

[19] 中华人民共和国国家知识产权局



[12] 发明专利说明书

专利号 ZL 01816804.3

[51] Int. Cl.

A61K 31/404 (2006.01)
C07D 209/12 (2006.01)
C07D 209/16 (2006.01)
C07D 209/18 (2006.01)
C07D 209/20 (2006.01)
A61P 5/00 (2006.01)

[45] 授权公告日 2009 年 7 月 29 日

[11] 授权公告号 CN 100518735C

[51] Int. Cl. (续)

A61P 9/00 (2006.01)

A61P 27/02 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

A61P 37/00 (2006.01)

A61P 25/00 (2006.01)

[22] 申请日 2001.9.25 [21] 申请号 01816804.3

[30] 优先权

[32] 2000.10.3 [33] IL [31] 138825

[86] 国际申请 PCT/IL2001/000898 2001.9.25

[87] 国际公布 WO2002/028347 英 2002.4.11

[85] 进入国家阶段日期 2003.4.3

[73] 专利权人 纽里姆药品(1991)有限公司

地址 以色列特拉维夫

[72] 发明人 纳瓦·奇撒贝尔 姆士·劳丹

[56] 参考文献

US4880826A 1989.11.14

Binding of 2,4 - dinitrophenyl compounds and other smallmolecules to a crystalline λ - type Bence - Jones dimer. . EDMUNDSON et al. Biochemistry. 27 August, Vol. 13 No. 18. 1974

审查员 李 钢

[74] 专利代理机构 北京英特普罗知识产权代理有限公司

代理人 黄爽英 齐永红

权利要求书 4 页 说明书 22 页

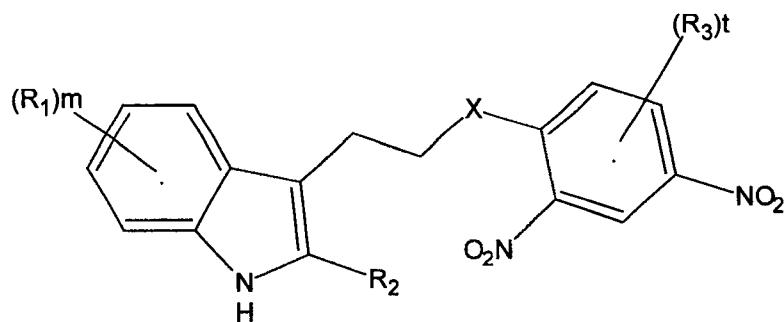
[54] 发明名称

色胺衍生物和类似物以及含有它们的药物组合物

[57] 摘要

本发明涉及新的经取代色胺和相关衍生物, 以及由它们配制成的药物组合物。这些化合物、组合物及其它们的盐类可以用于制备能与褪黑激素生成系统相互作用的药物。这些化合物可以用于治疗几种类型的内科疾病, 例如中枢神经系统和精神紊乱(睡眠紊乱, 癫痫症和其它痉挛性紊乱, 焦虑症, 神经变性疾病), 生物钟紊乱(飞行时差反应, 睡眠期延迟综合病, 工作倒班问题, 季节性影响造成的紊乱), 肿瘤性转化疾病及与衰老有关的疾病。

1、一种具有结构式 (I) 的化合物



和以该化合物为基础的酸加成盐，其中：

每个 R_1 、 R_2 和 R_3 分别独立选择， R_1 选自卤素， C_{1-4} 烷基， C_{1-4} 烷氧基， $NR'R''$ ， $N(R')C(:O)R^0$ ，硝基，芳基，芳基- C_{1-4} 烷基，或芳基- C_{1-4} 烷氧基， R^0 是 C_{1-4} 烷基或芳基，每个 R_2 、 R_3 分别选自氢，卤素， C_{1-4} 烷基， C_{1-4} 烷氧基， $NR'R''$ ， $N(R')C(:O)R^0$ ，硝基，芳基，芳基- C_{1-4} 烷基，或芳基- C_{1-4} 烷氧基， R^0 是 C_{1-4} 烷基或芳基，以及每个 R' 和 R'' 分别为 H 或 C_{1-4} 烷基，或 $R'=R''=ClCH_2CH_2$ ，或 $NR'R''$ 构成一种含有 3-8 元的饱和杂环； m 为 0-4， t 为 0-3； X 为 NH、N- C_{1-4} 烷基、O 或 S；当 (a) $(R_1)_m$ 是 5-甲氧基，同时 R_2 是 H 或 I 以及 $t=0$ 时，或者 (b) R_2 是 H 和 $m=t=0$ 时， X 不为 NH。

2、如权利要求 1 所述的化合物，其中 $m=0$ ， $t=1$ ， R_3 为未稠合苯环 3-位的 $N(R')C(:O)R^0$ ， X 是 NH、NH- C_{1-4} 烷基或 O。

3、如权利要求 1 所述的化合物，其中 $m=1$ ， $t=1$ ， R_1 是咪唑环 5-位的甲基或甲氧基， R_3 是未稠合苯环 3-位的 $N(R')C(:O)R^0$ ，和 X 是 NH、

NH-C₁₋₄烷基或O。

4、如权利要求1所述的化合物，其中 $m = 0$ ， $t = 1$ ，R₃是未稠合苯环3-位的NH₂，X是NH、NH-C₁₋₄烷基或O。

5、如权利要求1所述的化合物，其中 $m = 1$ ， $t = 1$ ，R₁是吲哚环5-位的甲基或甲氧基，R₃是未稠合苯环3-位的NH₂，和X是NH、NH-C₁₋₄烷基或O。

