



(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 111344286 A

(43)申请公布日 2020.06.26

(21)申请号 201880068207.9

(22)申请日 2018.10.19

(30)优先权数据

62/575,124 2017.10.20 US

62/674,422 2018.05.21 US

(85)PCT国际申请进入国家阶段日

2020.04.20

(86)PCT国际申请的申请数据

PCT/US2018/056713 2018.10.19

(87)PCT国际申请的公布数据

W02019/079721 EN 2019.04.25

(71)申请人 伊格尔研究实验室有限公司

地址 马耳他戈尔米

(72)发明人 查尔斯·韦斯科特

阿德里安·赫普纳 艾丽莎·拉森

(74)专利代理机构 中原信达知识产权代理有限
责任公司 11219

代理人 刘慧 金海霞

(51)Int.Cl.

G07D 405/12(2006.01)

A61P 29/00(2006.01)

A61P 25/00(2006.01)

A61K 31/4178(2006.01)

权利要求书2页 说明书36页 附图15页

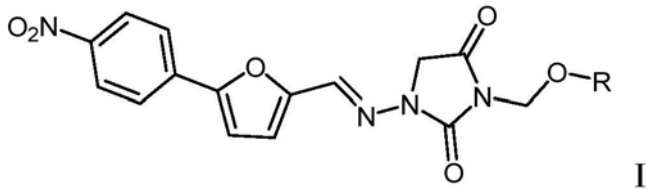
(54)发明名称

丹曲林前药及其用法

(57)摘要

本公开涉及丹曲林前药,其组合物,及其在
疾病治疗中的用法。

1. 一种式I的化合物:



I

或其药学上可接受的盐,

其中R是-P(O)(OH)₂或-P(O)(OR₁)(OR₂);

R₁是H、-C₁₋₂₆烷基、芳基、C₁₋₆烷C(O)O-C₁₋₂₆烷基、-C₁烷OC(O)C₁₋₂₆烷基、或C₁烷OC(O)OC₁₋₂₆烷基;并且

R₂是-C₁₋₂₆烷基、芳基、C₁₋₆烷C(O)O-C₁₋₂₆烷基、-C₁烷OC(O)C₁₋₂₆烷基、或C₁烷OC(O)OC₁₋₂₆烷基。

2. 根据权利要求1所述的化合物,其中R是-P(O)(OH)₂。

3. 根据权利要求1所述的化合物,其中R是P(O)(OR₁)(OR₂)。

4. 根据权利要求3所述的化合物,其中R₁是H。

5. 根据权利要求3所述的化合物,其中R₁是-C₁₋₂₆烷基。

6. 根据权利要求3所述的化合物,其中R₁是芳基。

7. 根据权利要求3所述的化合物,其中R₁是C₁₋₆烷C(O)O-C₁₋₂₆烷基。

8. 根据权利要求3所述的化合物,其中R₁是-C₁烷OC(O)C₁₋₂₆烷基。

9. 根据权利要求3所述的化合物,其中R₁是C₁烷OC(O)OC₁₋₂₆烷基。

10. 根据权利要求4至9中任一项所述的化合物,其中R₂是-C₁₋₂₆烷基、芳基。

11. 根据权利要求4至9中任一项所述的化合物,其中R₂是C₁₋₆烷C(O)O-C₁₋₂₆烷基。

12. 根据权利要求4至9中任一项所述的化合物,其中R₂是-C₁烷OC(O)C₁₋₂₆烷基。

13. 根据权利要求4至9中任一项所述的化合物,其中R₂是C₁烷OC(O)OC₁₋₂₆烷基。

14. 根据前述权利要求中任一项所述的化合物,其为药学上可接受的盐的形式。

15. 一种药物组合物,其包含前述权利要求中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐以及药学上可接受的赋形剂。

16. 一种治疗对象的对丹曲林有响应的病症的治疗方法,所述方法包括向所述对象施用治疗有效量的权利要求1至13中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐。

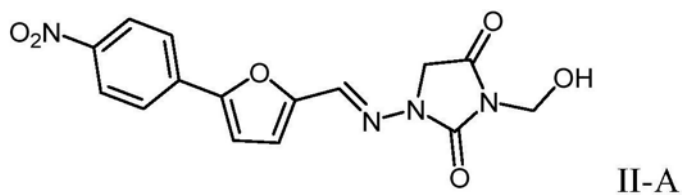
17. 根据权利要求16所述的方法,其中所述病症是恶性高热、慢性僵直、劳力型中暑、心脏心律失常、心动过速、心房纤颤、心脏骤停、心肌梗死、心力衰竭、心肌损伤、心肌病、中央轴空病、肌萎缩性侧索硬化症、横纹肌溶解症、杜氏肌营养不良症、共济失调、逼尿肌过度活动、膀胱过度活动、癫痫发作、癫痫症、抗精神病药恶性综合征、人类应激障碍、阿尔茨海默氏病、亨廷顿氏病、多发性硬化症、帕金森氏病、缺血再灌注损伤、神经元再灌注损伤、缺氧、脑动脉瘤、蛛网膜下腔出血、中风、与药物滥用有关的体温过高、或与用药过量有关的体温过高、神经毒剂暴露、神经毒气暴露、或乙酰胆碱蓄积。

18. 根据权利要求16或17所述的方法,其中所述施用是静脉内施用。

19. 根据权利要求16或17所述的方法,其中所述施用是肌内施用。

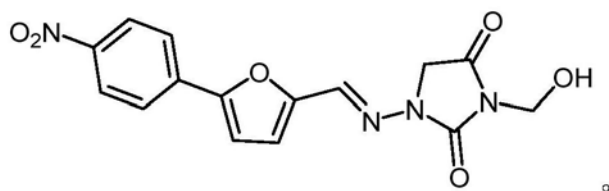
20. 根据权利要求16或17所述的方法,其中所述施用是口服施用。

21. 根据权利要求16或17所述的方法,其中所述施用是皮下施用。
22. 根据权利要求16或17所述的方法,其中所述施用是鼻内施用。
23. 根据权利要求16或17所述的方法,其中所述施用是骨内施用。
24. 一种式II-A的化合物

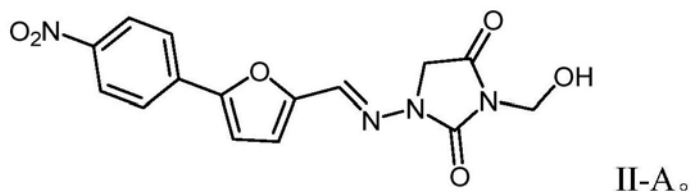


或其药学上可接受的盐。

25. 根据权利要求24所述的化合物,其中所述式II-A的化合物是



26. 式II-A的化合物用于治疗对丹曲林有响应的病症中的用途



丹曲林前药及其用法

[0001] 相关申请的交叉引用

[0002] 本申请要求于2017年10月20日提交的美国临时申请No. 62/575,124以及于2018年5月21日提交的美国临时申请No. 62/674,422的权益,所述美国临时申请的整体通过引用并入本文。

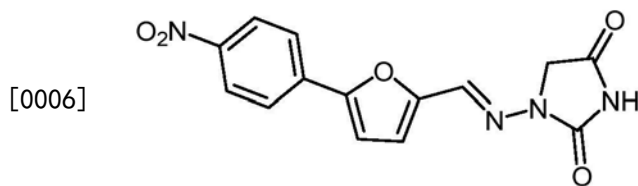
技术领域

[0003] 本公开涉及丹曲林(Dantrolene)前药、其组合物、以及它们在疾病治疗中的使用方法。

背景技术

[0004] 前药通常是活性药物被化学基团可逆地化学修饰或衍生化的替代形式,所述化学基团使前药无活性,或赋予溶解性、稳定性或生物可用性,或改变活性药物的一些其他性质。通常,所述前药的化学基团通过作用于该前药的热、空化作用、压力、pH变化、还原-氧化和/或酶活性而从前药上裂解,从而释放出活性药物。所述前药的化学基团的裂解可以在药物递送给对象之前发生,但是一般在对象中通过酶促过程在体内发生。

[0005] 丹曲林(1-[[5-(4-硝基苯基)-2-咪唑基]亚甲基氨基]咪唑烷-2,4-二酮)具有式(1)的结构:



[0007] 丹曲林是治疗恶性高热(“MH”)的首选救护药剂,并且广泛可用于大多数输送麻醉药的场合。丹曲林于1967年首次合成,1975年最初用于治疗肌肉僵直,后来于1979年获得FDA批准用于治疗MH。丹曲林被认为是一种强大的肌肉松弛剂以及对抗神经性僵直的治疗剂。自最初发现以来,已经研究了丹曲林预防和治疗其他威胁生命的状况,例如消遣性药物如“摇头丸”(N-甲基-3,4-亚甲基-二氧基苯基异丙胺)用药过量、中暑、抗精神病药恶性综合征和对周围神经系统的缺血性损伤,并且在预防婴儿猝死综合征(SIDS)中可能具有重要意义。

[0008] 丹曲林很难溶于水。丹曲林的溶解性差对其施用有很大损害。例如,DANTRIUM™是在20mg小瓶中提供的丹曲林钠,在静脉内施用前必须用60mL无菌水重构。丹曲林治疗MH的推荐剂量为1mg/kg至约10mg/kg。因此,体重80kg的对象将需要快速输注多达2400mL方能治疗MH。

[0009] 除了溶解性差以外,丹曲林溶液还具有高pH。DANTRIUM™的pH为约9.5。RYANODEX®,一种改进的丹曲林钠制剂,其可重构为50mg/mL,大大改善了可施用丹曲林的速度。但重构的RYANODEX®也具有约10.3的高pH。由于pH高,当前的丹曲林制剂无法通过皮下或肌内施用-只能静脉内施用。实际上,必须注意防止外渗到周围组织中,以

避免组织坏死。

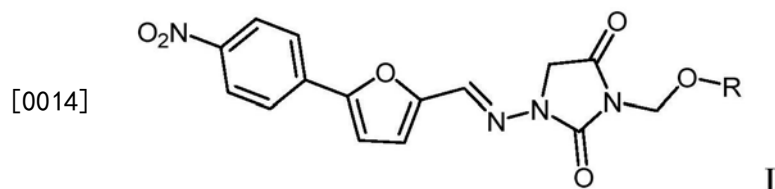
[0010] 虽然丹曲林前药可能有助于解决药物的溶解性和pH挑战,但因丹曲林分子中固有的几个因素,鉴定合适的前药部分变得复杂。例如,据推测,丹曲林的溶解性差可归因于其伸展的芳族体系,其可参与疏水性 π 堆积行为。甚至丹曲林的带电荷硝基部分也不能改善该化合物在水中的溶解性。

[0011] 丹曲林包括乙内酰脲部分,该部分存在于其他药物化合物、例如苯妥英中。但是,虽然已经报道了前药策略改善其他含乙内酰脲的化合物的水溶性,但考虑到丹曲林的独特化学结构和物理性质,尚不清楚类似的策略是否可以成功应用于丹曲林。

[0012] 需要有新的丹曲林制剂,其具有适当的浓度和pH,使之适合于肌内或皮下使用以及口服、经粘膜(例如鼻内)和骨内施用。

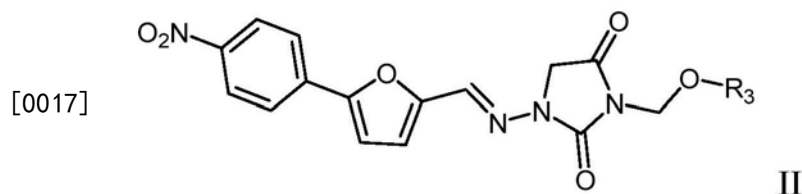
发明内容

[0013] 本公开涉及式I的化合物及其药学上可接受的盐,



[0015] 其中R是 $-P(O)(OH)_2$ 或 $-P(O)(OR_1)(OR_2)$; R_1 是H、 $-C_{1-26}$ 烷基、芳基、 C_{1-6} 烷C(O)O- C_{1-26} 烷基、 $-C_{1-26}$ 烷OC(O) C_{1-26} 烷基、或 C_{1-26} 烷OC(O)OC C_{1-26} 烷基; 并且 R_2 是 $-C_{1-26}$ 烷基、芳基、 C_{1-6} 烷C(O)O- C_{1-26} 烷基、 $-C_{1-26}$ 烷OC(O) C_{1-26} 烷基、或 C_{1-26} 烷OC(O)OC C_{1-26} 烷基。还描述了包含所述式I化合物的药物组合物,以及它们的使用方法。

