m,1H),1.7(t,J=11.00Hz,1H)。

[0285] 实施例5:(6bR,10aS)-8-(3-(4-氯苯氧基)丙基)-6b,7,8,9,10,10a-六氢-1H-吡啶并[3',4':4,5]吡咯并[1,2,3-de]喹啉-2(3H)-酮的合成



[0287] 向(6bR,10aS)-6b,7,8,9,10,10a-六氢-1H-吡啶并[3',4':4,5]吡咯并[1,2,3-de]喹啉-2(3H)-酮(110mg,0.48mmol)、1-(3-溴丙氧基)-4-氯苯(122mg,0.49mmol)和KI(120mg,0.72mmol)的DMF(2.5mL)脱气混合物中,加入DIPEA(100 μ L,0.57mmol)。将得到的混合物加热至76 $^{\circ}$ C,并在该温度下搅拌2h。除去溶剂,并将残留物通过硅胶柱色谱纯化,采用梯度的0-100%混合溶剂[乙酸乙酯/甲醇/7N NH₃(10:1:0.1 v/v)]的乙酸乙酯溶液。得到为白色固体的标题产物(41mg,产率43%)。(ESI)m/z 398.1[M+1]⁺。¹H NMR(500MHz,DMSO-d₆) δ 10.3(s,1H),7.4-7.2(m,2H),6.9(d,J=8.90Hz,2H),6.8-6.7(m,1H),6.6(t,J=7.53Hz,1H),6.6(dd,J=1.04,7.80Hz,1H),4.0(t,J=6.37Hz,2H),3.8(d,J=14.53Hz,1H),3.3-3.2(m,3H),2.9-2.8(m,1H),2.7-2.6(m,1H),2.4(ddt,J=6.30,12.61,19.24Hz,2H),2.1-2.0(m,1H),2.0-1.9(m,1H),1.9-1.7(m,3H),1.7(t,J=10.98Hz,1H)。

[0288] 实施例6:(6bR,10aS)-8-(3-(喹啉-8-基氧基)丙基)-6b,7,8,9,10,10a-六氢-1H-吡啶并[3',4':4,5]吡咯并[1,2,3-de]喹啉-2(3H)-酮的合成



[0290] 将(6bR,10aS)-6b,7,8,9,10,10a-六氢-1H-吡啶并[3',4':4,5]吡咯并[1,2,3-de]喹啉-2(3H)-酮(120mg,0.52mmol)、8-(3-氯丙氧基)喹啉(110mg,0.50mmol)和KI(120mg,0.72mmol)的DMF(2.5mL)混合物用氩气鼓泡3分钟,并加入DIPEA(100 μ L,0.57mmol)。将得到的混合物加热至76 $^{\circ}$ C,并在该温度下搅拌2h。除去溶剂,并将残留物悬浮于二氯甲烷(30mL)中,并用水洗涤(10mL)。二氯甲烷相用K₂CO₃干燥。分离的有机相蒸发至干。残留物经硅胶柱色谱纯化,采用梯度的0-100%混合溶剂[乙酸乙酯/甲醇/7N NH₃(10:1:0.1 v/v)]的乙酸乙酯溶液,得到为浅棕色固体的标题产物(56mg,产率55%)。(ESI)m/z 415.2[M+1]⁺。¹H NMR(500MHz,DMSO-d₆) δ 10.1(s,1H),8.9(dd,J=1.68,4.25Hz,1H),8.3(dd,J=1.71,8.33Hz,1H),7.7-7.5(m,3H),7.3(dd,J=1.50,7.44Hz,1H),7.0-6.8(m,1H),6.8-6.5(m,2H),4.4(t,J=5.85Hz,2H),3.9(d,J=14.55Hz,1H),3.8-3.6(m,2H),3.5(s,1H),3.4(d,J=14.47Hz,1H),2.9(b,1H),2.3(d,J=23.61Hz,5H),1.3(d,J=7.00Hz,3H)。

[0291] 实施例7:受体结合概况

[0292] 测定实施例1化合物(式A的化合物)和实施例2-6化合物的受体结合。使用下述文献方法,将每篇文献的内容以其全部引入文中作为参考:5-HT_{2A}:Bryant,H.U.等人(1996),Life Sci.,15:1259-1268;D2:Hall,D.A.和Strange,P.G.(1997),Brit.J.Pharmacol.,121:731-736;D1:Zhou,Q.Y.等人(1990),Nature,347:76-80;SERT:Park,Y.M.等人(1999),Anal.Biochem.,269:94-104; μ -阿片受体:Wang,J.B.等人(1994),FEBS Lett.,338:217-222。