6、如权利要求1所述的化合物，其中 $m = 0$ 或 1 ， $t = 0$ 和当 $m = 1$ 时，R₁是吲哚环5-位的甲基。

7、如权利要求1所述的化合物，其中化合物选自下列：

N-(2,4-二硝基苯基)-5-甲基色胺

2,4-二硝基-5-色胺酰基氨基-N-乙酰苯胺

2,4-二硝基-5-(5'-甲基色胺酰基)氨基-N-乙酰苯胺

2,4-二硝基-5-(5'-甲氧基色胺酰基)氨基-N-乙酰苯胺

N-(2,4-二硝基-5-氨基苯基)色胺

N-(2,4-二硝基-5-氨基苯基)-5'-甲基色胺

N-(2,4-二硝基-5-氨基苯基)-5'-甲氧基色胺

O-2,4-二硝基苯基-5'-甲氧基色醇

8、一种药物组合物，用于选自动物育种，用于预防或治疗前列腺病变、阳痿、心血管紊乱、中枢神经系统和精神病学紊乱、生物钟紊乱，内分泌疾病、肿瘤疾病、免疫系统疾病，与衰老有关的疾病、眼科疾病、周期性偏头痛和偏头痛中的至少一种用途，该药物组合物含有至少一种药物学上可接受的稀释剂、防腐剂、增稠剂、乳化剂、佐剂和 / 或载体，并且至少一种成分含有权利要求 1 所述的结构式 (I) 的化合物和其药学上可接受的盐，其中每个 R_1 、 R_2 和 R_3 分别选自氢，卤素， C_{1-4} 烷基， C_{1-4} 烷氧基， $NR'R''$ ， $N(R')C(:O)R^0$ ，硝基，芳基，芳基- C_{1-4} 烷基，或芳基- C_{1-4} 烷氧基， R^0 是 C_{1-4} 烷基或芳基，以及每个 R' 和 R'' 分别为 H 或 C_{1-4} 烷基，或 $R' = R'' = ClCH_2CH_2$ ，或 $NR'R''$ 构成一含有 3-8 元的饱和杂环；m 为 0-4，t 为 0-3；X 为 NH、N- C_{1-4} 烷基、O 或 S；只要当 $(R_1)_m$ 是 5-甲氧基，同时 R_2 是 H 或 I 以及 $t = 0$ 时，X 不为 NH。

9、如权利要求 8 所述的药物组合物，其特征在于它具有至少一个下述特征：(i) 它适于口服、直肠用、不经肠胃用、穿过口腔用、肺内用（如吸入药剂）或经皮肤用药；(ii) 它以单位剂量的形式，每单位剂量含有一定量的所述至少一种化合物，含量范围为 0.0025-1000mg；(iii) 它是一种受控释放配方，其中上述至少一种化合物按预先确定的速度释放。

10、一种选自用于局部滴施的皮肤保护和化妆用组合物的组合物，其中包含至少一种根据权利要求 8 所述结构式 (I) 的具有选自抗氧化活性和

自由基清除活性的化合物，以及至少一种稀释剂、载体和佐剂。

11、至少一种成分含有权利要求 8 所述的结构式 (I) 的化合物和其药学上可接受盐类在制备至少一种用于选自动物育种，或是用于预防或治疗前列腺病变、阳痿、心血管疾病、中枢神经系统和精神病学紊乱、生物钟紊乱、内分泌疾病、肿瘤疾病、免疫系统疾病，与衰老有关的疾病、眼科疾病、周期性偏头痛和偏头痛疾病的药物中的应用。

色胺衍生物和类似物以及含有它们的药物组合物

发明领域

本发明涉及新的化合物，该化合物是色胺的衍生物和类似物，含有它们的药物组合物，以及这些化合物在制备治疗各种疾病的药物组合物方面的应用。

发明背景

褪黑激素是由所有脊椎动物的松果体腺分泌的一种重要激素。至今为止，在研究的所有哺乳动物中，包括人类，松果体腺产生的褪黑激素在夜间增多迹象明显，光线显著抑制了体内产生褪黑激素。褪黑激素与对光周期的依赖和生理学过程的协调有关。动物或人类对褪黑激素信号产生反应的能力取决于褪黑激素受体。褪黑激素通过存在于大脑的受体作用于中枢神经系统（CNS）影响神经系统的机能。另外，大量研究表明，褪黑激素通过外部褪黑激素受体对外部器官具有直接影响。褪黑激素受体存在于心脏、肺、前列腺、生殖腺、白细胞、视网膜、脑垂体、甲状腺、肾脏、肠道和血管。注射入老鼠体内放射性-褪黑激素的残留样品证明了褪黑激素积累于大脑、垂体、肺、心脏、生殖腺和附属的性器官（Withyachumnarnkul 等，Life Sci, 12: 1757-65, 1986）。

褪黑激素的合成和分泌呈现出周期节律性，随着季节和年龄如发育期和衰老期而变化。现在已经有足够的证据表明褪黑激素在调节各种神

经系统和内分泌功能中的重要性，尤其是那些呈现出昼夜生理节奏和年度节奏的功能。

褪黑激素已经涉及到人类许多的紊乱，已知其中某些与时间生物学异常有关。褪黑激素已经被用来调节与当地光周期循环不一致的昼夜生理节奏，使之再同步。例如，时区间的快速穿插（飞行时差反应）造成的睡眠 / 醒着紊乱或者延迟睡眠状态综合病症（DSPS）患者，工作倒班时间改变或盲人所经历的那些生理节奏失调等，都可以用褪黑激素或褪黑激素类似物来治疗（参见 Short 等的美国专利 4,600,723 和 4,666,086；Lewy 等的美国专利 5,242,941）。

然而，对于正常人来说褪黑激素还具有直接的镇静 / 催眠特性（如 Waldhauser 等，*Psychopharmacology*, 100: 222-226, 1990；Vollrath 等，*Bioscience*, 29: 327-329, 1981；Dollins 等，*Proc. Natl. Acad. Sci*, 99: 1824-1828, 1994；D’Orlando 等的美国专利 5,403,851）。迄今为止，已经鉴别出三种褪黑激素受体亚型 mt-1、MT-2 和 Mel1c (Barrett 等，*Biol. Signals Recept.*, 1999, 8: 6-14)。MT-2 主要位于中枢神经系统，mt-1 位于中枢神经系统以及外部器官如肾和泌尿生殖管（Dubocovich 等，*IUPHAR media*, 伦敦，英国，187-93, 1998）。目前已知的亚型不足以评价褪黑激素的多种效应，而其它的亚型也有待发现。

在许多啮齿类试验范例中，人们证实了褪黑激素具有抗焦虑（Golus 和 King，*Pharmacol. Biochem. Behav.*, 41: 405-408, 1992；Naranjo-Rodriguez 等，*Soc. Neurosci. Abst.*, 18: 1167, 1992；Golombek

等, Eur. J. Pharmacol, 237: 231-236, 1993) 和抗抽搐活性 (Brallowsky, Electroencephalo. clin. Neurophysiol., 41: 314-319, 1976; Fariello 等, Neurology 27: 567-570, 1977, Rudeen 等, Epilepsia, 21: 149-154, 1980; Sugden, J.Pharmacol Exp. Ther., 227: 587-591, 1983; Golombek 等, Eur. J. Pharmacol, 210: 253-258, 1992)。

褪黑激素能有效地治疗周期性偏头痛和偏头痛 (Claustrat 等, Headache, 29: 241-4, 1989)。褪黑激素可能对其它精神病症也有作用, 特别是抑郁症, 并且对狂躁和精神分裂症也有效 (见 Dobocovich “抗抑郁剂”, 美国专利 5,093,352; Miles 和 Philbrick, Biol. Psychiatry, 23: 405-425, 1988; Sandyk 和 Kay, Schizophr. Bull., 16: 653-662, 1990)。在某些例子里, 精神紊乱可能是构成生物钟异常的病因(如季节性紊乱), 并且已明确可以用褪黑激素来治疗。