[0016] 本公开还涉及式II的化合物及其药学上可接受的盐,



[0018] 其中 R_3 是H、 $-C(O)-Z-N(R_4)(R_5)$, $-C(O)-Z-C(O)-OH$, 或 $-C(O)-NH-Y-CH_2-OC(O)-Z-C(O)-OH$; Z是 C_{1-6} 烷; Y是亚芳基; C_{1-6} 烷基; R_5 是H或 C_{1-6} 烷基; 或者 R_4 和 R_5 , 与它们所连接的氮一起, 形成杂环烷基。还描述了包含所述式II化合物的药物组合物, 以及它们的使用方法。

附图说明

[0019] 图1描绘了在25°C下通过碱性磷酸酶将本公开的前药转化为丹曲林的随时间的峰面积。

[0020] 图2描绘了在25°C下通过碱性磷酸酶将本公开的前药(2a)转化为丹曲林的随时间的峰面积。

[0021] 图3描绘了在22°C下通过大鼠血浆将本公开的前药转化为丹曲林的随时间的峰面积。

[0022] 图4描绘了在37°C下通过大鼠血浆将本公开的前药转化为丹曲林的随时间的峰面

积。

[0023] 图5描绘了在大鼠血浆中化合物2a向丹曲林的转化。将大鼠血浆与100 μ g/mL化合物2a一起在37 $^{\circ}$ C下温育。将385nm色谱图中前药峰和丹曲林峰下的面积对反应时间作图。圆圈是前药。三角形是丹曲林。

[0024] 图6描绘了来自以7.5mg/kg前药2a给药的动物的大鼠血浆中丹曲林的平均浓度 ($n=5\pm$ SEM (平均值的标准误))。通过在385nm处的吸光度进行定量。

[0025] 图7描绘了来自以7.5mg/kg前药2a给药的动物的大鼠全血中丹曲林的平均浓度 ($n=3$)。通过在385nm处的吸光度进行定量。

[0026] 图8描绘了来自以7.5mg/kg前药2a给药的动物的大鼠血浆中丹曲林的平均浓度 ($n=5\pm$ SEM)。通过在385nm处的吸光度进行定量。

[0027] 图9描绘了来自以7.5mg/kg前药2a给药的动物的大鼠全血中丹曲林的平均浓度 ($n=5\pm$ SEM)。通过在385nm处的吸光度进行定量。

[0028] 图10描绘了在大鼠血浆中化合物2b向丹曲林的转化。将大鼠血浆与100 μ g/mL化合物2b一起在37 $^{\circ}$ C下温育。将385nm色谱图中前药峰和丹曲林峰下的面积对反应时间作图。圆圈是前药。三角形是丹曲林。

[0029] 图11描绘了来自以10.6mg/kg的2b给药的动物的大鼠血浆中丹曲林的平均浓度 ($n=5\pm$ SEM)。通过在385nm处的吸光度进行定量。

[0030] 图12描绘了在大鼠血浆中10c向丹曲林的转化。大鼠血浆与100 μ g/mL化合物10c一起在37 $^{\circ}$ C下温育。将385nm色谱图中前药峰和丹曲林峰下的面积对反应时间作图。圆圈是前药。三角形是丹曲林。

[0031] 图13描绘了在大鼠血浆中12a向丹曲林的转化。将大鼠血浆与100 μ g/mL化合物12a一起在37 $^{\circ}$ C下温育。将385nm色谱图中前药峰和丹曲林峰下的面积对反应时间作图。圆圈是前药。三角形是丹曲林。

[0032] 图14描绘了来自以4mg/kg前药12a给药的动物的全血中丹曲林的平均浓度 ($n=3\pm$ SEM)。通过在385nm处的吸光度进行定量。

[0033] 图15描绘了在大鼠血浆中17b向丹曲林的转化形态。将大鼠血浆与100 μ g/mL 17b一起在37 $^{\circ}$ C下温育。将385nm色谱图中前药峰和丹曲林峰下的面积对反应时间作图。圆圈是前药。三角形是丹曲林。

[0034] 图16描绘了在大鼠血浆中22c向丹曲林的转化。将大鼠血浆与100 μ g/mL 22c一起在37 $^{\circ}$ C下温育。将385nm色谱图中前药峰和丹曲林峰下的面积对反应时间作图。圆圈是前药。三角形是丹曲林。

[0035] 图17描绘了来自以4mg/kg前药22c给药的动物的全血中丹曲林的平均浓度 ($n=3\pm$ SEM)。通过在385nm处的吸光度进行定量。

[0036] 发明详述

[0037] 通过参考以下详细描述并结合形成本公开的一部分的附图和实施例,可以更容易理解本公开。要理解本公开不限于在本文中描述和/或显示的具体的组成、装置、方法、应用、条件或参数,而且在本文中使用的术语是为了仅作为举例来描述特定实施方式,并不意图限制所要求保护的公开。

[0038] 包括权利要求书在内的说明书中所用的没有指明数量的指称物包括复数的该指

称物,并且对特定数值的引用至少包括该特定值,除非上下文另有明确规定。

[0039] 当表达值的范围时,示例性的实施方式包括从一个特定值和/或到另一个特定值。所有范围都是包含性的和可组合的。此外,对以范围陈述的值的引用包括在该范围内的所有和每个值。当通过使用前置词“约”将值表示为近似值时,应理解该特定值形成另一个实施方式。如本文所用的术语“约”当涉及可测量的值例如量、时长等时,意味着包括该值的合理变异,例如,从指定值的 $\pm 10\%$ 。例如,短语“约50%”可以包括50的 $\pm 10\%$,或从45%至55%,包括50%在内。

[0040] 要领会,为了清楚起见,本文中在分开的实施方式的背景下描述的本公开的某些特征,也可以在单一实施方式中以组合形式提供。相反,为了简便起见,在单一实施方式的背景下描述的本公开的各种特征,也可以分别提供或以任何子组合形式提供。

[0041] 如本文所用,无论是单独使用还是结合其他术语使用,都应当理解,短语“治疗方法”可以与短语“用于治疗”特定疾病互换使用。

[0042] 如本文所用,无论是单独使用还是结合其他术语使用,“药学上可接受的”表明所指示的实体,例如药学上可接受的赋形剂,大体上与组合物中的其他成分在化学和/或物理上相容,和/或大体上与其接受者在生理上相容。

[0043] 如本文所用,“药物组合物”是指通过将包括本文所述的悬液或分散体在内的任何制剂与一种或多种药学上可接受的赋形剂组合而制备的组合物。

[0044] “药学上可接受的赋形剂”是指与本公开的化合物一起施用的稀释剂、佐剂、赋形剂或载体。“药学上可接受的赋形剂”是指非毒性的、生物学上可耐受且其它方面在生物学上适合施用于对象的物质,例如惰性物质,其添加到药理组合物中或以其它方式用作介质、载体或稀释剂以促进药剂的施用并与其相容。赋形剂的例子在例如《雷明顿药物科学》(Remington's Pharmaceutical Sciences),第17版,Mack Publishing Co. (1985)中列举。

[0045] 如本文所用,无论是单独使用还是结合其他术语使用,“对象”、“个体”和“患者”是指哺乳动物,包括人类。术语人类是指并包括人类的儿童、青少年或成人。

[0046] 如本文所用,无论是单独使用还是结合其他术语使用,“治疗”是指并包括改善性、缓解性和/或治愈性的使用和结果,或其任何组合。在其他实施方式中,本文所述的方法可以预防性使用。应当理解,“预防”或预防性的使用或结果不涉及也不要求绝对或完全的预防(即100%预防性或保护性的使用或结果)。如本文所用,预防或预防性的使用或结果是指化合物或组合物的施用削弱或减轻本文所述的特定状况、症状、病症或疾病的严重性;削弱或减轻经历本文所述的特定状况、症状、病症或疾病的可能性;或延迟本文所述的特定状况、症状、病症或疾病的发作或复发(再度发生);或前述的任何组合。

[0047] 如本文所用,无论是单独使用还是结合其他术语使用,“治疗性”和“治疗有效量”是指化合物或组合物的量,所述量(a)治疗本文所述的特定状况、症状、病症或疾病;(b)减轻、改善或消除本文所述的特定状况、病症或疾病的一种或多种症状;(c)延迟本文所述的特定状况、症状、病症或疾病的发作或复发(再度发生)。应当理解,术语“治疗性”和“治疗有效性”包括前述效果(a)-(c)中的任何一种,单独地或与其他(a)-(c)中的任何相结合。

[0048] 术语“C₁-C₆烷”是指具有1、2、3、4、5或6个碳原子的脂族接头,并包括,例如,-CH₂-、-CH(CH₃)-、-CH(CH₃)-CH₂-、和-C(CH₃)₂-。术语“-C₀烷-”是指键。

[0049] 术语“烷基”是指基团中具有1至12个碳原子(“C₁-C₁₂”)、优选1至6个碳原子(“C₁-

C₆”)的直链或支链烃基团。烷基基团的例子包括甲基(Me, C₁烷基)、乙基(Et, C₂烷基)、正丙基(C₃烷基)、异丙基(C₃烷基)、丁基(C₄烷基)、异丁基(C₄烷基)、仲丁基(C₄烷基)、叔丁基(C₄烷基)、戊基(C₅烷基)、异戊基(C₅烷基)、叔戊基(C₅烷基)、己基(C₆烷基)、异己基(C₆烷基)等。

[0050] 术语“杂环烷基”是指含有至少一个选自O、N和S的杂原子的任何三至十元单环或双环饱和环结构。合适的杂环烷基基团的例子包括但不限于氮杂环庚烷基、氮丙啶基、氮杂环丁烷基、吡咯烷基、哌嗪基、哌啶基、吗啉基、硫代吗啉基等。

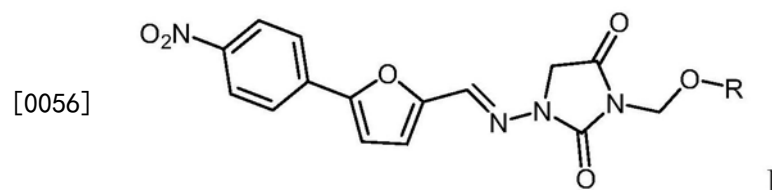
[0051] 术语“芳基”当单独或作为取代基团的一部分使用时,是指在环中具有6或10个碳原子的单环或双环芳族烃环结构。优选的芳基部分包括苯基和萘基。

[0052] 术语“亚芳基”是指在环中具有6或10个碳原子的单环或双环芳族烃环结构。优选的亚芳基部分包括亚苯基和亚萘基。本公开的化合物可以是手性的,因此,可以作为单一对映体或对映体混合物存在。本公开考虑了所有对映体及其混合物。