[0293] 通常,结果以对照特异性结合的百分比表示:

$$[0294] \quad \frac{\text{测定的特异性结合}}{\text{对照特异性结合}} \times 100$$

[0295] 和对照特异性结合的抑制百分比：

$$[0296] \quad 100 - \left(\frac{\text{测定的特异性结合}}{\text{对照特异性结合}} \times 100 \right)$$

[0297] ,其在测试化合物存在下获得。

[0298] 通过利用Hill方程曲线拟合,对用平均重复值生成的竞争曲线进行非线性回归分析来确定 IC_{50} 值(引起对照特异性结合半数最大抑制的浓度)和Hill系数(nH)：

$$[0299] \quad Y = D + \left[\frac{A-D}{1 + (C/C_{50})^{nH}} \right]$$

[0300] 其中Y=特异性结合,A=曲线的左渐近线,D=曲线的右渐近线,C=化合物浓度, $C_{50} = IC_{50}$,而nH=斜率因子。该分析使用内部软件进行,并通过与商业软件SigmaPlot® 4.0 for Windows®

[0301] (©1997, SPSS Inc.)生成的数据比较而验证。使用Cheng Prusoff方程计算抑制常数(Ki)：

$$[0302] \quad Ki = \frac{IC_{50}}{(1 + L/K_D)}$$

[0303] 其中L=测试中放射性配体的浓度,且 K_D =放射性配体对受体的亲和力。Scatchard图用于测定 K_D 。

[0304] 获得下述受体亲和力结果：

	Ki (nM)或最大抑制					
受体	Ex. 1	Ex. 2	Ex. 3	Ex. 4	Ex. 5	Ex. 6
5-HT _{2A}	8.3	2.6	3.1	0% @ 10 nM	15% @ 10 nM	0% @ 10 nM
[0305] D2	160	15	84			
D1	50	5.2	13	0% @ 50 nM	0% @ 50 nM	0% @ 50 nM
SERT	590	540				
μ-阿片受体	11	39	30	15	7.3	11

[0306] 通过类似于实施例1-6中所述的方法制备另外的式I化合物。这些化合物的受体亲和力结果如下表所示：

		化合物结构								
L	-(CH ₂) _n X-									
n	4	2	3	3	3	3	3	3	3	
X	O	O	O	O	O	CH ₂	NH	N(CH ₃)	S	
Z	4-F-苯基	4-F-苯基	4-MeO-苯基	4-F-3-OH-苯基	4-F-2-OH-苯基	4-F-苯基	4-F-苯基	4-F-苯基	4-F-苯基	
R ¹	H	H	H	H	H	H	H	H	H	
R ² , R ³	H, H	H, H	H, H	H, H	H, H	H, H	H, H	H, H	H, H	
受体	Ki (nM)或最大抑制									
5-HT _{2A}	37% @ 100 nM	48% @ 100 nM	0% @ 100 nM	110	19	85% @ 100 nM	32% @ 100 nM	76% @ 100 nM	93% @ 100 nM	
D2	27% @ 100 nM	24% @ 100 nM		0% @ 100 nM	67	24% @ 100 nM	25% @ 100 nM	14% @ 100 nM	49% @ 100 nM	
D1	5.4% @ 100 nM	10% @ 100 nM	0% @ 50 nM	25% @ 100 nM	22% @ 100 nM	32% @ 100 nM	11% @ 100 nM	21% @ 100 nM	54% @ 100 nM	
SERT	3.3% @ 100 nM	0% @ 100 nM	10% @ 100 nM	13% @ 100 nM	5% @ 100 nM	16% @ 200 nM	0% @ 200 nM	53% @ 200 nM	0% @ 200 nM	
Mu	39% @ 100 nM	30% @ 100 nM	0% @ 30 nM	23% @ 100 nM	22% @ 100 nM	89% @ 100 nM	60% @ 100 nM	22% @ 100 nM	60% @ 100 nM	