褪黑激素可以用于调节体温的昼夜生理节奏和年度节奏的变化。给人施用了外源性褪黑激素后降低了中心体温 (Strassman 等, J. Appl. Physiol, 71: 2178-2182, 1991; Cagnacci 等, J Clin. Endocrinol. Merab., 75: 447-452, 1992)。褪黑激素还具有镇痛作用 (Sugden, J. Pharmacol. Exp. Ther., 227: 587-591, 1983)。因此, 类褪黑激素化合物可以用作一种替代非甾族的消炎药物、退烧药物如阿司匹林、退热净和布洛芬。

已知褪黑激素的含量随着年龄的增长而降低(Sack 等, J. Pineal Res., 4: 379-388, 1986; Waldhauser 等, J. Clin. Endocrinol. Metab., 66: 648-652, 1988; Van Coavorden 等, Am. J. Physio., 260: E651-661, 1991), 年龄

越大，越容易造成某些紊乱。经常伴随着年龄老化的神经变性的疾病如阿尔茨海默氏病和帕金森病就可以通过褪黑激素类化合物来治疗（Maurizi, Med. Hypotheses, 31: 233-242, 1990; Sandyk, Int. J. Neurosci., 50: 37-53, 1990; Skene 等, Brain Rev., 528: 170-174, 1990）。

已经证明应用褪黑激素来治疗中年以后的睡眠紊乱（Garfinkel 等, Lancet, 346: 541-543, 1995, Zisapel 等的美国专利 5,498,423）。通过对人静脉注射、鼻内注射和口服，褪黑激素(0.3-240 mg)的催眠效果已有报道。除了其催眠效果外，外源褪黑激素还可以经由它对生物钟的恢复作用影响睡眠。施用褪黑激素能够改进延迟性睡眠综合症病人的睡眠，并能使盲人的睡眠与昼夜同步。褪黑激素（0.3-5 mg/os）对于治疗失眠症的功效已经被研究所证实，这些研究主要针对年龄较大的病人、用氨酰心安治疗的患者和慢性心脏病患者，其中大多数患者的褪黑激素节律很微弱或已经异常。在这样的一些研究中，使用了通宵释放褪黑激素的制剂，从而防止激素迅速消失并且模拟其体内的情况（Nutrition, 1998, 14: 1-2; The Aging Male, 1998, 1: 1-8）。给睡眠紊乱和痴呆患者施以 3 mg 褪黑激素，持续 21 天，会显著改善睡眠质量和减少中间醒来的次数，同时夜间（日落时）的焦虑行为也大大减少了（Biol. Signals Recept., 1999, 8 (1-2): 126-31）。

最近我们发现，褪黑激素的治疗不仅能改善睡眠质量，而且还可以改善糖尿病患者的总体状况，如经长期治疗后发现 HbA1c 水平降低了。

通过饮用剂量为 4 ug/ml 的水，每天对雄性 Sprague-Dawley 鼠补充

褪黑激素，从中年（10 个月）开始持续到老年（22 个月），就能够将随年龄而增加的腹膜后的和附睾的脂肪的相对含量（体重百分比%）以及血浆胰岛素和莱普亨含量恢复到年青时（4 个月）的水平（Rasmussen 等，*Endocrinology*, 1999, 140 (2): 1009-12）。

甚至骨质疏松症也可能与褪黑激素有关（Sandyk 等，*Int. J. Neurosci.*, 62: 215-225, 1992）。事实上，褪黑激素已经被认为是一种抗衰老、抗紧张的激素（Armstrong 和 Redman, *Med. Hypotheses*, 34: 300-309, 1991; Reiter, *Bioassays*, 14: 169-175, 1992）。这可能是因为褪黑激素作为自由基清除剂的作用（Pooggeler 等，*J. Pineal Res.*, 14: 151-168, 1993）或它与免疫系统的相互作用（Maestroni 和 Conti, *J. Neuroimmun.*, 28: 167-176, 1990; Fraschini 等，*Acta. Oncol.*, 29: 775-776, 1990, Guerrero 和 Reiter, *Endocr. Res.*, 18: 91-113, 1992）。褪黑激素可以防止局部缺血性中风（Cho 等，*Brain Research*, 755: 335-338, 1997），减少阿尔茨海默氏症的细胞死亡（Pappola 等，*J Neurosci*, 17: 1683-90, 1997），降低新生儿因内源性褪黑激素水平低而患 SIDS 的风险（Laudon 等的以色列专利 115861/2 和美国专利 5,500,225）。

与上述相关的发现是，褪黑激素在多种癌中有抑制肿瘤作用，研究最多的为它对有雌激素受体的乳腺癌的影响（Blasak 和 Hill, *J. Neural. Transm. Suppl.*, 21: 433-449, 1986; Gonzalez 等，*Melanoma. Res.*, 1: 237-243, 1991; Lissoni 等，*Eur. J. Cancer*, 29A: 185-189, 1993; Shellard 等，*Br. J. Cancer*, 60: 288-290, 1989; Philo 和 Berkowitz, *J. Urol.*,

139: 1099-1102, 1988; 参见 Clemens 等的美国专利 5,196,435 和 Fraschini 等的美国专利 5,272,141)。褪黑激素也可能对非癌细胞具有抗增殖效应, 并且可能用于治疗良性瘤和增生症如 BPH(美国专利 5,750,557 和 Zisapel 的欧洲专利 EP 0565296B) 和牛皮癣。