[0053] 式I和II的化合物的同位素变体也在本公开的范围。如本文所用,术语“同位素变体”是指在构成这样的化合物的原子的一个或多个上含有高于自然丰度的同位素比例的化合物。例如,化合物的“同位素变体”可以是放射性标记的,即含有一种或多种放射性同位素,或者可以用非放射性同位素例如氘(²H或D)、碳-11(¹¹C)、碳-13(¹³C)、氮-15(¹⁵N)、氟-18(¹⁸F)等标记。应当理解,在进行了这样的同位素取代的化合物中,其中存在的下列原子可能有异,以致例如,任何氢可能是²H/D,任何碳可能是¹¹C或¹³C,任何氮可能是¹⁵N,或任何氟(如果存在)可能是¹⁸F,并且可以在本领域技术范围内确定这样的原子的存在和位置。

[0054] 式I和II的化合物在体内转化为丹曲林。在一些方面,所述式I和II的化合物以约1秒或更短至约1分钟到90分钟的半衰期在体内转化为丹曲林。在一些方面,所述式I和II的化合物以短于1秒的半衰期在体内转化为丹曲林。在其他方面,所述式I和II的化合物以数秒的半衰期在体内转化为丹曲林,亦即短于一分钟的半衰期,例如,约1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35、36、37、38、39、40、41、42、43、44、45、46、47、48、49、50、51、52、53、54、55、56、57、58、或约59秒的半衰期。在其他方面,所述式I和II的化合物以约1至约5分钟、例如约1、2、3、4或约5分钟的半衰期在体内转化为丹曲林。在其他方面,所述式I和II的化合物以约1至约10分钟的半衰期在体内转化为丹曲林。在其他方面,所述式I和II的化合物以约5至约10分钟的半衰期在体内转化为丹曲林。在一些方面,所述式I和II的化合物以约1分钟至约60分钟的半衰期在体内转化为丹曲林。在一些方面,所述式I和II的化合物以约1分钟至约45分钟的半衰期在体内转化为丹曲林。在一些方面,所述式I和II的化合物以约1分钟至约30分钟的半衰期在体内转化为丹曲林。在一些方面,所述式I和II的化合物以约1分钟至约20分钟的半衰期在体内转化为丹曲林。在一些方面,所述式I和II的化合物以约1、2、3、4、5、10、15、20、25、30、35、40、45、50、55、60、65、70、75、80、85、或90分钟的半衰期在体内转化为丹曲林。

[0055] 本公开涉及式I的丹曲林前药或其药学上可接受的盐:

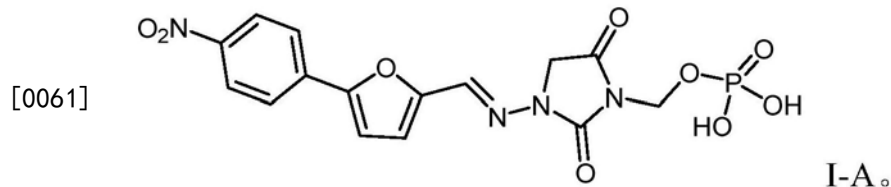


[0057] 其中R是-P(O)(OH)₂或-P(O)(OR₁)(OR₂);

[0058] R₁是H、-C₁₋₂₆烷基、芳基、C₁₋₆烷C(O)O-C₁₋₂₆烷基、-C₁烷OC(O)C₁₋₂₆烷基、或C₁烷OC(O)OC₁₋₂₆烷基；并且

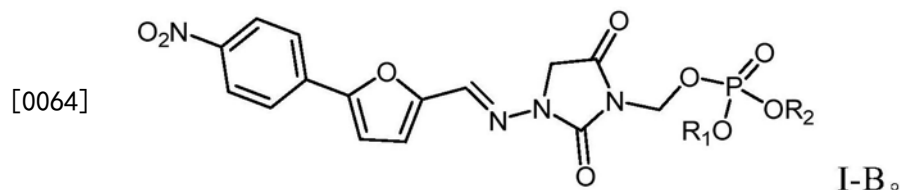
[0059] R₂是-C₁₋₂₆烷基、芳基、C₁₋₆烷C(O)O-C₁₋₂₆烷基、-C₁烷OC(O)C₁₋₂₆烷基、或C₁烷OC(O)OC₁₋₂₆烷基。

[0060] 在一些方面，本公开的丹曲林前药是其中R是-P(O)(OH)₂并具有式I-A的那些：



[0062] 式I-A化合物的药学上可接受的盐也在本公开的范围。优选的盐包括，例如，式I-A化合物的钠盐。所述式I-A化合物的锂、镁、钙和钾盐也在本公开的范围。备选的盐形式包括铵盐、胆碱盐和氨丁三醇盐。所述式I-A化合物的一种优选的盐是单钠盐。所述式I-A化合物的另一种优选的盐是二钠盐。所述式I-A化合物的另一种优选的盐是单氨丁三醇盐。所述式I-A化合物的另一种优选的盐是二氨丁三醇盐。式I-A化合物的药学上可接受的有机盐也在本公开的范围。

[0063] 在一些方面，本公开的丹曲林前药是其中R是-P(O)(OR₁)(OR₂)并具有式I-B的那些：



[0065] 在一些方面，R₁是H。在这些方面，R₂是-C₁₋₂₆烷基、芳基、C₁₋₆烷C(O)O-C₁₋₂₆烷基、-C₁烷OC(O)C₁₋₂₆烷基、或C₁烷OC(O)OC₁₋₂₆烷基。这样的式I-B化合物的药学上可接受的盐也在本公开的范围。优选的盐包括，例如，式I-B化合物的钠盐。其他盐包括所述式I-B化合物的锂、镁、钙和钾盐。备选的盐形式包括铵盐、胆碱盐和氨丁三醇盐。式I-B化合物的药学上可接受的有机盐也在本公开的范围。

[0066] 在式I-B化合物的一些方面，R₁是H并且R₂是-C₁₋₂₆烷基。例如，在一些方面，R₁是H并且R₂是-C₁₋₆烷基。在其他方面，R₁是H并且R₂是-C₁₋₁₂烷基。在其他方面，R₁是H并且R₂是-C₁₃₋₂₆烷基。在其他方面，R₁是H并且R₂是-C₁₈₋₂₆烷基。在其他方面，R₁是H并且R₂是-C₂₀₋₂₆烷基。在一些方面，R₁是H并且R₂是-C₁烷基。在一些方面，R₁是H并且R₂是-C₂烷基。在一些方面，R₁是H并且R₂是-C₃烷基。在一些方面，R₁是H并且R₂是-C₄烷基。在一些方面，R₁是H并且R₂是-C₅烷基。在一些方面，R₁是H并且R₂是-C₆烷基。在一些方面，R₁是H并且R₂是-C₇烷基。在一些方面，R₁是H并且R₂是-C₈烷基。在一些方面，R₁是H并且R₂是-C₉烷基。在一些方面，R₁是H并且R₂是-C₁₀烷基。在一些方面，R₁是H并且R₂是-C₁₁烷基。在一些方面，R₁是H并且R₂是-C₁₂烷基。在一些方面，R₁是H并且R₂是-C₁₃烷基。在一些方面，R₁是H并且R₂是-C₁₄烷基。在一些方面，R₁是H并且R₂是-C₁₅烷基。在一些方面，R₁是H并且R₂是-C₁₆烷基。在一些方面，R₁是H并且R₂是-C₁₇烷基。在一些方面，R₁是H并且R₂是-C₁₈烷基。在一些方面，R₁是H并且R₂是-C₁₉烷基。在一些方面，R₁是H并且R₂是-C₂₀烷基。在一些方面，R₁是H并且R₂是-C₂₁烷基。在一些方面，R₁是H并且R₂是-C₂₂烷基。在

一些方面, R_1 是H并且 R_2 是 $-C_{23}$ 烷基。在一些方面, R_1 是H并且 R_2 是 $-C_{24}$ 烷基。在一些方面, R_1 是H并且 R_2 是 $-C_{25}$ 烷基。在一些方面, R_1 是H并且 R_2 是 C_{26} 烷基。

[0067] 在式I-B化合物的一些方面, R_1 是H并且 R_2 是芳基。例如, 在一些方面, 在式I-B化合物的一些方面, R_1 是H并且 R_2 是苯基。

[0068] 在式I-B化合物的一些方面, R_1 是H并且 R_2 是 C_{1-6} 烷C(O) $0-C_{1-26}$ 烷基。例如, 在一些方面, R_1 是H并且 R_2 是 C_1 烷C(O) $0-C_{1-26}$ 烷基。在其他方面, R_1 是H并且 R_2 是 C_2 烷C(O) $0-C_{1-26}$ 烷基。在其他方面, R_1 是H并且 R_2 是 C_3 烷C(O) $0-C_{1-26}$ 烷基。在其他方面, R_1 是H并且 R_2 是 C_4 烷C(O) $0-C_{1-26}$ 烷基。在其他方面, R_1 是H并且 R_2 是 C_5 烷C(O) $0-C_{1-26}$ 烷基。在其他方面, R_1 是H并且 R_2 是 C_6 烷C(O) $0-C_{1-26}$ 烷基。在其他方面, R_1 是H并且 R_2 是 C_{1-6} 烷C(O) $0-C_{1-6}$ 烷基。在其他方面, R_1 是H并且 R_2 是 C_{1-6} 烷C(O) $0-C_{1-12}$ 烷基。在其他方面, R_1 是H并且 R_2 是 C_{1-6} 烷C(O) $0-C_{13-26}$ 烷基。在其他方面, R_1 是H并且 R_2 是 C_{1-6} 烷C(O) $0-C_{18-26}$ 烷基。在其他方面, R_1 是H并且 R_2 是 C_{1-6} 烷C(O) $0-C_{20-26}$ 烷基。

[0069] 在式I-B化合物的一些方面, R_1 是H并且 R_2 是 $-C_1$ 烷OC(O) C_{1-26} 烷基。例如, 在一些方面, R_1 是H并且 R_2 是 $-C_1$ 烷OC(O) C_{1-6} 烷基。在其他方面, R_1 是H并且 R_2 是 $-C_1$ 烷OC(O) C_{1-12} 烷基。 R_1 是H并且 R_2 是 $-C_1$ 烷OC(O) C_{13-16} 烷基。 R_1 是H并且 R_2 是 $-C_1$ 烷OC(O) C_{18-26} 烷基。 R_1 是H并且 R_2 是 $-C_1$ 烷OC(O) C_{20-26} 烷基。

[0070] 在式I-B化合物的一些方面, R_1 是H并且 R_2 是 $-C_1$ 烷OC(O) OC_{1-26} 烷基。例如, 在一些方面, R_1 是H并且 R_2 是 $-C_1$ 烷OC(O) OC_{1-6} 烷基。在其他方面, R_1 是H并且 R_2 是 $-C_1$ 烷OC(O) OC_{1-12} 烷基。在一些方面, R_1 是H并且 R_2 是 $-C_1$ 烷OC(O) OC_{13-16} 烷基。在一些方面, R_1 是H并且 R_2 是 $-C_1$ 烷OC(O) OC_{18-26} 烷基。在一些方面, R_1 是H并且 R_2 是 $-C_1$ 烷OC(O) OC_{20-26} 烷基。

[0071] 在式I-B化合物的其他方面, R_1 是 $-C_{1-26}$ 烷基、芳基、 C_{1-6} 烷C(O) $0-C_{1-26}$ 烷基、 $-C_1$ 烷OC(O) C_{1-26} 烷基或 C_1 烷OC(O) OC_{1-26} 烷基并且 R_2 是 $-C_{1-26}$ 烷基、芳基、 C_{1-6} 烷C(O) $0-C_{1-26}$ 烷基、 $-C_1$ 烷OC(O) C_{1-26} 烷基或 C_1 烷OC(O) OC_{1-26} 烷基。