[0308] 实施例8:μ-阿片受体活性测定

[0309] 利用基于HTRF的cAMP测定试剂盒(cAMP Dynamic2测定试剂盒,购自Cisbio,

[0310] #62AM4PEB),在表达hOP3(人μ-阿片受体μ1亚型)的CHO-K1细胞中,测试实施例1的化合物。将冷冻细胞在37℃水浴中解冻,并重悬于含有10% FBS的10mL Ham's F-12培养基中。通过离心回收细胞并重悬在测试缓冲液(5mM KCl、1.25mM MgSO₄、124mM NaCl、25mM HEPES、13.3mM葡萄糖、1.25mM KH₂PO₄、1.45mM CaCl₂、0.5g/L无蛋白酶BSA,补充有1mM IBMX)中。丁丙诺啡(一种μ阿片受体部分激动剂),以及纳洛酮(μ-阿片受体拮抗剂)和DAMGO(合成阿片肽全激动剂)作为对照。

[0311] 对于激动剂测试,将12μL细胞混悬液(2500个细胞/孔)与6μL毛喉素(10μM最终测试浓度)混合,再与6μL浓度增加的测试化合物在384-孔白板的孔中合并,并在室温下孵育该板30分钟。加入裂解缓冲液并进一步孵育1小时后,根据试剂盒说明书,测量cAMP浓度。所有测试点一式三份测定。利用XLfit软件(IDBS)进行曲线拟合,并用4-参数逻辑拟合确定EC₅₀值。激动剂测试测量受试化合物抑制毛喉素刺激的cAMP积累的能力。

[0312] 对于拮抗剂测试,将12μL细胞混悬液(2500个细胞/孔)与6μL浓度增加的测试化合物混合,并在384-孔白板的孔中合并,并在室温下孵育该板10分钟。加入6μL DAMGO(D-Ala²-N-MePhe⁴-Gly-ol-enkephelin,10nM最终测试浓度)和毛喉素(10μM最终测定浓度)的混合物,并将板在室温下孵育30分钟。在加入裂解缓冲液并进一步孵育1小时后,根据试剂盒说明书测量cAMP浓度。所有测试点一式三份测定。利用XLfit软件(IDBS)进行曲线拟合,

并使用4-参数逻辑拟合确定 IC_{50} 值。表观解离常数(K_B)是用修正的Cheng-Prusoff方程计算的。拮抗剂测试测量受试化合物逆转DAMGO引起的毛喉素诱导的cAMP积累的抑制的能力。

[0313] 结果如下表所示。结果表明,实施例1的化合物是 μ -受体的弱拮抗剂,显示比纳洛酮明显更高的 IC_{50} ,并且它是一种中等亲和力但部分激动剂,显示出相对于DAMGO仅约22%的激动剂活性(与丁丙诺啡相对于DAMGO的约79%的活性相比)。实施例1的化合物也显示出具有中等强度的部分激动剂活性。

化合物	拮抗剂 IC_{50} (nM)	激动剂 EC_{50} (nM)	K_B (nM)
纳洛酮	5.80	-	0.65
DAMGO	-	1.56	-
丁丙诺啡	-	0.95	-
实施例1化合物	641	64.5	71.4

[0315] 丁丙诺啡是一种用于阿片类药物戒断的药物,但由于其高的部分激动剂活性,面临使用者可能会上瘾的问题。为了抵消这一点,使用丁丙诺啡与纳洛酮的商业组合(作为Suboxone出售)。在不受理论约束的情况下,相信本发明的化合物是弱于丁丙诺啡的部分 μ 激动剂,具有一些适度的拮抗活性,其将使患者能够更有效地接受阿片类药物戒断治疗,同时降低成瘾风险。

[0316] 这些结果表明,本发明化合物充当 μ -阿片受体的GPCR信号通路的部分激动剂,但是,在全激动剂(DAMGO)存在的情况下,这些化合物有效竞争受体结合,并因此充当全激动剂的拮抗剂。实际上,这意味着在阿片类药物(例如芬太尼或芬太尼类似物)存在的情况下,本发明的化合物将竞争性地与 μ -阿片受体结合并从 μ -阿片类受体中替换这些全激动剂。因此,实际上,这些化合物是有效的拮抗剂,用于逆转芬太尼和芬太尼类似物的过量使用。