对褪黑激素进行的研究大部分集中于它对生殖的影响, 尤其是季节性繁殖物种(如仓鼠和绵羊), 其中已知褪黑激素能调节繁殖力和发育、冬眠和皮毛颜色。这些影响对畜牧业应用具有显而易见的意义。褪黑激素在人类生殖内分泌方面的应用包括: 避孕和致孕药剂、治疗青春期的早熟, 治疗经期前综合症和高催乳素血症(Pevre 等, *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 47: 1383-1386, 1978; Purry 等, *Am. J. Psychiatry*, 144: 762-766, 1987; Waldhauser 等, *Clin. Endocrinol. Metab.*, 73: 793-796, 1991; Bispink 等, *Pineal Res.*, 8: 97-106, 1990; Cagnacci 等, *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 73: 210-220, 1991; Voordouw 等, *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 74: 107-108, 1992; 参见 Cohen 等的美国专利 4,855,305 和 4,945,103, 以及 Fraschini 等的美国专利 5,272,141)。褪黑激素化合物还可能应用于其它的内分泌疾病, 特别对涉及生长激素的那些疾病(Cramer 等, *Arzneim-Forsch*, 26: 1076-1078, 1976; Wright 等, *Clin. Endocrinol.*, 24: 375-382, 1986; Paccotti 等, *Chronobiologica*, 15: 279-288, 1988; Valcavi 等, *Clin. Endocrinol.*, 39: 139-199, 1993)。褪黑激素可以用于减少前列腺增大(见上述引用的 Zisapel 的美国和欧洲专利), 给去势的幼鼠口服褪黑激素发现其抑制了依赖于雄性激素的腹内前列腺和储精囊的生长(Gilad 等, *J.*

of Urol., 159: 1069-73, 1998)。最近, 我们已经证实了人类前列腺上皮细胞中具有高亲和力的褪黑激素受体, 该受体能影响细胞生长和存活力 (Endocrinology, 137: 1412-17, 1996)。

除了松果腺体外, 眼睛也能合成褪黑激素。近来已经表明褪黑激素能够调节眼内压力并可用于治疗青光眼 (Samples 等, Curr, Eye, Res., 7: 649-653, 1988; Rhode 等, Ophthalmic. Res., 25: 10-15, 1993)。

肾也能够表达褪黑激素受体, 已经发现褪黑激素能够影响后叶加压素和尿的排泄 (Song 等, FASEB J, 11: 93-100, 1997; Yasin 等, Brain Res. Bull 39: 1-5, 1997)。

很明显, 利用褪黑激素的治疗范围很宽。因此, 人们一直对鉴别出能够与褪黑激素生成系统相互作用而作为潜在治疗药物的新的化合物很感兴趣。这些化合物可能对褪黑激素的适应症具有更长的作用时间、定位更具选择性和具有更强的疗效。

与褪黑激素相关但异于褪黑激素的药理学或药物动力学方面的新化合物很可能成为重要的新药, 例如, 美国专利 5,403,851 中公开了使用取代色胺、苯基烷基胺和相关化合物用于治疗睡眠紊乱、内分泌适应症、免疫系统紊乱等多种适应症。国际专利申请 WO 87/00432 描述了用于治疗或预防牛皮癣的组合物, 该组合物包含褪黑激素或相关的化合物。欧洲专利申请 EP0330625A2 公开了制备用于不同治疗目的的褪黑激素和其类似物的方法, 包括共同应用褪黑激素和叠氮化胸苷以治疗 AIDS。基于生物等排特性的萘环和吲哚环的褪黑激素类似物也已经在以下文献

中公开了: J. Med. Chem., 1992, 35: 1484-1485; Depreux 等的 EP 662471 A2, 1995 年 7 月 12 日; Ladlow 等的 WO 9529173 A1, 1995 年 11 月 2 日, Horn 等的美国专利 5,151,446、Adrieux 等的美国专利 5,194,614 和 Lesieur 等的美国专利 5,276,051。

包括对大鼠 (Zisapel 等, Brain Res., 1982, 246 (1): 161-3; Brain Res., 1982, 246 (1): 161-3)、绵羊和仓鼠 (Malpoux 等, Reprod Nutr Dev, 1999, 39 (3): 355-66) 等的体外研究证实了褪黑激素对从特定脑区域释放出多巴胺具有抑制作用。另外, 褪黑激素可以降低黑质纹状体神经元的兴奋性 (Escames 等, Neuroreport 1996, 7(2): 597-600) 和增强大鼠纹状体中 D2 多巴胺受体的亲和力 (Hamdi, Life Sci, 1998, 63: 2115-20)。因此它可以治疗与过多的多巴胺释放或多巴胺过敏性有关的紊乱如迟缓性运动障碍或是可卡因上瘾等病症。

褪黑激素拮抗物也具有潜在的治疗用途。如对帕金森症动物模型的研究结果所确实的那样, 由褪黑激素引起的黑质纹状体中多巴胺能活性的降低, 将导致帕金森症副作用的恶化和静坐不能 (Willis 和 Armstrong, Brain Res Brain Res Rev, 1998, 27(3): 177-242), 因此褪黑激素拮抗物可能有助于防止内源性褪黑激素对帕金森症的影响。褪黑激素拮抗物也有助于预防那些由于夜间内源性褪黑激素的增加而引起的疲劳和嗜睡, 包括那些倒班工人、不能随着环境昼夜节奏而合成褪黑激素的盲人、白昼分泌褪黑激素的延迟性睡眠综合症和飞行时差反应的患者。

有证据表明, 褪黑激素促效剂和拮抗物对于一系列疾病和适应症都

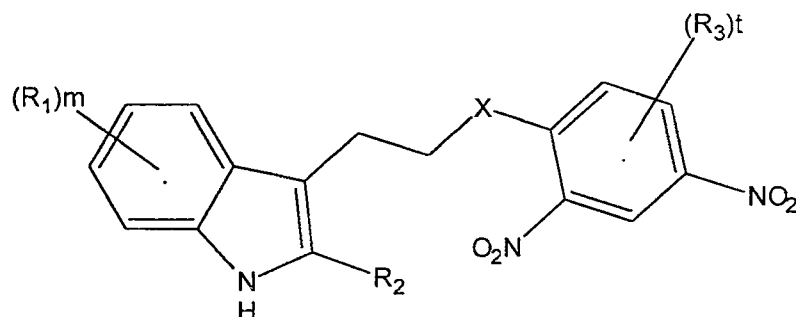
有潜在的治疗作用，本发明针对于比褪黑激素治疗选择性更强的化合物的需求而进行的。

已知化合物 N-(2,4-二硝基苯基)-5-甲氧基色胺 (“ML-23”) 和 N(2,4-二硝基苯基)-2-碘基-5-甲氧基色胺对褪黑激素具有拮抗作用 (Zisapel 等的美国专利 4,880,826, 1989; Laudon 等, J Endocrinol, 1988; 116: 43-53, Oaknin-Bendahan 等, Neuroreport, 1995, 27; 6: 785-8, Nordio 等, Proc Soc Exp Biol Med, 1989; 191: 321-5, Zisapel 等, Eur J Pharmacol 1987: 136, 259-60)。就本发明人所知，先前从没有提出过其它 N-(2,4-二硝基苯基)-5-甲氧基色胺或它们的醚或硫醚类似物可以用于与褪黑激素生成系统互相作用。