[0072] 在式I-B化合物的一些方面, R_1 是 $-C_{1-26}$ 烷基并且 R_2 是 $-C_{1-26}$ 烷基、芳基、 C_{1-6} 烷C(O) $0-C_{1-26}$ 烷基、 $-C_1$ 烷OC(O) C_{1-26} 烷基或 C_1 烷OC(O) OC_{1-26} 烷基。例如, 在这些方面, R_1 可以是 $-C_{1-6}$ 烷基。在其他方面, R_1 是 $-C_{1-12}$ 烷基。在其他方面, R_1 是 $-C_{13-26}$ 烷基。在其他方面, R_1 是 $-C_{18-26}$ 烷基。在其他方面, R_1 是 $-C_{20-26}$ 烷基。在一些方面, R_1 是 $-C_1$ 烷基。在一些方面, R_1 是 $-C_2$ 烷基。在一些方面, R_1 是 $-C_3$ 烷基。在一些方面, R_1 是 $-C_4$ 烷基。在一些方面, R_1 是 $-C_5$ 烷基。在一些方面, R_1 是 $-C_6$ 烷基。在一些方面, R_1 是 $-C_7$ 烷基。在一些方面, R_1 是 $-C_8$ 烷基。在一些方面, R_1 是 $-C_9$ 烷基。在一些方面, R_1 是 $-C_{10}$ 烷基。在一些方面, R_1 是 $-C_{11}$ 烷基。在一些方面, R_1 是 $-C_{12}$ 烷基。在一些方面, R_1 是 $-C_{13}$ 烷基。在一些方面, R_1 是 $-C_{14}$ 烷基。在一些方面, R_1 是 $-C_{15}$ 烷基。在一些方面, R_1 是 $-C_{16}$ 烷基。在一些方面, R_1 是 $-C_{17}$ 烷基。在一些方面, R_1 是 $-C_{18}$ 烷基。在一些方面, R_1 是 $-C_{19}$ 烷基。在一些方面, R_1 是 $-C_{20}$ 烷基。在一些方面, R_1 是 $-C_{21}$ 烷基。在一些方面, R_1 是 $-C_{22}$ 烷基。在一些方面, R_1 是 $-C_{23}$ 烷基。在一些方面, R_1 是 $-C_{24}$ 烷基。在一些方面, R_1 是 $-C_{25}$ 烷基。在一些方面, R_1 是 $-C_{26}$ 烷基。

[0073] 在式I-B化合物的一些方面, R_1 是芳基并且 R_2 是 $-C_{1-26}$ 烷基、芳基、 C_{1-6} 烷C(O) $0-C_{1-26}$ 烷基、 $-C_1$ 烷OC(O) C_{1-26} 烷基或 C_1 烷OC(O) OC_{1-26} 烷基。例如, 在一些方面, R_1 是苯基并且 R_2 是 $-C_{1-26}$ 烷基、芳基、 C_{1-6} 烷C(O) $0-C_{1-26}$ 烷基、 $-C_1$ 烷OC(O) C_{1-26} 烷基或 C_1 烷OC(O) OC_{1-26} 烷基。

[0074] 在式I-B化合物的一些方面, R_1 是 C_{1-6} 烷C(O) $0-C_{1-26}$ 烷基并且 R_2 是 $-C_{1-26}$ 烷基、芳基、 C_{1-6} 烷C(O) $0-C_{1-26}$ 烷基、 $-C_1$ 烷OC(O) C_{1-26} 烷基或 C_1 烷OC(O) OC_{1-26} 烷基。例如, 在一些方面, R_1 是

C₁烷C(O)O-C₁₋₂₆烷基。在其他方面,R₁是C₂烷C(O)O-C₁₋₂₆烷基。在其他方面,R₁是C₃烷C(O)O-C₁₋₂₆烷基。在其他方面,R₁是C₄烷C(O)O-C₁₋₂₆烷基。在其他方面,R₁是C₅烷C(O)O-C₁₋₂₆烷基。在其他方面,R₁是C₆烷C(O)O-C₁₋₂₆烷基。在其他方面,R₁是C₁₋₆烷C(O)O-C₁₋₆烷基。在其他方面,R₁是C₁₋₆烷C(O)O-C₁₋₁₂烷基。在其他方面,R₁是C₁₋₆烷C(O)O-C₁₃₋₂₆烷基。在其他方面,R₁是C₁₋₆烷C(O)O-C₁₈₋₂₆烷基。在其他方面,R₁是C₁₋₆烷C(O)O-C₂₀₋₂₆烷基。

[0075] 在式I-B化合物的一些方面,R₁是-C₁烷OC(O)C₁₋₂₆烷基并且R₂是-C₁₋₂₆烷基、芳基、C₁₋₆烷C(O)O-C₁₋₂₆烷基、-C₁烷OC(O)C₁₋₂₆烷基或C₁烷OC(O)OC₁₋₂₆烷基。例如,在一些方面,R₁是C₁烷OC(O)C₁₋₆烷基。在其他方面,R₁是-C₁烷OC(O)C₁₋₁₂烷基。在其他方面,R₁是-C₁烷OC(O)C₁₃₋₁₆烷基。在其他方面,R₁是-C₁烷OC(O)C₁₈₋₂₆烷基。在其他方面,R₁是-C₁烷OC(O)C₂₀₋₂₆烷基。

[0076] 在式I-B化合物的一些方面,R₁是-C₁烷OC(O)OC₁₋₂₆烷基并且R₂是-C₁₋₂₆烷基、芳基、C₁₋₆烷C(O)O-C₁₋₂₆烷基、-C₁烷OC(O)C₁₋₂₆烷基或C₁烷OC(O)OC₁₋₂₆烷基。例如,在一些方面,R₁是C₁烷OC(O)OC₁₋₆烷基。在其他方面,R₁是-C₁烷OC(O)OC₁₋₁₂烷基。在其他方面,R₁是-C₁烷OC(O)OC₁₃₋₁₆烷基。在其他方面,R₁是-C₁烷OC(O)OC₁₈₋₂₆烷基。在其他方面,R₁是-C₁烷OC(O)OC₂₀₋₂₆烷基。

[0077] 在一些方面,R₁是-C₁₋₂₆烷基并且R₂是-C₁₋₂₆烷基。例如,在一些方面,R₁和R₂各自独立地是-C₁₋₆烷基、-C₁₋₁₂烷基、-C₁₃₋₂₆烷基、-C₁₈₋₂₆烷基、-C₂₀₋₂₆烷基、-C₁烷基、-C₂烷基、-C₃烷基、-C₄烷基、-C₅烷基、-C₆烷基、-C₇烷基、-C₈烷基、-C₉烷基、-C₁₀烷基、-C₁₁烷基、-C₁₂烷基、-C₁₃烷基、-C₁₄烷基、-C₁₅烷基、-C₁₆烷基、-C₁₇烷基、-C₁₈烷基、-C₁₉烷基、-C₂₀烷基、-C₂₁烷基、-C₂₂烷基、-C₂₃烷基、-C₂₄烷基、-C₂₅烷基、或-C₂₆烷基。

[0078] 在一些方面,R₁是芳基(例如,苯基)并且R₂是芳基(例如,苯基)。

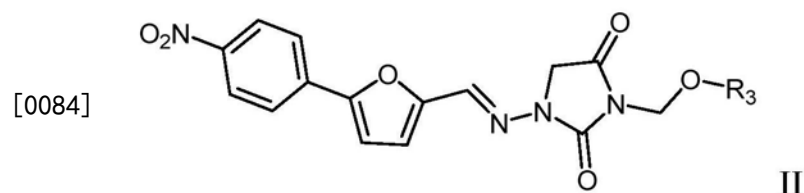
[0079] 在一些方面,R₁是C₁₋₆烷C(O)O-C₁₋₂₆烷基并且R₂是C₁₋₆烷C(O)O-C₁₋₂₆烷基。例如,在一些方面,R₁和R₂各自独立地是C₁烷C(O)O-C₁₋₂₆烷基、C₂烷C(O)O-C₁₋₂₆烷基、C₃烷C(O)O-C₁₋₂₆烷基、C₄烷C(O)O-C₁₋₂₆烷基、C₅烷C(O)O-C₁₋₂₆烷基、C₆烷C(O)O-C₁₋₂₆烷基、C₁₋₆烷C(O)O-C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷C(O)O-C₁₋₁₂烷基、C₁₋₆烷C(O)O-C₁₃₋₂₆烷基、C₁₋₆烷C(O)O-C₁₈₋₂₆烷基、或C₁₋₆烷C(O)O-C₂₀₋₂₆烷基。

[0080] 在一些方面,R₁是-C₁烷OC(O)C₁₋₂₆烷基并且R₂是-C₁烷OC(O)C₁₋₂₆烷基。例如,在一些方面,R₁和R₂各自独立地是C₁烷OC(O)C₁₋₆烷基、-C₁烷OC(O)C₁₋₁₂烷基、-C₁烷OC(O)C₁₃₋₁₆烷基、-C₁烷OC(O)C₁₈₋₂₆烷基、或-C₁烷OC(O)C₂₀₋₂₆烷基。

[0081] 在一些方面,R₁是-C₁烷OC(O)OC₁₋₂₆烷基并且R₂是-C₁烷OC(O)OC₁₋₂₆烷基。例如,在一些方面,R₁和R₂各自独立地是C₁烷OC(O)OC₁₋₆烷基、-C₁烷OC(O)OC₁₋₁₂烷基、-C₁烷OC(O)OC₁₃₋₁₆烷基、-C₁烷OC(O)OC₁₈₋₂₆烷基、或-C₁烷OC(O)OC₂₀₋₂₆烷基。

[0082] 式I的化合物,包括式I-A和I-B的化合物,在适用的情况下,可以作为药学上可接受的盐存在。这些盐包括钠盐。还设想了钾、锂、钙和镁盐。备选盐形式包括铵盐、胆碱盐和氨丁三醇盐。

[0083] 在本公开范围内的还有式II的丹曲林前药或其药学上可接受的盐:



[0085] 其中

[0086] R_3 是H、 $-C(O)-Z-N(R_4)(R_5)$ 、 $-C(O)Z-C(O)-OH$ 、或 $-C(O)-Y-CH_2-OC(O)-Z-C(O)-OH$;

[0087] Z是 C_{1-6} 烷基;

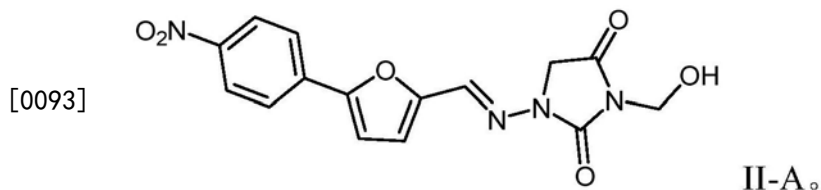
[0088] Y是芳基;

[0089] R_4 是H或 C_{1-6} 烷基;

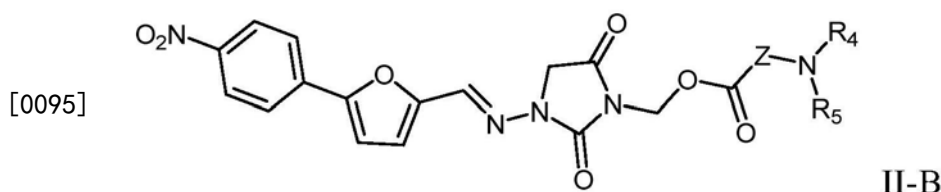
[0090] R_5 是H或 C_{1-6} 烷基;

[0091] 或者 R_4 和 R_5 ,与它们所连接的氮一起,形成杂环烷基。

[0092] 在优选的方面, R_3 是H并且所述式II的化合物是式II-A的化合物或其药学上可接受的盐:



[0094] 在式II的其他方面, R_3 是 $C(O)-Z-N(R_4)(R_5)$ 并且所述式II的化合物是式II-B的化合物或其药学上可接受的盐:



[0096] 其中

[0097] Z是 C_{1-6} 烷基;

[0098] R_4 是H或 C_{1-6} 烷基;

[0099] R_5 是H或 C_{1-6} 烷基;