[0317] 实施例9:GPCR β -抑制蛋白信号测定

[0318] 利用 β -抑制蛋白测定法,研究实施例1的化合物。该测定利用基于 β -半乳糖苷酶作为功能报告者(functional reporter)的专有技术,以同质、非成像测定形式监测所选G-蛋白偶联受体(GPCR)的激活。这种酶分裂为两个非活性互补部分,称为EA和PK,在细胞中表达为融合蛋白。EA部分与 β -抑制蛋白融合,而PK部分与关注的GPCR(人 μ -阿片受体)融合。当将GPCR激活,并将 β -抑制蛋白募集到受体时,酶的所述两个部分互补,以恢复酶活性,这是通过化学发光试剂检测的。

[0319] 将专有细胞系以20 μ L的体积接种在384-细胞微孔板中,并在37 $^{\circ}$ C下孵育。对于激动剂测定,将细胞与实施例1的化合物一起孵育,以诱导反应。进行化合物贮备液的中间稀释,以产生在测定缓冲液中的5X化合物。将5 μ L的5X化合物溶液加入细胞中,并在37 $^{\circ}$ C下孵育1.5-3小时。溶媒浓度为1%。对于拮抗剂测定,将细胞与实施例1的化合物预孵育,然后在激动剂的 EC_{80} 浓度下激动剂([Met]-脑啡肽)激发。进行化合物贮备液的中间稀释,以产生在测定缓冲液中的5X化合物。将5 μ L的5X化合物溶液加入细胞中,并在37 $^{\circ}$ C或室温下孵育0.5小时。溶媒浓度为1%。然后,加入5 μ L测定缓冲液中的6X EC_{80} 激动剂,并将细胞在37 $^{\circ}$ C下孵育1.5-3小时。在两种形式下,都是通过12.5-15 μ L专有检测试剂混合物的单次加入产生测定信号,然后在室温下孵育1小时。然后,读取微孔板,用于化学发光信号检测。利用CBIS数据分析软件套件(ChemInnovation,CA)对数据进行分析。用[Met]-脑啡肽作为激动剂形式的阳性对照,并用纳洛酮盐酸盐作为拮抗剂形式的阳性对照,生成对照剂量响应曲

线。

[0320] 结果如下表所示:

化合物	β -抑制蛋白拮抗剂 IC_{50} (nM)	β -抑制蛋白激动剂 EC_{50} (nM)
[0321] 纳洛酮	5.88	-
[Met]-脑啡肽	-	83.7
实施例 1 化合物	189	> 10,000

[0322] 所述结果表明,在高达 $10\mu\text{M}$ 浓度下,实施例1的化合物不通过 μ -阿片受体刺激 β -抑制蛋白信号传导,但它是拮抗剂, IC_{50} 值为 189nM 。相反,全阿片类激动剂[Met]-脑啡肽刺激 β -抑制蛋白信号传导, EC_{50} 为 84nM 。

[0323] 实施例10: $\alpha 1$ -肾上腺素受体活性

[0324] 实施例10a:受体结合测定

[0325] 将实施例1的化合物在人 $\alpha 1A$ 肾上腺素能受体拮抗剂放射性配体测定中进行测试。遵循根据Schwinn,DA等人,J.Biol.Chem.265:8183-89(1990)的标准方法。使用人重组CHO细胞进行测定。在室温下,进行60分钟的测试温孵。拮抗剂放射性配体为 $[^3\text{H}]$ 哌啶嗪,而非特异性对照为肾上腺素(0.1mM)。使用 0.01M 的DMSO贮备液中的实施例1化合物。