上述引用的专利、专利申请和论文文献的全部内容被掺入本文作为参考。

发明简述

一方面，本发明提供了具有式 (I) 的化合物：



和以该化合物为基础的酸的加成盐，其中：

每个 R_1 、 R_2 和 R_3 分别独立选择, R_1 选自卤素, C_{1-4} 烷基, C_{1-4} 烷氧基, $NR'R''$, $N(R')C(:O)R^0$, 硝基, 芳基, 芳基- C_{1-4} 烷基, 或芳基- C_{1-4} 烷氧基, R^0 是 C_{1-4} 烷基或芳基, 每个 R_2 、 R_3 分别选自氢, 卤素, C_{1-4} 烷基, C_{1-4} 烷氧基, $NR'R''$, $N(R')C(:O)R^0$, 硝基, 芳基, 芳基- C_{1-4} 烷基, 或芳基- C_{1-4} 烷氧基, R^0 是 C_{1-4} 烷基或芳基, 以及每个 R' 和 R'' 分别为 H 或 C_{1-4} 烷基, 或 $R'=R''=ClCH_2CH_2$, 或 $NR'R''$ 构成含有 3-8 元的饱和杂环; m 为 0-4, t 为 0-3; X 为 NH, N- C_{1-4} 烷基, O 或 S; 当 (a) $(R_1)_m$ 是 5-甲氧基, 同时 R_2 是 H 或 I 以及 $t=0$ 时, 或者 (b) R_2 是 H 和 $m=t=0$ 时, X 不为 NH。

在上述定义里, “芳基” 是一种未取代或取代的芬芳核的单价残基, 优选为苯环, 但它也可以是其它单价的碳环形芳基残基如萘基, 或是杂环芳香环单价残基如呋喃、噻吩、吡咯、嘧啶、苯并吡喃或苯并噻吩。当芳基被取代时, 取代基可以是一个或多个羟基, C_{1-4} -烷氧基, 卤素, 氰, 硝基、羧酸、酯或氨基化合物, 磺酸、酯或氨基化合物, 磺胺, 亚砷, 或卤化 C_{1-4} -烷基如氯-或双氯-甲基或 CF_3 , 氨基, 一元 (C_{1-4} -烷基) 氨基, 双 (C_{1-4} -烷基) 氨基, 或 C_{1-4} -烷基。

另一方面, 本发明提供了一种药物组合物, 该组合物包含至少一种药学上可接受的稀释剂、防腐剂、增溶剂、乳化剂、佐剂, 和 / 或载体, 以及至少一种如上定义的本发明的化合物和其药学上可接受的盐类。

又一方面, 本发明提供了含有至少一种如上定义的本发明的化合物和其药学上可接受的盐在制备能与褪黑激素生成系统相互作用的药物中

的应用，如用于动物育种的药剂，或是用于预防或治疗前列腺病变、阳痿、心血管紊乱、中枢神经系统和精神病学紊乱、生物钟紊乱，内分泌疾病、肿瘤疾病、免疫系统、伴随衰老的疾病、眼科疾病、周期性偏头痛和偏头痛。

再一方面，本发明提供了一种治疗哺乳动物（人类或非人类）内科疾病的方法，该方法通过施用与褪黑激素生成系统相互作用的药剂进行治疗，哺乳动物可以从易感状态趋于症状缓和，该药剂包含治疗这种疾病的有效量的至少一种选自于权利要求 1 定义的化合物和其药学上可接受的盐类。

发明详述

在不偏离本发明化合物的总体构思的前提下，描述了本发明的一组优选的符合上述结构式 (I) 的化合物：

其中 $m = 0$ ， $t = 1$ ， R_3 为未稠合苯环 3-位的 $N(R')C(:O)R^0$ ， X 是 NH 、 $NH-C_{1-4}$ 烷基或 O ；

其中 $m = 1$ ， $t = 1$ ， R_1 是吡啶环 5-位的甲基或甲氧基， R_3 是未稠合苯环 3-位的 $N(R')C(:O)R^0$ ，和 X 是 NH 、 $NH-C_{1-4}$ 烷基或 O ；

其中 $m = 0$ ， $t = 1$ ， R_3 是未稠合苯环 3-位的 NH_2 ， X 是 NH 、 $NH-C_{1-4}$ 烷基或 O ；

其中 $m = 1$ ， $t = 1$ ， R_1 是吡啶环 5-位的甲基或甲氧基， R_3 是未稠合苯环 3-位的 NH_2 ，和 X 是 NH 、 $NH-C_{1-4}$ 烷基或 O ；

其中 $m = 0$ 或 1 , $t = 0$ 和当 $m = 1$ 时, R_1 是吡啶环 5 位的甲基。

本发明的药物组合物优选具有至少以下特征之一:

(i)它适于口服、直肠用、不经肠胃用、穿过口腔用、肺内用(如吸入药剂)或经皮肤用药;

(ii)它以单位剂量的形式,每单位剂量含有一定量的所述至少一种化合物,含量范围为 0.0025-1000 mg;

(iii)它是一种受控释放配方,其中上述至少一种化合物按预先确定的速度释放。

本发明的药物组合物中,药学上可接受的稀释剂、防腐剂、增溶剂、乳化剂、佐剂和载体是那些常规用于药物和兽药的制剂。本药物组合物可以适于施用于人类和 / 或动物。

对于口服给药,该药物组合物可以制备成如片剂、胶囊、乳剂、溶液、糖浆或悬浮剂。对不经肠胃给药,该组合物可以制备成如针剂,或其它如悬浮液、或水或油为赋形剂的溶液或乳剂。在特殊情况下使用的赋形剂中,对悬浮剂、稳定剂和 / 或分散剂的需求当然要考虑到活性化合物的溶解性或其他性质。本发明的组合物还可以另外含有生理上配伍的防腐剂和抗氧化剂。