[0100] 或者 R_4 和 R_5 ,与它们所连接的氮一起,形成杂环烷基。

[0101] 在式II-B的这些方面,Z可以是 C_1 烷、 C_2 烷、 C_3 烷、 C_4 烷、 C_5 烷或 C_6 烷。在一些方面,Z是 C_{1-2} 烷。在一些方面,Z是 C_1 烷。

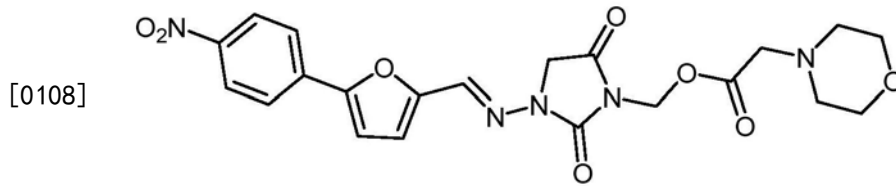
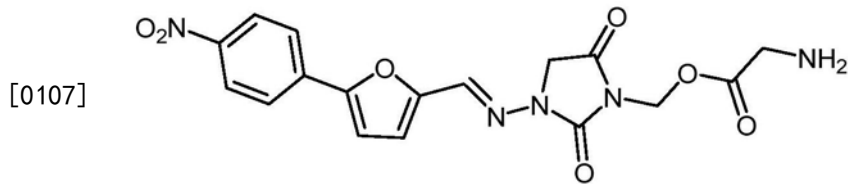
[0102] 在式II-B的这些方面, R_4 是H。在其他方面, R_4 是 C_{1-6} 烷基,例如 C_1 烷基、 C_2 烷基、 C_3 烷基、 C_4 烷基、 C_5 烷基、或 C_6 烷基。在优选的方面, R_4 是甲基、乙基或异丙基。

[0103] 在式II-B的这些方面, R_5 是H。在其他方面, R_5 是 C_{1-6} 烷基,例如 C_1 烷基、 C_2 烷基、 C_3 烷基、 C_4 烷基、 C_5 烷基、或 C_6 烷基。在优选的方面, R_5 是甲基、乙基或异丙基。

[0104] 在式II-B的这些方面的一些中, R_4 是H并且 R_5 是H。在其他方面, R_4 是H并且 R_5 是 C_{1-6} 烷基,例如 C_1 烷基、 C_2 烷基、 C_3 烷基、 C_4 烷基、 C_5 烷基、或 C_6 烷基。在别的其他方面, R_4 和 R_5 各自独立地是 C_{1-6} 烷基,例如 C_1 烷基、 C_2 烷基、 C_3 烷基、 C_4 烷基、 C_5 烷基或 C_6 烷基。

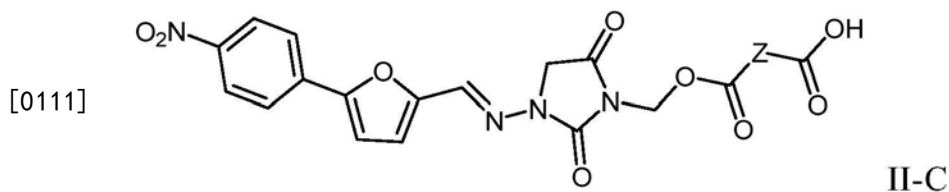
[0105] 在式II-B的这些方面的一些中, R_4 和 R_5 ,在与它们所连接的氮一起,形成杂环烷基。优选的杂环烷基部分包括,例如,吗啉基、哌嗪基、哌啶基、吡咯烷基、氮杂环丁烷基和氮丙啶基。

[0106] 式II-B的优选化合物包括,例如,



[0109] 及其药学上可接受的盐。

[0110] 在式II的其他方面, R_3 是 $C(O)-Z-C(O)-OH$ 并且式II的化合物是式II-C的化合物或其药学上可接受的盐

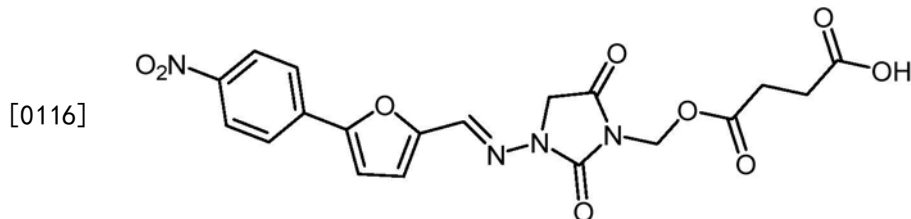


[0112] 其中

[0113] Z是 C_{1-6} 烷。

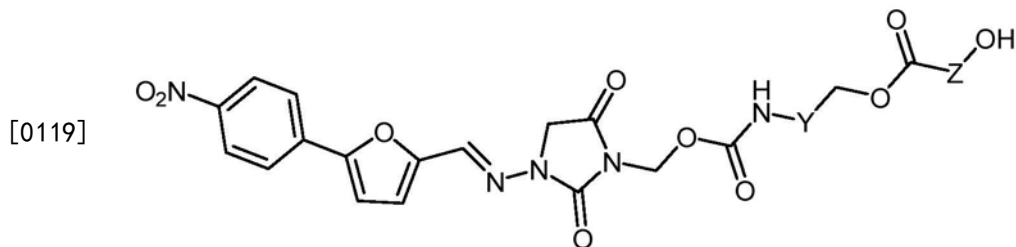
[0114] 在式II-C的这些方面,Z可以是 C_1 烷、 C_2 烷、 C_3 烷、 C_4 烷、 C_5 烷或 C_6 烷。在一些方面,Z是 C_{1-2} 烷。在一些方面,Z是 C_1 烷。在一些方面,Z是 C_2 烷。

[0115] 优选的式II-C化合物是



[0117] 及其药学上可接受的盐。

[0118] 在式II的其他方面, R_3 是 $-C(O)-NH-Y-CH_2-OC(O)-Z-C(O)-OH$ 并且式II的化合物是式II-D的化合物或其药学上可接受的盐



[0120] 其中

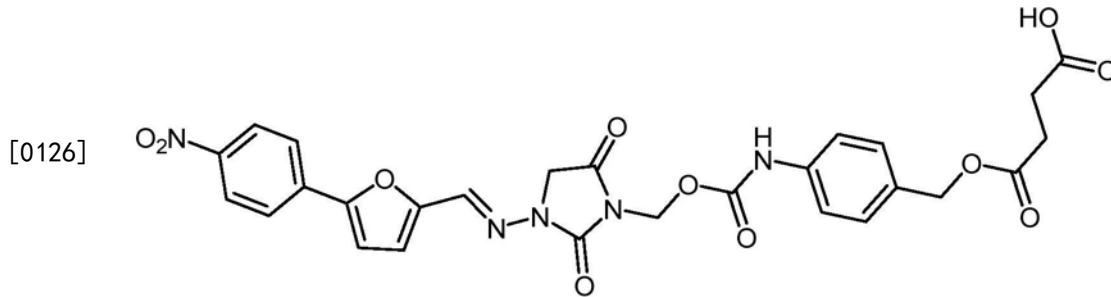
[0121] Y是亚芳基;并且

[0122] Z是 C_{1-6} 烷。

[0123] 在式II-D的这些方面,Y可以是亚苯基或亚萘基,优选亚苯基。

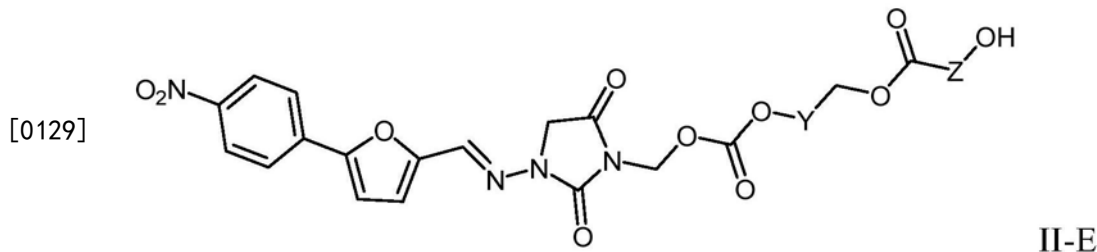
[0124] 在式II-D的这些方面,Z可以是C₁烷、C₂烷、C₃烷、C₄烷、C₅烷或C₆烷。在一些方面,Z是C₁₋₂烷。在一些方面,Z是C₁烷。在一些方面,Z是C₂烷。

[0125] 优选的式II-D化合物是



[0127] 及其药学上可接受的盐。

[0128] 在其他方面,R₃是-C(O)-O-Y-CH₂-OC(O)-Z-C(O)-OH并且式II的化合物是式II-E的化合物或其药学上可接受的盐



[0130] 其中

[0131] Y是亚芳基;并且

[0132] Z是C₁₋₆烷。

[0133] 在式II-E的这些方面,Y可以是亚苯基或亚萘基,优选亚苯基。

[0134] 在式II-E的这些方面,Z可以是C₁烷、C₂烷、C₃烷、C₄烷、C₅烷或C₆烷。在一些方面,Z是C₁₋₂烷。在一些方面,Z是C₁烷。在一些方面,Z是C₂烷。

[0135] 式II的化合物,包括式II-A、II-B、II-C、II-D和II-E的化合物,在适用的情况下,可以作为药学上可接受的盐存在。这些盐包括钠盐。还设想了钾、锂、钙和镁盐。备选的盐形式包括铵盐、胆碱盐和氨丁三醇盐。式II化合物的药学上可接受的有机盐也在本公开的范围。

[0136] 式I和II的化合物,包括式I-A、I-B、II-A、II-B、II-C、II-D和II-E的化合物及其药学上可接受的盐,可以通过将所述化合物与药学上可接受的赋形剂混合而制备为药物组合物。在一些实施方式中,所述一种或多种另外的药学上可接受的赋形剂选自防腐剂、抗氧化剂或其混合物。在本公开的更进一步的实施方式中,所述另外的药学上可接受的赋形剂是防腐剂,例如但不限于,苯酚、甲酚、对羟基苯甲酸酯、氯丁醇、或其混合物。在本公开的更进一步的实施方式中,所述另外的药学上可接受的赋形剂是抗氧化剂,例如但不限于,抗坏血酸、焦亚硫酸钠、棕榈酸、丁基羟基茴香醚、丁基羟基甲苯、生育酚、或其混合物。

[0137] 本公开的药物组合物可以作为悬液提供。在其他实施方式中,本公开的药物组合物可以作为溶液提供。

[0138] 本公开的药物组合物可以具有以约1mg/ml至约400mg/mL的浓度存在的本公开化合物,例如,1mg/mL至约200mg/mL,1mg/mL至约300mg/mL,优选5mg/mL至约125mg/mL,优选在

生理pH下。在本公开的特定实施方式中,本公开的化合物以等于或大于约5mg/mL的浓度存在。在进一步的实施方式中,本公开的化合物以约10至25mg/mL的浓度存在。在更进一步的实施方式中,本公开的化合物以约1mg/mL、5mg/mL、10mg/mL、15mg/mL、20mg/mL、25mg/mL、30mg/mL、35mg/mL、40mg/mL、45mg/mL或50mg/mL的浓度存在。在更进一步的实施方式中,本公开的化合物以约125mg/mL、150mg/mL、175mg/mL、200mg/mL、225mg/mL、250mg/mL、275mg/mL、300mg/mL、325mg/mL、350mg/mL、375mg/mL、或约400mg/mL的浓度存在。