[0326] 发现式1化合物是 $\alpha 1A$ 肾上腺素能受体的拮抗剂,其结合 K_i 为 28nM 。

[0327] 实施例10b:功能测定

[0328] 进一步的研究是在功能性 $\alpha -1A$ 肾上腺素受体测定中进行的,该测定使用水母发光蛋白发光来测量细胞内钙反应。

[0329] 对于激动剂测定,将表达人 $\alpha 1A$ 肾上腺素能受体的CHO-K1细胞悬浮在含有 10% FBS的Ham's F-12培养基中。然后通过离心回收细胞,并在Falcon管中,以 3×10^5 个细胞/mL重悬在预温热的测试缓冲液(DMEM/HAM's F12 w/HEPES)中。将腔肠素h加至 $5\mu\text{M}$ 的终浓度,并将管包裹在铝箔中,并在室温下置于转轮上4小时。然后,将细胞在测试缓冲液中 $3x$ 稀释,并转移到用铝箔包裹的烧杯中。搅拌1小时后,在96孔板中,将 $50\mu\text{L}$ 细胞(5000个细胞/孔)注射到增加的浓度的 $50\mu\text{L}$ 实施例1化合物中。利用发光检测器,立即记录光发射20秒。使用测定缓冲液中 $50\mu\text{M}$ 的洋地黄皂苷作为阳性对照,测量受体-非依赖性细胞钙反应。将苯肾上腺素用作受体活性的阳性对照。激动剂活性测量为受试化合物刺激的发光程度。

[0330] 对于拮抗剂测试,在96孔板中,将 $50\mu\text{L}$ 细胞(5000个细胞/孔)与增加浓度的 $50\mu\text{L}$ 实施例1化合物混合,并在室温下孵育15分钟。然后,加入 $50\mu\text{L}$ 苯肾上腺素,最终浓度为 50nM (对应于苯肾上腺素的 EC_{80})。使用发光检测器,立即记录光发射20秒。通过苯肾上腺素产生的光发射的减少,测量拮抗剂活性。坦索罗辛用作阳性对照。

[0331] 结果表明,式1化合物对受体没有激动剂活性,但它是拮抗剂, IC_{50} 为 33nM 。

[0332] 实施例11:芬太尼结合的竞争性抑制

[0333] 利用实施例10中所述的方法,检测实施例1化合物功能上抑制芬太尼诱导的 β -抑制蛋白信号传导的能力。

[0334] 根据激动剂方案,在不存在和存在 $10\mu\text{M}$ 实施例1化合物的情况下,检测芬太尼的功能活性。结果如下表和图1所示。

受试样品	β -抑制蛋白 激动剂 EC ₅₀ (nM)
[0335] [Met]-脑啡肽	338
芬太尼	15
芬太尼 + 实施例 1 化合物	> 1,000

[0336] 结果证明实施例化合物完全抑制芬太尼诱导的 μ 阿片受体 β -抑制素信号通路的激动作用。

[0337] 实施例12:药代动力学

[0338] 已利用标准方法,在食蟹猴中研究实施例1化合物的口服药代动力学。利用在PEG-400中配制的2.8mg/kg剂量、甲苯磺酸盐形式的实施例1化合物,进行口服给药。利用含有45% Trapsol (β -环糊精)和1% DMSO的无菌水中1mg/kg剂量、甲苯磺酸盐形式的实施例1化合物,进行静脉(IV)给药。结果如下表所示:

参数	口服给药	IV给药
达到最大血浆浓度的时间(T _{max}) (小时)	3	
最大血浆浓度(C _{max}) (ng/mL)	114	
半衰期(T _{1/2}) (小时)	9.6	4.6
AUC _{0-∞} (ng·h/mL)	1408	1150
分布体积(L/kg)		6.2
清除率(L/h/kg)		0.9
口服生物利用度	43.7%	

[0340] 还发现式I化合物具有91.6%的人血浆蛋白结合。

[0341] 实施例13:小鼠纳洛酮-催促羟考酮-依赖性戒断研究

[0342] 在第1-2天、3-4天、5-6天和7-8天,将羟考酮分别以9mg/kg、17.8mg/kg、23.7mg/kg和33mg/kg的递增剂量方案施用至成年雄性C57BL/6J小鼠,持续8天,每天两次(注射间隔7小时)。在第9天早上,以0.3mg/kg、1mg/kg或3mg/kg,将小鼠皮下施用实施例1化合物。30分钟后,注射溶媒或注射3mg/kg纳洛酮。另一组小鼠作为阴性对照,并且代替羟考酮,在第1-8天,将这些小鼠施用生理盐水。第9天,这些小鼠施用溶媒(随后施用如上所述的纳洛酮)或以3mg/kg s.c施用实施例1化合物(随后施用如上所述的纳洛酮)。