该药物组合物还可以与常规栓剂主剂如可可油或其它甘油酯制备成栓剂使用。可选择地,本发明的组合物也可以制成长效剂的形式,其活

性成分可以在预先选择的时间段内在体内缓慢地释放出。

本发明的组合物可以进一步地通过穿过口腔的、肺内或经皮肤的方式来施用。

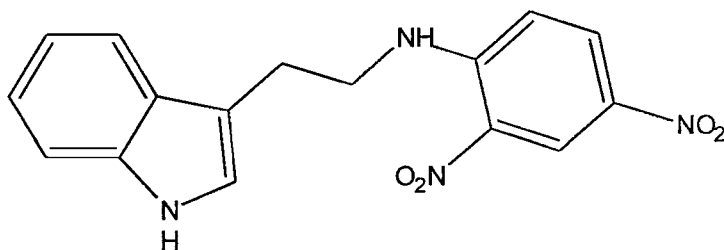
为了进一步地阐述或解释目前期望应用本发明的化合物所能够治疗的疾病，这些疾病包括良性肿瘤、前列腺增长、阳痿；心脏血管类紊乱包括高血压、防止血液凝结和缺血性中风；中枢神经系统和精神病学的紊乱，如睡眠紊乱、癫痫症和其它痉挛性症，焦虑、精神病、神经病，神经变性疾病，例如阿尔茨海默氏病、帕金森病和亨廷顿疾病，发烧和无痛觉；基于时间生物学的紊乱如飞行时差反应，生理节奏睡眠失调如睡眠期延迟综合症，工作倒班问题，和与季节相关的紊乱如季节性情绪紊乱（SAD）；内分泌适应症，如避孕和致孕，过早发育，经前期综合症，高催乳素血症和生长激素不足；肿瘤性疾病如癌和其它增殖性疾病；免疫系统紊乱包括 AIDS；与衰老相关的疾病；眼科疾病；周期性偏头痛，偏头痛；迟发性运动障碍，糖尿病稳定和体重增加失调（过瘦，肥胖）；和作为对动物育种的一种辅助，如调节生殖力、发育、毛皮颜色等。

进一步希望本发明化合物（和尤其是结构式（I）中的那些）具有抗氧化剂和自由基清除活性，因此本发明包括用于局部滴施的皮肤保护和化妆品组合物，如（仅以说明性的实施例说明）油膏、乳脂、药膏和洗液等，其中包含至少一种本发明的化合物和至少一种稀释剂、载体和佐剂。

本发明将通过以下实施例来进行说明。

实施例 1

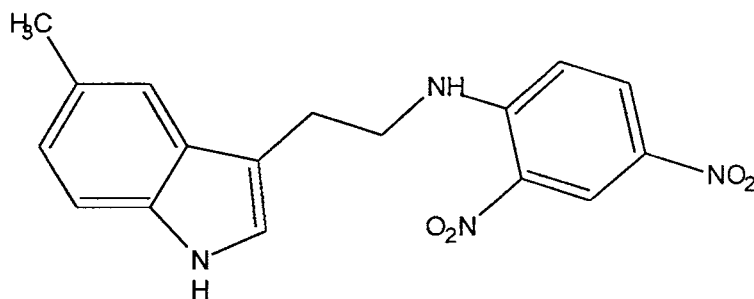
N-(2,4-二硝基苯基)色胺 (ML-25)



1 mmol 色胺溶于 100ml 水，用 2.5 M 的碳酸氢钠(NaHCO_3)将 pH 值调至 8.3，加入 1.5%的溶于 200L 乙醇的 2,4-二硝基氟苯溶液，在室温时搅拌 2 小时。所需产物沉淀出后进行洗涤和干燥。获得的产物产量为 90%，在相同条件下，从起始物质中很好地解离出的产物在 TLC（氯仿，硅胶板）上显示一黄色斑点（ $R_f = 0.84$ ）。

实施例 2

N-(2,4-二硝基苯基)-5-甲基色胺 (ML-28)

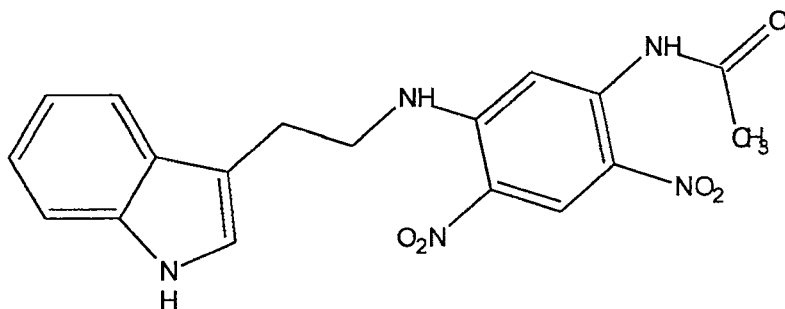


1 mmol 5-甲基色胺溶于 100ml 水，用 2.5 M 的碳酸氢钠(NaHCO_3)将 pH 值调至 8.3，加入 1.5%的溶于 200ml 乙醇的 2,4-二硝基氟苯溶液，在室温时搅拌 2 小时。所需产物沉淀出后进行洗涤和干燥。获得的产物产量为 85%，在相同条件下，在 TLC（氯仿，硅胶板）上显示一黄色斑

点 ($R_f = 0.8$)。

实施例 3

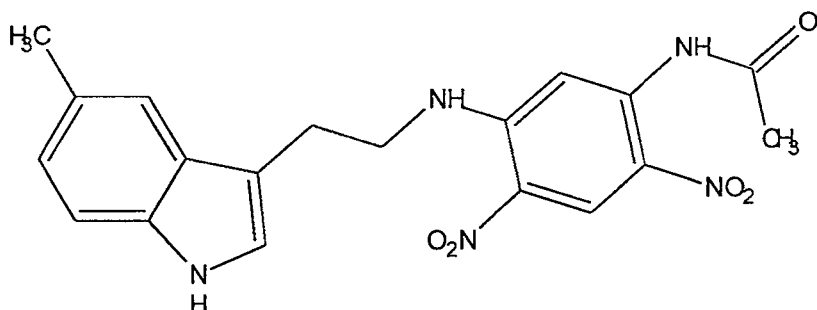
2,4-二硝基-5-色胺酰基氨基 N-乙酰苯胺 (ML-26)



1 mmol 色胺溶于 100ml 水，用 2.5 M 的碳酸氢钠(NaHCO_3)将 pH 值调至 8.3，加入 1.5% 的溶于 200ml 乙醇的 2,4-二硝基-5-氟 N-乙酰苯胺溶液，在室温时搅拌 2 小时。所需产物沉淀出后进行洗涤和干燥。获得的产物产量为 80%，在相同条件下，从起始物质中很好地解离出的产物在 TLC（氯仿，硅胶板）显示一黄色斑点 ($R_f = 0.76$)。

实施例 4

2,4-二硝基-5-(5'-甲基色胺酰基)氨基 N-乙酰苯胺 (ML-29)