[0139] 在某些实施方式中,本公开的化合物以等于或大于约55mg/mL的浓度存在。在进一步的实施方式中,本公开的化合物以约55至125mg/mL的浓度存在。在特定实施方式中,本公开的化合物以约75mg/mL、80mg/mL、85mg/mL、90mg/mL、95mg/mL、100mg/mL、105mg/mL、110mg/mL、115mg/mL、120mg/mL或125mg/mL的浓度存在。在其他实施方式中,本公开的化合物以约75mg/mL至95mg/mL、80mg/mL至100mg/mL、90mg/mL至110mg/mL、95mg/mL至105mg/mL、95mg/mL至115mg/mL、100mg/mL至110mg/mL、110mg/mL至125mg/mL的浓度存在,包括其间的所有范围和子范围。

[0140] 在某些实施方式中,本公开的药物组合物还可以包含一种稳定剂或者两种或更多种稳定剂。在本公开的更进一步的实施方式中,所述稳定剂选自表面活性剂、聚合物、交联聚合物、缓冲剂、电解质和非电解质。在本公开的更进一步的实施方式中,所述组合物包含选自表面活性剂、聚合物、交联聚合物、缓冲剂、电解质和非电解质中的两种或更多种稳定剂的组合。在本公开的更进一步的实施方式中,所述稳定剂是表面活性剂,例如但不限于,聚环氧乙烷(PEO)、PEO衍生物、聚山梨醇酯80、聚山梨醇酯20、泊洛沙姆188、聚乙氧基化植物油、卵磷脂、人血清白蛋白、及其混合物。在本公开的特定实施方式中,所述稳定剂是聚合物,例如但不限于,聚乙烯吡咯烷酮(例如但不限于聚维酮K12、聚维酮K17及其混合物)、聚乙二醇3350及其混合物。在本公开的其他实施方式中,所述稳定剂是电解质,例如但不限于氯化钠、氯化钙及其混合物。在本公开的还有的实施方式中,所述稳定剂是非电解质,例如但不限于右旋糖、甘油、甘露醇或其混合物。在本公开的其他实施方式中,所述稳定剂是交联聚合物,例如但不限于羧甲基纤维素钠(CMC)。在本公开的一些实施方式中,所述稳定剂是CMC 7LF、CMC 7MF、CMC 7HF或其混合物。

[0141] 在本公开的进一步实施方式中,可以使用非电解质稳定剂和电解质稳定剂的组合。在一些实施方式中,所述稳定剂的组合可以包含两种或更多种非电解质稳定剂。在其他实施方式中,所述稳定剂的组合可以包含两种或更多种电解质稳定剂。在进一步的实施方式中,所述稳定剂的组合可以包含一种或多种非电解质稳定剂和一种或多种电解质稳定剂。在更进一步的实施方式中,所述稳定剂的组合可以包含甘露糖醇、右旋糖和氯化钠中的两种或更多种。

[0142] 在本公开的某些实施方式中,可以使用表面活性剂稳定剂和聚合物稳定剂的组合。在一些实施方式中,所述稳定剂的组合可以包含两种或更多种表面活性剂稳定剂。在其他实施方式中,所述稳定剂的组合可以包含两种或更多种聚合物稳定剂。在进一步的实施方式中,所述稳定剂的组合可以包含一种或多种表面活性剂稳定剂和一种或多种聚合物稳定剂。在更进一步的实施方式中,所述稳定剂的组合可以包含聚山梨醇酯80、聚山梨醇酯20和泊洛沙姆188中的两种或更多种。在更进一步的实施方式中,所述稳定剂的组合可以包含聚山梨醇酯80、聚山梨醇酯20和泊洛沙姆188中的一种或多种以及聚维酮K12、聚维酮K17和

聚乙二醇3350中的一种或多种。

[0143] 在本公开的某些实施方式中,所述组合物包含约0.2mg/mL至约75mg/mL的所述一种或多种稳定剂,以及其间的所有范围和子范围。在本公开的特定实施方式中,所述组合物包含约0.2至0.7mg/mL、0.5至1mg/mL、1至5mg/mL、2至8mg/mL、5至6mg/mL、5至10mg/mL、8至12mg/mL、10至15mg/mL、15至20mg/mL、20至30mg/mL、30至40mg/mL、40至50mg/mL、45至55mg/mL、50至60mg/mL或60至75mg/mL的一种或多种稳定剂,以及其间的所有范围和子范围。在本公开的进一步实施方式中,所述组合物包含约0.2mg/mL、0.5mg/mL、1mg/mL、2mg/mL、3mg/mL、4mg/mL、5mg/mL、5.5mg/mL、6mg/mL、7mg/mL、8mg/mL、9mg/mL、10mg/mL、12mg/mL、15mg/mL、17mg/mL、20mg/mL、25mg/mL、30mg/mL、35mg/mL、40mg/mL、45mg/mL、50mg/mL、55mg/mL、60mg/mL、65mg/mL、70mg/mL或75mg/mL的一种或多种稳定剂。

[0144] 在本公开的特定实施方式中,所述组合物还包含一种或多种缓冲剂,例如但不限于,NaH₂PO₄·H₂O、NaH₂PO₄·2H₂O、无水NaH₂PO₄、柠檬酸钠、柠檬酸、Tris、氢氧化钠、HCl或其混合物。在本公开的某些实施方式中,所述组合物包含约1mM至20mM的一种或多种缓冲剂,以及其间的所有范围和子范围。在本公开的特定实施方式中,所述组合物包含约1至2mM、1至3mM、1至5mM、2至8mM、5至6mM、5至10mM、8至12mM、10至15mM或15至20mM的一种或多种缓冲剂,以及其间的所有范围和子范围。在本公开的进一步实施方式中,所述组合物包含约1mM、2mM、3mM、4mM、5mM、6mM、7mM、8mM、9mM、10mM、11mM、12mM、13mM、14mM、15mM、16mM、17mM、18mM、19mM或20mM的一种或多种缓冲剂。

[0145] 在本公开的某些实施方式中,药物组合物的pH值从约3-10,例如,3、4、5、6、7、8、9或10。在本公开的进一步实施方式中,所述组合物的pH值为约5-9。在本公开的进一步实施方式中,组合物的pH值从约6至9。在本公开的进一步实施方式中,所述组合物的pH值从约6至7。在本公开的进一步实施方式中,所述组合物的pH值从约6至8.5。在本公开的进一步实施方式中,所述组合物的pH值从约7至8.5。在本公开的进一步实施方式中,所述组合物的pH值为超过7至8.5。在本公开的某些实施方式中,所述组合物的pH值为约6.0至8.0。在本公开的特定实施方式中,所述组合物的pH值为约6.0至7.0、6.5至7.0、6.5至7.5、6.7至7.2、7.0至7.2、7.0至7.5、7.0至8.0或7.0至8.5。

[0146] 在本公开的某些实施方式中,药物组合物的摩尔渗透压浓度(osmolality)从约280mOsm/L至约310mOsm/L,例如,约280、285、290、300、305、或约310mOsm/L。在本公开的进一步实施方式中,所述组合物的摩尔渗透压浓度从约290mOsm/L至约300mOsm/L。在本公开的更进一步的实施方式中,所述组合物的摩尔渗透压浓度为约290mOsm/L。在一些实施方式中,所述摩尔渗透压浓度可以通过在组合物中使用适量的一种或多种充当张度剂(tonicifier)的稳定剂来选择,所述稳定剂例如但不限于本文所述的非电解质稳定剂和电解质稳定剂。在一些实施方式中,所述摩尔渗透压浓度可以通过在组合物中使用适量的一种或多种充当张度剂的缓冲剂来选择,所述缓冲剂例如但不限于本文所述的缓冲剂。

[0147] 本公开的药物组合物可以静脉内施用。或者,本发明的药物组合物可以肌内施用。在其他实施方式中,本公开的药物组合物是皮下施用的。本公开的药物组合物也可以口服施用。在其他实施方式中,本公开的药物组合物经粘膜施用,例如通过鼻内施用。在其他实施方式中,本公开的药物组合物是骨内施用的。

[0148] 本公开的化合物和药物组合物可用于治疗对丹曲林有响应的病症。例如,可以对

需要治疗的对象施用治疗有效量的本公开的化合物,或其盐。在其他方面,可以对需要治疗的对象施用治疗有效量的本公开的药物组合物,或其盐。在其他方面,可以将需要治疗的对象暴露于治疗有效量的本公开的化合物,例如式I-A、I-B、II-A、II-B、II-C、II-D、II-E的化合物或其药学上可接受的盐。例如,可以将需要治疗的对象暴露于治疗有效量的本公开的化合物,例如式II-A的化合物,或其药学上可接受的盐。

[0149] 对丹曲林有响应的病症包括,例如,恶性高热、慢性僵直、劳力型中暑、心脏心律失常、心动过速、心房纤颤、心脏骤停、心肌梗死、心力衰竭、心肌损伤、心肌病、中央轴空病(central core disease)、肌萎缩性侧索硬化症、横纹肌溶解症、杜氏(Duchenne)肌营养不良症、共济失调、逼尿肌过度活动、膀胱过度活动、癫痫发作、癫痫症、抗精神病药恶性综合征、人类应激障碍、阿尔茨海默氏病(Alzheimer's disease)、亨廷顿氏病(Huntington's disease)、多发性硬化症、肌萎缩性侧索硬化症、帕金森氏病(Parkinson's disease)、缺血再灌注损伤、神经元再灌注损伤、缺氧、脑动脉瘤、蛛网膜下腔出血、中风、与药物滥用有关的体温过高、或与用药过量有关的体温过高。