[0343] 第9天,注射纳洛酮(或溶媒)后,立即将小鼠单独放置在透明的塑料笼中,并连续观察30分钟。对小鼠进行阿片类药物戒断的常见躯体症状监测,包括跳跃、湿狗抖动(wet dog shakes)、爪震颤、后退、眼睑下垂和腹泻。当相隔至少1秒或被正常行为打断时,将所有这些行为都记录为新发事件。还在纳洛酮(或溶媒)注射前和注射后30分钟,立即记录动物体重。在适当情况下,用ANOVA,随后用Tukey检验,对数据进行分析,用于多重比较。显著水平建立在 $p < 0.05$ 。

[0344] 结果如下表所示:

	给药: (1)第 1-8 天, (2)第 9 天, 随后(3) 30 分钟后	体征总数	爪震颤	跳跃	体重减轻
	(1) 盐水; (2) 溶媒, (3) 纳洛酮	2.2	0.87	0	0.5%
	(1)盐水; (2)化合物 3.0 mg/kg, (3)纳洛酮	5.3	0.12	0	0.4%
[0345]	(1)羟考酮; (2)化合物 3.0 mg/kg, (3)溶媒	155.1	73.6	63.2	7.8%
	(1)羟考酮; (2)化合物 0.3 mg/kg, (3)纳洛酮 3 mg/kg	77.5	19.6	40.6	7.5%
	(1)羟考酮; (2)化合物 1.0 mg/kg, (3)纳洛酮 3 mg/kg	62.5	14.8	34.8	6.0%
	(1)羟考酮; (2)化合物 3.0 mg/kg, (3)纳洛酮 3 mg/kg	39.5	0.5	26.6	4.0%

[0346] 体征总数包括爪震颤、跳跃和湿狗抖动。在羟考酮-治疗的小鼠中,发现纳洛酮引起大量的总体征、爪震颤、跳跃和体重变化(对于每种, $p \leq 0.0001$),表明催促戒断(precipitated withdrawal)。在测试的所有剂量下,实施例1化合物产生显著减少的纳洛酮催促的体征总数和爪震颤。此外,在3.0mg/kg时,该化合物还产生显著减少的跳跃,以及减少的体重减轻。

[0347] 所述结果表明,实施例1化合物剂量依赖性地减少阿片类药物依赖性大鼠突然停止阿片类施用后的阿片类戒断的体征和症状,并防止纳洛酮诱导的阿片类药物戒断的体征和症状。

[0348] 实施例14:缺乏羟考酮的催促戒断

[0349] 在与实施例13类似的研究设计中,将用羟考酮或者生理盐水长期治疗的小鼠用ITI-333或溶媒(Veh)激发,并观察戒断的躯体体征表现(包括跳跃、湿狗抖动、爪震颤、后退、上睑下垂和腹泻)。

[0350] 如实施例13中所述,将成年雄性C57B1/6小鼠(Jackson Labs, Bar Harbor, ME)施用羟考酮。第九天早上,给小鼠施用羟考酮(33mg/kg, s.c.), 2小时后注射实施例1化合物(3mg/kg、10mg/kg或17.8mg/kg, s.c.; 各n=8)或溶媒(n=8)。将单独的一组小鼠长期施用生理盐水,代替羟考酮,并在第9天用实施例1化合物(17.8mg/kg, s.c.; n=8)或溶媒(n=8)激发,以评价单独实施例1化合物的效果。第9天注射溶媒或化合物后30分钟,将小鼠单独放置在塑料笼中,并如实施例13中所述观察戒断的躯体体征。数据采用ANOVA分析,然后进行Tukey检验,用于多重比较。

[0351] 结果表明,长期施用羟考酮且给予实施例1化合物(以<10mg/kg的剂量)的小鼠在爪震颤或跳跃次数上与施用溶媒的小鼠没有差异。实施例1化合物(<10mg/kg)在长期接受羟考酮的小鼠中也不诱导进一步的体重减轻。然而,随着剂量的增加,实施例1化合物诱导更大的总戒断体征($p < 0.0001$)。10mg/kg时,与单独使用吗啡相比,它诱导的总戒断体证明

显更多 ($p < 0.05$)，主要归因于湿狗抖动增加。用生理盐水长期治疗后，相对于在第9天施用溶媒的小鼠，实施例1化合物对躯体体征或体重损失没有产生任何显著影响 ($p > 0.05$)。