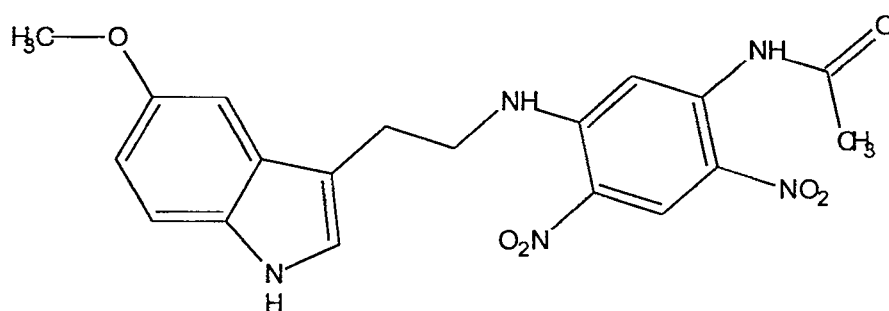


1 mmol 5-甲基色胺溶于 100ml 水，用 2.5 M 的碳酸氢钠(NaHCO_3)将 pH 值调至 8.3，加入 1.5% 的溶于 200ml 乙醇的 2,4-二硝基-5-氟 N-乙

酰苯胺溶液，在室温时搅拌 2 小时。所需产物沉淀出后进行洗涤和干燥。
获得的产物产量为 95%，在相同条件下，从起始物质中很好地解离出的
产物在 TLC（氯仿，硅胶板）显示一黄色斑点（ $R_f = 0.7$ ）。

实施例 5

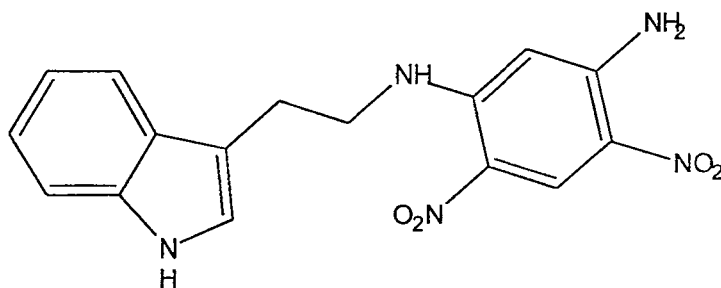
2,4-二硝基-5-(5'-甲氧基色胺酰基)氨基 N-乙酰苯胺 (ML-30)



1 mmol 5-甲氧基色胺溶于 100ml 水，用 2.5 M 的碳酸氢钠(NaHCO_3)
将 pH 值调至 8.3，加入 1.5% 的溶于 200ml 乙醇的 2,4-二硝基-5-氟 N-乙
酰苯胺溶液，在室温时搅拌 2 小时。所需产物沉淀出后进行洗涤和干燥。
获得的产物产量为 85%，在相同条件下，从起始物质中很好地解离出的
产物在 TLC（氯仿，硅胶板）显示一黄色斑点（ $R_f = 0.57$ ）。

实施例 6

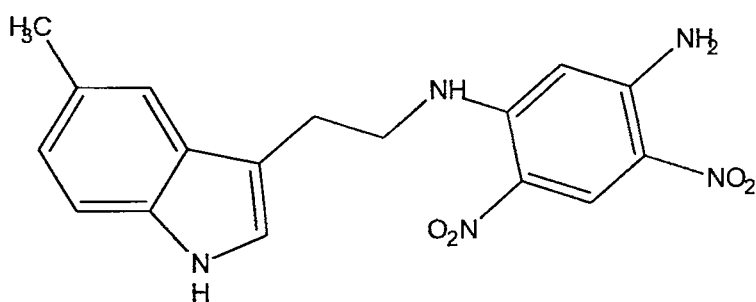
N-(2,4-二硝基-5-氨基苯基)色胺 (ML-27)



1 mmol 5-色胺溶于 100ml 水，用 2.5 M 的碳酸氢钠(NaHCO_3)将 pH 值调至 8.3，加入 1.5%的溶于 200ml 乙醇的 2,4-二硝基-5-氟苯胺溶液，在室温时搅拌 2 小时。所需产物沉淀出后进行洗涤和干燥。获得的产物产量为 90%，在相同条件下，从起始物质中很好地解离出的产物在 TLC（氯仿，硅胶板）显示一黄色斑点（ $R_f = 0.57$ ）。

实施例 7

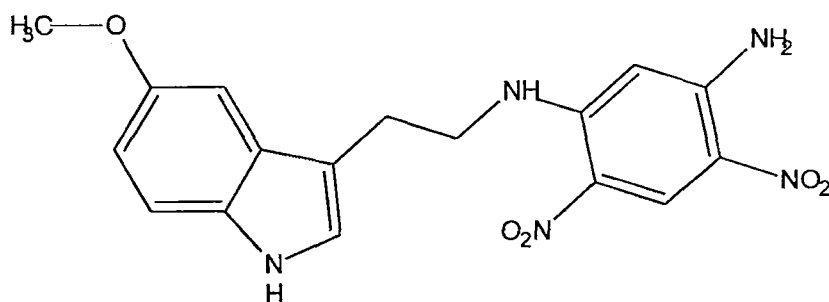
N-(2,4-二硝基-5-氨基苯基)-5'-甲基色胺（ML-31）



1M 5-甲基色胺溶于 100ml 水，用 2.5 M 的碳酸氢钠(NaHCO_3)将 pH 值调至 8.3，加入 1.5%的溶于 200ml 乙醇的 2,4-二硝基-5-氟苯胺溶液，在室温时搅拌 2 小时。所需产物沉淀出后进行洗涤和干燥。获得的产物产量为 90%，在相同条件下，从起始物质中很好地解离出的产物在 TLC（氯仿，硅胶板）显示一黄色斑点（ $R_f = 0.59$ ）。

实施例 8

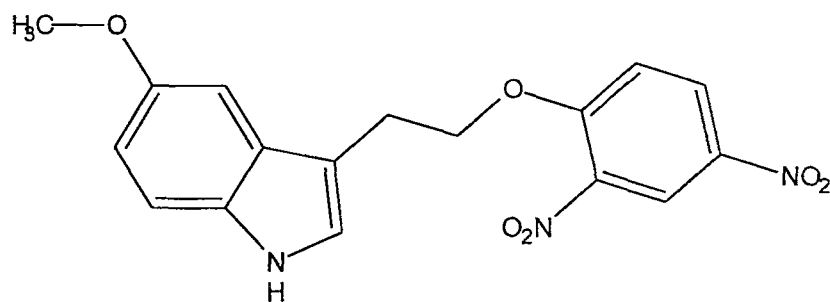
N-(2,4-二硝基-5-氨基苯基)-5'-甲氧基色胺 (ML-32)



1 mmol 5-甲氧基色胺溶于 100ml 水, 用 2.5 M 的碳酸氢钠(NaHCO_3)将 pH 值调至 8.3, 加入 1.5%的溶于 200ml 乙醇的 2,4-二硝基-5-氟苯胺溶液, 在室温时搅拌 2 小时。所需产物沉淀出后进行洗涤和干燥。获得的产物产量为 95%, 在相同条件下, 从起始物质中很好地解离出的产物在 TLC (氯仿, 硅胶板) 显示一黄色斑点 ($R_f = 0.57$)。