[0150] 在优选的方面,本公开的化合物和/或药物组合物用于治疗对象的恶性高热。

[0151] 在其他方面,本公开的化合物和/或药物组合物用于治疗对象的慢性僵直。

[0152] 在其他方面,本公开的化合物和/或药物组合物用于治疗对象的劳力型中暑。

[0153] 在其他方面,本公开的化合物和/或药物组合物用于治疗对象的心脏心律失常。

[0154] 在其他方面,本公开的化合物和/或药物组合物用于治疗对象的心动过速。

[0155] 在其他方面,本公开的化合物和/或药物组合物用于治疗对象的心房纤颤。

[0156] 在其他方面,本公开的化合物和/或药物组合物用于治疗对象的心脏骤停。

[0157] 在其他方面,本公开的化合物和/或药物组合物用于治疗对象的心肌梗死。

[0158] 在其他方面,本公开的化合物和/或药物组合物用于治疗对象的心力衰竭。

[0159] 在其他方面,本公开的化合物和/或药物组合物用于治疗对象的心肌损伤。

[0160] 在其他方面,本公开的化合物和/或药物组合物用于治疗对象的心肌病。

[0161] 在其他方面,本公开的化合物和/或药物组合物用于治疗对象的中央轴空病。

[0162] 在其他方面,本公开的化合物和/或药物组合物用于治疗对象的肌萎缩性侧索硬化症。

[0163] 在其他方面,本公开的化合物和/或药物组合物用于治疗对象的横纹肌溶解症。

[0164] 在其他方面,本公开的化合物和/或药物组合物用于治疗对象的杜氏肌营养不良症。

[0165] 在其他方面,本公开的化合物和/或药物组合物用于治疗对象的共济失调。

[0166] 在其他方面,本公开的化合物和/或药物组合物用于治疗对象的逼尿肌过度活动。

[0167] 在其他方面,本公开的化合物和/或药物组合物用于治疗对象的膀胱过度活动。

[0168] 在其他方面,本公开的化合物和/或药物组合物用于治疗对象的癫痫发作。

[0169] 在其他方面,本公开的化合物和/或药物组合物用于治疗对象的癫痫症。

[0170] 在其他方面,本公开的化合物和/或药物组合物用于治疗对象的抗精神病药恶性综合征。

[0171] 在其他方面,本公开的化合物和/或药物组合物用于治疗对象的人类应激障碍。

[0172] 在其他方面,本公开的化合物和/或药物组合物用于治疗对象的阿尔茨海默氏病。

- [0173] 在其他方面,本公开的化合物和/或药物组合物用于治疗对象的亨廷顿氏病。
- [0174] 在其他方面,本公开的化合物和/或药物组合物用于治疗对象的多发性硬化症。
- [0175] 在其他方面,本公开的化合物和/或药物组合物用于治疗对象的帕金森氏病。
- [0176] 在其他方面,本公开的化合物和/或药物组合物用于治疗对象的缺血再灌注损伤。
- [0177] 在其他方面,本公开的化合物和/或药物组合物用于治疗对象的神经元再灌注损伤。
- [0178] 在其他方面,本公开的化合物和/或药物组合物用于治疗对象的缺氧。
- [0179] 在其他方面,本公开的化合物和/或药物组合物用于治疗对象的脑动脉瘤。
- [0180] 在其他方面,本公开的化合物和/或药物组合物用于治疗对象的蛛网膜下腔出血。
- [0181] 在其他方面,本公开的化合物和/或药物组合物用于治疗对象的中风。
- [0182] 在其他方面,本公开的化合物和/或药物组合物用于治疗对象的与药物滥用(例如,摇头丸(3,4-亚甲二氧基甲基苯丙胺)滥用)有关的体温过高。
- [0183] 在其他方面,本公开的化合物和/或药物组合物用于治疗对象的与用药过量(例如,摇头丸(3,4-亚甲二氧基甲基苯丙胺)用药过量)有关的体温过高。
- [0184] 在其他方面,本公开的化合物和/或药物组合物用于治疗对象的乙酰胆碱蓄积。在其他方面,本公开的化合物和/或药物组合物用于治疗对象的神经毒性神经毒剂暴露,例如神经毒气暴露(例如,有机磷气体如沙林、梭曼和VX)。参见,例如,2017年9月5日提交的美国临时申请No.62/554,049。如本文所用,“神经毒性神经毒剂”或“神经毒剂”是指影响神经系统中神经冲动的传递的化合物。神经毒剂是有机磷化合物,即它们具有式(R)₃P(O),其中每个R基团可以相同或不同。“G”型神经毒剂包括:甲基氟磷酸O-频哪醇酯(梭曼,GD),N,N-二甲基磷酰胺基氰酸乙酯(塔崩,GA),甲基氟磷酸丙-2-基酯(沙林,GB),甲基氟磷酸环己酯(环沙林,GF),和2-(二甲基氨基)乙基(GV)。“V”型神经毒剂包括:O-环戊基S-(2-二乙基氨基乙基)甲基硫代磷酸酯(EA-3148),(S)-({2-(二乙基氨基)乙基}磺酰基)(乙基)磷酸乙酯)例如(S)-{[2-(二乙基氨基)乙基]硫烷基}(乙基)次磷酸乙酯(VE),O,O-二乙基S-[2-(二乙基氨基)乙基]硫代磷酸酯(VG),S-[2-(二乙基氨基)乙基]O-乙基甲基硫代磷酸酯(VM),N,N-二乙基-2-(甲基-(2-甲基丙氧基)磷酰基)硫烷基乙胺(VR),和({2-[双(丙-2-基)氨基]乙基}硫烷基)(甲基)次磷酸乙酯(VX)。本文所述的方法可用于治疗暴露于一种神经毒剂的对象。本文所述的方法可用于治疗暴露于两种或更多种神经毒剂的对象。
- [0185] 如本文所用,短语“由暴露于神经毒剂引起”和“由于神经毒剂暴露所致”是指作为神经毒剂暴露的直接后果的效应,以及作为神经毒剂暴露的继发后果的效应。
- [0186] 在一些方面,本公开涉及用包含一定量如本文所述的式I化合物或其药学上可接受的盐的药物组合物治疗暴露于神经毒剂的对象的方法。例如,在一些方面,所述方法防止继发于神经毒剂暴露的神经损伤。在其他方面,所述方法在神经毒剂暴露后提供神经保护效应。在其他方面,所述方法改善了继发于神经毒剂暴露的脑组织损伤。在其他方面,所述方法改善了继发于神经毒剂暴露的癫痫持续状态所致的脑组织损伤。在其他方面,所述方法防止由于神经毒剂暴露引起的神经元坏死。在其他方面,所述方法改善了由于神经毒剂暴露引起的神经元坏死。在其他方面,所述方法治疗由于神经毒剂暴露引起的细胞内钙超载。在其他方面,所述方法改善了由于神经毒剂暴露引起的细胞内钙超载。在其他方面,所述方法防止由于神经毒剂暴露引起的细胞内钙超载。

[0187] 本文所述的对象可通过吸入而暴露于神经毒剂。在其他方面,对象通过神经毒剂的透皮传递而暴露于所述毒剂。在还有的方面,对象通过食用已被神经毒剂污染的液体或食物而暴露于神经毒剂。在其他方面,对象通过向所述对象皮下、静脉内或肌内施用神经毒剂而暴露于所述毒剂。

[0188] 在一些方面,所述方法涉及在对象已经暴露于神经毒剂之后防护所述对象神经坏死的方法。在这些实施方式中,在对象已经暴露于神经毒剂之后,将包含一定量的式I化合物或其药学上可接受的盐的药物组合物施用于所述对象。如本文所用,“防护”神经坏死包括减轻神经毒剂效应的严重性或改善神经毒剂的效应或减少由神经毒剂暴露引起的神经损伤。在一些方面,“防护”神经坏死包括预防已暴露于神经毒剂的对象的神经坏死。也就是说,通过施用本文所述的化合物和组合物“防护”神经坏死的对象,与未施用所述化合物或组合物的神经毒剂暴露对象相比,在神经行为测试中表现得更好。

[0189] 在一些实施方式中,保护对象的整个中枢神经系统免于神经坏死。在一些实施方式中,保护额顶皮质、海马和/或丘脑免于神经坏死。在其他方面,保护额顶皮质免于神经坏死。在其他方面,保护海马免于神经坏死。在其他实施方式中,保护丘脑免于神经坏死。

[0190] 神经坏死的存在和程度可以使用本领域已知的方法来确定,包括神经行为测试、放射性测试和病理学评价。

[0191] 本公开还涉及保护对象免于由暴露于神经毒剂引起的中枢神经系统功能降低的方法。这些方法包括,在对象已经暴露于神经毒剂之后,将包含一定量的式I化合物或其药学上可接受的盐的药物组合物施用于所述对象。

[0192] 本公开还涉及保护对象免于由暴露于神经毒剂引起的中枢神经系统功能障碍的方法。这些方法包括,在对象已经暴露于神经毒剂之后,将包含一定量的如本文所述的式I化合物或其药学上可接受的盐的药物组合物施用于所述对象。

[0193] 本公开还涉及治疗对象由暴露于神经毒剂引起的行为改变的方法。这些方法包括,在对象已经暴露于神经毒剂之后,将包含一定量的式I化合物或其药学上可接受的盐的药物组合物施用于所述对象。

[0194] 如本文所用,“防护”中枢神经系统功能降低包括减轻神经毒剂的中枢神经系统效应的严重性或改善神经毒剂的中枢神经系统效应或降低神经毒剂的中枢神经系统效应。也就是说,通过施用含式I化合物的组合物“防护”中枢神经系统功能降低的对象,与未施用所述组合物的神经毒剂暴露对象相比,在神经行为测试中表现得更好。

[0195] 本公开还涉及治疗已暴露于神经毒剂的对象中神经毒剂诱发的癫痫发作的方法。在一些方面,治疗的癫痫发作是癫痫持续状态(SE)。这些方法包括向对象施用包含一定量的式I或II化合物或其药学上可接受的盐的药物组合物。如本文所用,治疗神经毒剂诱发的癫痫发作导致癫痫发作的严重度或持续时间降低。在其他方面,所述治疗导致癫痫发作的严重度和持续时间均降低。

[0196] 根据任何所述方法有效治疗对象的所述式I或II化合物或其药学上可接受的盐的量应由本领域有经验的从业者确定。治疗有效量可以是单剂治疗对象所需的量。或者,治疗有效量可以是在长期治疗过程中治疗对象所需的丹曲林的累计量。

[0197] 在对象是人类的那些实施方式中,所述式I或II的化合物的有效量是与1mg/kg至100mg/kg的丹曲林相当的化合物的量,所述量以一剂或多剂施用。在其他方面,所述式I或

II的化合物的有效量与1mg/kg至约90mg/kg的丹曲林相当。在其他方面,所述式I或II的化合物的有效量与1mg/kg至约80mg/kg的丹曲林相当。在其他方面,所述式I或II的化合物的有效量与1mg/kg至约70mg/kg的丹曲林相当。在其他方面,所述式I或II的化合物的有效量与1mg/kg至约60mg/kg的丹曲林相当。在其他方面,所述式I或II的化合物的有效量与1mg/kg至约50mg/kg的丹曲林相当。在其他方面,所述式I或II的化合物的有效量与1mg/kg至约40mg/kg的丹曲林相当。在其他方面,所述式I或II的化合物的有效量与1mg/kg至约20mg/kg的丹曲林相当。在其他方面,所述式I或II的化合物的有效量与约5mg/kg至约30mg/kg的丹曲林相当。在其他方面,所述式I或II的化合物的有效量与约10mg/kg至约30mg/kg的丹曲林相当。在其他方面,所述式I或II的化合物的有效量与约15mg/kg至约30mg/kg的丹曲林相当。在其他方面,所述式I或II的化合物的有效量与约20mg/kg至约30mg/kg的丹曲林相当。在其他方面,所述式I或II的化合物的有效量与约5mg/kg至约20mg/kg的丹曲林相当。在其他方面,所述式I或II的化合物的有效量与约5mg/kg至约15mg/kg的丹曲林相当。在其他方面,所述式I或II的化合物的有效量与约5mg/kg至约10mg/kg的丹曲林相当。在其他方面,所述式I或II的化合物的有效量与约10mg/kg至约20mg/kg的丹曲林相当。在其他方面,所述式I或II的化合物的有效量与约2mg/kg至约10mg/kg、优选从约2mg/kg至约6mg/kg的丹曲林相当。在其他方面,所述式I或II的化合物的有效量与约15mg/kg至约20mg/kg的丹曲林相当。在其他方面,所述式I或II的化合物的有效量与10mg/kg至100mg/kg的丹曲林相当。在其他方面,所述式I或II的化合物的有效量与20mg/kg至100mg/kg的丹曲林相当。在其他方面,所述式I或II的化合物的有效量与30mg/kg至100mg/kg的丹曲林相当。在其他方面,所述式I或II的化合物的有效量与40mg/kg至100mg/kg的丹曲林相当。在其他方面,所述式I或II的化合物的有效量与50mg/kg至100mg/kg的丹曲林相当。在其他方面,所述式I或II的化合物的有效量与50mg/kg至75mg/kg的丹曲林相当。在其他方面,所述式I或II的化合物的有效量与25mg/kg至75mg/kg的丹曲林相当。在一些方面,所述式I或II的化合物的有效量与1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33或约34mg/kg的丹曲林相当。在一些方面,用于治疗人类对象的所述式I或II的化合物的有效量与35、40、45、50、55、60、65、70、75、80、85、90、95或约100mg/kg的丹曲林相当。在其他方面,所述式I或II的化合物的有效量与约1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35、36、37、38、39、40、41、42、43、44、45、46、47、48、49、50、51、52、53、54、55、56、57、58、59、60、61、62、63、64、65、66、67、68、69、70、71、72、73、74、75、76、77、78、79、80、81、82、83、84、85、86、87、88、89、90、91、92、93、94、95、96、97、98、99或约100mg/kg的丹曲林相当。

[0198] 在本公开的一些方面,所述包含式I或II的化合物或其药学上可接受的盐的药物组合物向暴露于神经毒剂后的对象的施用时机,可影响赋予所述对象的神经坏死防护的量。

[0199] 在本公开的一些方面,所述包含式I或II的化合物或其药学上可接受的盐的药物组合物向暴露于神经毒剂后的对象的施用时机,可影响赋予所述对象的中枢神经系统功能下降的量。