[0352] 实施例15:芬太尼-诱导大鼠呼吸抑制的逆转

[0353] 进行研究,以在清醒大鼠中,确定静脉施用实施例1化合物对芬太尼诱导的呼吸抑制的潜在作用。

[0354] 在开始给药前至少5天内,动物适应其住所和实验室程序。根据体重和明显的健康状况选择动物,并将其随机分配到研究组。本研究使用Charles River Laboratories的Cr1:CD大鼠,给药开始时体重为150-255克,年龄为6-7周,并分为六组。在组(1)中,即阴性对照组中,用3mL/kg溶媒(s.c.)预处理动物,然后用5mL/kg溶媒处理(i.v.)。在组(2)中,即阳性对照组中,动物用0.15mg/kg芬太尼(s.c.,0.05mg/mL)预处理,然后用溶媒(i.v.)处理。在第(3)组,即第一试验组中,用0.15mg/kg芬太尼(s.c.,0.05mg/mL)预处理动物,然后用1mg/kg实施例1化合物(i.v.)处理。在第(4)和(5)组中,除了使用3.0mg/kg和5.0mg/kg的更高剂量的实施例1化合物之外,与第(3)组施用相同方案。在最后一组即第(6)组中,用溶媒(i.v)预处理动物,然后用5.0mg/kg的实施例1化合物(i.v.)处理动物。所有静脉治疗均通过历经5分钟的输注施用。

[0355] 在研究前两天,每天在头在外的体积描记仪中对动物进行约10-15分钟的初步训练。在给药当天,称重每只动物并将其置于体积描记仪的室中,并使其稳定至少5分钟。稳定后,连续5分钟测量呼吸参数(呼吸频率、潮气量和分钟体积),以获得给药前的基线值。然后,将动物从描记仪的室中取出,并按照分组给药。给药后,将每只动物送回其指定的体积描记仪室中,并以5分钟间隔,测量呼吸参数15分钟。每次读取后,将动物从体积描记仪的室中取出。在下次预定读数之前,将动物放回体积描记仪室中,并在进行另一次读数之前稳定至少5分钟。利用PONEMAH Physiology Platform(Ponemah v.5.20肺)采集和分析呼吸数据。利用未配对T检验,将供试品-处理组的潮气量和分钟通气量的个体值与溶媒对照及基线进行比较。

[0356] 结果如下表所示(TV:潮气量;MV:分钟通气量):

[0357]

	N	平均TV (mL)	平均MV (mL)
第(1)组(阴性对照)	30	1.58	239
第(2)组(阳性对照)	30	0.86	83
第(3)组[1.0mg/kg实施例1]	5	1.12	112
第(4)组[3.0mg/kg实施例1]	6	1.27	161
第(5)组[5.0mg/kg实施例1]	6	1.48	163
第(6)组[对照实施例1]	6	1.73	210

[0358] 结果表明,芬太尼快速诱导呼吸抑制,表现为分钟通气量(一分钟内输送的空气体积)减少和潮气量(每次呼吸输送的空气量)减少。实施例1化合物清楚地阻止所述呼吸抑制,在两种较高剂量下,都将动物维持在接近正常的潮气量和轻微抑制的分钟通气量,在测试的最低剂量下具有部分效果。

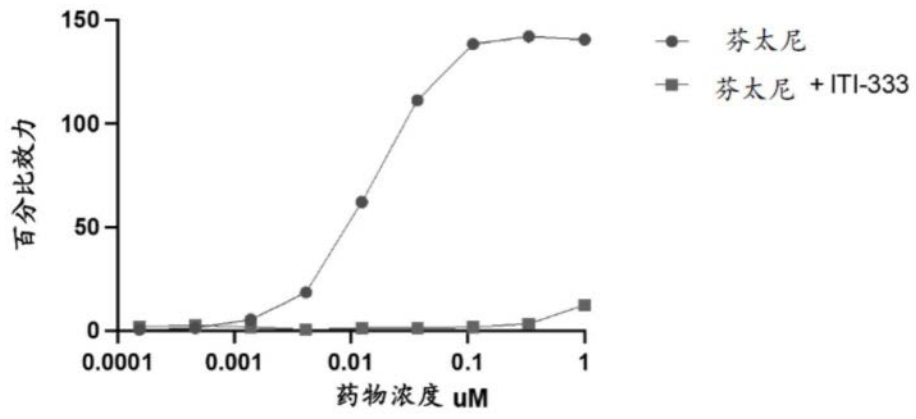


图1