实施例 9

O-2,4-二硝基苯基-5'-甲氧基色醇 (ML-33)



在溶于 3 ml 的双氯甲烷(DCM)的 5-甲氧基色醇 1(700 mg, 3.7mmol)溶液中逐滴加入溶于 DCM 中的 2,4-二硝基-5-氟苯(205mg, 4.0 mmol)溶液, 并将该混合物在氩内搅拌。缓慢加入三乙胺 (410 mg, 4.1 mmol), 通宵搅拌混合物之后溶剂蒸发。在相同条件下从起始物质中很好地解离出

的产物在 TLC (氯仿, 硅胶板) 显示一黄色斑点 ($R_f = 0.80$)。粗产物溶于氯仿(200 ml)中并用 0.1 N HCl (2x200 ml)、1 N NaOH (2x200 ml)和水 (200 ml)洗涤。有机层和 $MgSO_4$ 一起干燥并在真空浓缩。在硅胶上的快速色层分析, 用氯仿为洗脱液, 从而获得纯的呈亮黄色粉末状的 5-甲氧基色氨酰 2,4-二硝基苯基醚 (890 mg, 2.5 mmol, 67%产量)。

本发明化合物的生物学检测

实验 1

表 1: 本发明 ML 化合物对谷氨酸盐在海马趾细胞系(HT22)中诱导的氧化毒性的影响

可以使用 5,5',6,6'-四氯-1,1',3,3'四乙基苯并咪唑羰花青碘化物(JC-1) 荧光探针 (Nuydens 等, 1999, L of Neuroscience, 92, 153-9) 来评估线粒体膜电势的变化。将无限增殖化小鼠海马趾细胞 (HT-22) 培养在杜尔贝科改进的极限必需培养基 (DMEM) 中, 该培养基补充了 10% 的牛胎血清并经由胰蛋白酶化。细胞 (每 96 孔板 3000 个) 用含有 5mmol 谷氨酸盐的 DMEM 培养 24 小时并用 10^{-7} M 的 ML 化合物处理。通过将培养基改为含有 1g/L 葡萄糖和 10uM JC-1 的磷酸盐缓冲盐液 (PBS) 于 37 度保持 10 分钟将细胞标记上 JC-1, 并洗涤一次。在 480/530nm 和 530/590nm 的激活 / 发射波长条件下使用一种板式读出计测定荧光。两种波长 530/590: 480/530 的荧光强度的比值是线粒体膜电势的一种指示。该比值的降低表明导致编程性细胞死亡的缺氧或其它病理状况引起了线

粒体膜的去极化。

结果（表 1）说明了谷氨酸盐荧光比值的降低预示了海马趾细胞中线粒体膜电势的损害。褪黑激素，ML-23 和本发明的四种化合物（ML-25, ML-27, ML-26, ML30）显著地保护了线粒体，使其免于谷氨酸盐介质的损害，从而相对于用谷氨酸盐处理过的细胞保持了高的荧光比值。其中，三种（ML-23, ML-25, ML-26）没有降低对照细胞的膜电势而其它（ML-27 和 ML-30）却降低了。表 1 所示组中的其它化合物（ML-29, ML-32, ML-31）降低了对照细胞中线粒体的膜电势但没有提供保护以抵抗谷氨酸盐，一种（ML-28）提高了对照细胞中的电势但不能防止谷氨酸盐引起的损害。

该试验表明了本发明化合物对线粒体膜电势具有一种直接抑制作用，类似于褪黑激素的效应。

表 1

对照情形		+谷氨酸盐 5mM		
	JC-1 比值 A		JC-1 比值 B	JC-1 比值 B/A(%)
对照	2.46	对照	2.09	85
褪黑激素	2.48	褪黑激素	2.44	98
ML-23	2.19	ML-23	1.97	90
ML-25	2.21	ML-25	2.01	91
ML-26	2.16	MI-26	2.11	98
ML-27	1.80	MI-27	1.83	102
ML-28	2.77	ML-28	2.28	82
ML-29	2.28	ML-29	1.79	78
ML-30	1.83	ML-30	2.13	116
ML-31	1.93	ML-31	1.57	81
ML-32	2.15	ML-32	1.76	82

实验 2

结合于仓鼠脑膜中的 ^{125}I -褪黑激素

用聚四氟乙烯-玻璃均化器在 10vol/g 冰冷的 Tris-HCl 缓冲液 (50mmol/L Tris, 5mmol/L CaCl_2 , pH=7.4) 中均质化两个仓鼠的脑, 以 10,000g 离心 10 分钟, 上清液继续以 100,000g 离心 2 个小时生成突触体小球(P2)。

在不存在或存在 1nM-100 μM 检测物质 (ML 化合物和褪黑激素) 的情况下, 在 Tris-HCl 缓冲液中将悬浮的 P2 (20ul) 的等分试样与 ^{125}I -褪黑激素(250pM)在 37°C 温育 60 分钟。加入 4ml 冰冷的 Tris 缓冲液终止结合反应。然后使用 GF/C 玻璃纤维过滤器通过真空过滤收集膜, 并用 3x4ml 冰冷缓冲液洗涤。在一个 γ 计数器上检测含有束缚了 ^{125}I -褪黑激素的过滤器的放射活性的量。结果 (表 2) 显示了 ML 化合物在特定 ^{125}I -褪黑激素结合于大鼠脑的膜片段上存在竞争。ML-29、ML-30 和 ML-31 (10^{-6}M) 抑制了 ($\geq 20\%$) 特定 ^{125}I -褪黑激素的结合。ML-27、ML-28 和 ML-23 使特定 ^{125}I -褪黑激素的结合降至一个更少的程度 (约 13%)。褪黑激素 (10^{-6}M) 也使特定 ^{125}I -褪黑激素的结合减少至一个相近的程度 (20%)。

表 2:

竞争剂浓度	0	10 ⁻⁶ M	%束缚	10 ⁻⁷ M	%束缚
褪黑激素	424	335	79	377	89
ML-23	463	403	87	435	94
ML-25	429	390	91	396	92
ML-26	417	411	99	435	104
ML-27	486	426	87	448	92
ML-28	418	365	87	381	91
ML-29	447	358	80	404	90
ML-30	509	409	80	488	96
ML-31	464	334	72	438	94
ML-32	452	419	93	408	90

虽然已经通过几个确定的实施例对本发明进行了详细描述，但对于本领域的普通技术人员来说，可以对本发明进行各种的修正和改变，因此本发明并不受这些实施例的限制，本发明的精神和保护范围由权利要求来限定。