[0200] 在本公开的一些方面,所述包含式I或II的化合物或其药学上可接受的盐的药物

组合物向暴露于神经毒剂后的对象的施用时机,可影响对所述对象的神经毒剂诱发的癫痫发作的治疗。

[0201] 关于所述包含式I或II的化合物或其药学上可接受的盐的药物组合物的施用时机,在一些方面,在对象已暴露于神经毒剂后24小时或更短的时间,向所述对象施用至少一剂所述包含式I或II的化合物或其药学上可接受的盐的药物组合物。在一些方面,在对象已暴露于神经毒剂后20小时或更短的时间,向所述对象施用至少一剂所述包含式I的化合物或其药学上可接受的盐的药物组合物。在一些方面,在对象已暴露于神经毒剂后16小时或更短的时间,向所述对象施用至少一剂所述包含式I或II的化合物或其药学上可接受的盐的药物组合物。在一些方面,在对象已暴露于神经毒剂后12小时或更短的时间,向所述对象施用至少一剂所述包含式I或II的化合物或其药学上可接受的盐的药物组合物。在一些方面,在对象已暴露于神经毒剂后8小时或更短的时间,向所述对象施用至少一剂所述包含式I或II的化合物或其药学上可接受的盐的药物组合物。在一些方面,在对象已暴露于神经毒剂后4小时或更短的时间,向所述对象施用至少一剂所述包含式I或II的化合物或其药学上可接受的盐的药物组合物。在一些方面,在对象已暴露于神经毒剂后2小时或更短的时间,向所述对象施用至少一剂所述包含式I或II的化合物或其药学上可接受的盐的药物组合物。在一些方面,在对象已暴露于神经毒剂后1小时或更短的时间,向所述对象施用至少一剂所述包含式I或II的化合物或其药学上可接受的盐的药物组合物。在一些方面,在对象已暴露于神经毒剂后约1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23小时内或约24小时内,向所述对象施用至少一剂所述包含式I或II的化合物或其药学上可接受的盐的药物组合物。

[0202] 虽然在一些方面,所述包含式I或II的化合物或其药学上可接受的盐的药物组合物,可以在一剂中向所述神经毒剂暴露的对象递送有效量的所述式I或II的化合物。在其他方面,可能需要两剂或更多剂的所述药物组合物以向所述神经毒剂暴露的对象递送有效量的所述式I或II的化合物。例如,可能需要2、3、4、5、6、7、8、9或10剂的所述药物组合物以向所述神经毒剂暴露的对象递送有效量的所述式I或II的化合物。这些附加剂量可以与第一剂基本同时施用。在其他方面,所述附加剂量与第一剂在时间上分开。在那些施用3剂或更多剂的方面,各剂可以在时间上与施用任何其他剂分开。剂的间隔可以相隔1个或多个小时,例如,相隔1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23或24小时。在其他方面,剂的间隔可以相隔1天或多天。

[0203] 根据本公开,向暴露于神经毒剂的对象施用所述式I或II的化合物是对神经毒剂暴露的辅助疗法。暴露于神经毒剂的对象也可以被施用一种或多种神经毒剂解毒剂。一类用于神经毒剂暴露的解毒剂是乙酰胆碱酯酶再活化剂,例如阿索肟氯化物(asoxime chloride) (HI-6)。另一类用于神经毒剂暴露的解毒剂是乙酰胆碱受体的反向拮抗剂,例如甲硝阿托品。暴露于神经毒剂的对象也可以施用抗癫痫发作药。示例性的抗癫痫发作药包括:醛类(例如三聚乙醛),芳族烯丙醇类(例如司替戊醇),苯二氮卓类(例如氯巴占、氯硝西泮、氯卓酸盐、地西洋、咪达唑仑、劳拉西泮、硝西泮、替马西泮、尼美西泮),巴比妥酸盐类(例如苯巴比妥、甲基苯巴比妥、巴比沙隆),溴化物类(例如溴化钾),氨基甲酸酯类(例如非氨酯),羧酰胺类(例如卡马西平、奥卡西平、乙酸艾司利卡西平),脂肪酸类(例如丙戊酸、丙戊酸钠、双丙戊酸钠、氨己烯酸、普罗加比、噻加宾),托吡酯,GABA类似物类(例如加巴喷丁、

普瑞巴林),乙内酰胺类(例如乙妥英、苯妥英、甲苯妥英、磷苯妥英),唑烷二酮类(例如对甲双酮、三甲双酮、依沙双酮),丙酸酯类(例如贝克拉胺),嘧啶二酮类(例如扑米酮),吡咯烷类(例如布瓦西坦、左乙拉西坦、塞曲西坦),琥珀酰亚胺类(例如乙琥胺、苯琥胺、甲琥胺),磺酰胺类(例如乙酰唑胺、舒噻美(sultiam)、醋甲唑胺、唑尼沙胺),三嗪类(例如拉莫三嗪),脲类(例如苯丁酰脲(pheneturide)、苯乙酰脲(phenacemide)),丙戊酰基酰胺类(例如丙戊酰胺、戊诺酰胺),吡仑帕奈,及其组合。在一些方面,所述抗癫痫发作药是苯二氮卓类,例如咪达唑仑。在其他方面,所述抗癫痫发作药是巴比妥类。在还有的方面,所述抗癫痫发作药是乙内酰胺。在一些方面,所述抗癫痫发作药是三聚乙醛。在其他方面,所述抗癫痫发作药是溴化钾。在一些方面,所述抗癫痫发作药是脂肪酸。在其他方面,所述抗癫痫发作药是托吡酯。

[0204] 在对神经毒剂暴露的对象施用解毒剂的那些方面,所述式I或II的化合物在施用所述解毒剂后施用。例如,所述式I或II的化合物可以在施用乙酰胆碱酯酶再活化剂后和/或施用乙酰胆碱受体的反向拮抗剂后施用。

[0205] 在对神经毒剂暴露的对象施用抗癫痫发作药的那些方面,所述式I或II的化合物可以与施用所述抗癫痫发作药同时施用。所述式I或II的化合物可以与施用抗癫痫发作药基本上同时施用,例如,在抗癫痫发作药施用的约5分钟内。在其他实施方式中,所述式I或II的化合物在施用抗癫痫发作药之前施用。在其他实施方式中,所述式I或II的化合物在施用抗癫痫发作药之后施用。

[0206] 所述包含式I或II的化合物或其药学上可接受的盐的药物组合物可以静脉内施用。在其他方面,所述包含式I或II的化合物或其药学上可接受的盐的药物组合物可以经皮施用。在其他方面,所述包含式I或II的化合物或其药学上可接受的盐的药物组合物可以肌内施用。在其他方面,所述包含式I或II的化合物或其药学上可接受的盐的药物组合物可以骨内施用。在其他方面,所述包含式I或II的化合物或其药学上可接受的盐的药物组合物可以皮下施用。

[0207] 用于所述方法的优选药物组合物包含所述式I或II的化合物或其药学上可接受的盐,以及一种或多种药学上可接受的赋形剂。优选的药物组合物包含所述式I或II的化合物或其药学上可接受的盐、甘露醇、聚山梨醇酯(例如,聚山梨醇酯80)、聚维酮(例如聚维酮K12)、任选的pH调节剂(例如NaOH或HCl)、和水。

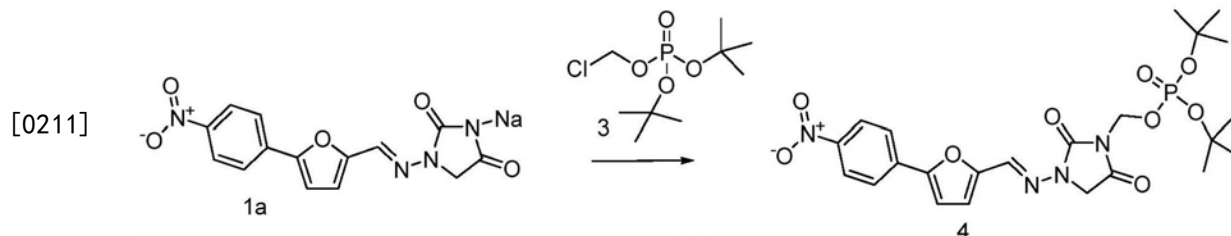
[0208] 根据本公开,与施用参比目录中的丹曲林产品例如RYANODEX®相比,施用如本文所公开的化合物和/或药物组合物将在对象中产生基本等同的AUC。在其他方面,与比较组合物相比,施用如本文所公开的化合物和/或药物组合物将在对象中产生基本上等同的AUC。例如,在一些方面,施用于对象后,所公开的药物组合物的丹曲林的相对平均AUC_(0-t)和AUC_(0-∞)的90%置信区间(CI),将分别在施用参比目录中的丹曲林产品例如RYANODEX®后丹曲林的相对平均AUC_(0-t)和AUC_(0-∞)的80%至125%内(例如80%、85%、90%、95%、100%、105%、110%、115%、120%或125%)。在一些方面,施用于对象后,所公开的药物组合物的丹曲林的相对平均AUC_(0-t)和AUC_(0-∞)的90%置信区间(CI),将分别在施用比较产品后丹曲林的相对平均AUC_(0-t)和AUC_(0-∞)的80%至125%内(例如80%、85%、90%、95%、100%、105%、110%、115%、120%或125%)。

[0209] 提供以下实施例以说明在本公开内描述的一些概念。尽管每个实施例被认为提供

了本公开的具体的个体实施方式,但是这些实施例均不应被认为是对本文中描述的更通用的实施方式的限制。在以下实施例中,已努力确保关于所用的数字(例如量、温度等)的准确性,但应考虑一些实验误差和偏差。

具体实施方式

[0210] 实施例1

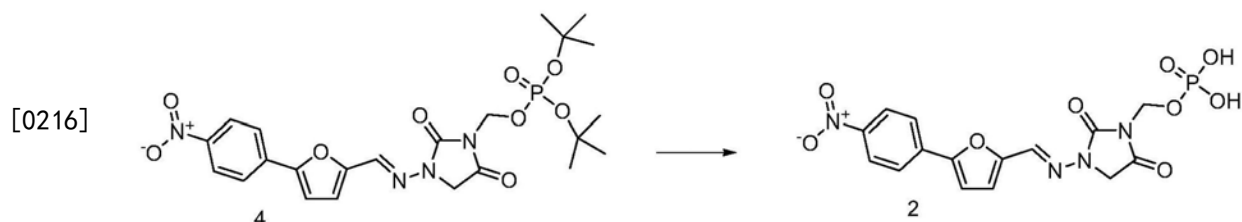


[0212] 将丹曲林钠(1eq.)溶解在无水二甲基甲酰胺中。添加试剂3(1eq.),并将所述反应混合物在氮气下在60°C搅拌。4h后,添加另一当量的试剂3,将反应在60°C搅拌过夜。然后将反应用乙酸乙酯稀释并用饱和氯化钠洗涤两次。使层分离。有机层经硫酸钠干燥并真空浓缩。粗产物使用硅胶色谱法提纯。分离目标产物,纯度为90-95%。¹H NMR与对目标产物的预测相符。

[0213] 实施例1,方法A将1a用P₂O₅干燥过夜。在0°C下向1a(500mg,1.48mmol)在DMF(10mL)中的混合物添加3(0.84mL,3.72mmol)、随后添加NaI(245mg,1.63mmol)。所生成的混合物在室温下搅拌64h。将所述混合物用EtOAc(30mL)和盐水(20mL)稀释。分离有机层,用水(2x15mL)洗涤,经无水Na₂SO₄干燥,过滤并蒸发。所述粗残余物通过快速色谱法提纯(两次),用0-10%MeOH/CH₂Cl₂洗脱,得到目标化合物4(355mg,45%),为黄色固体。

[0214] 实施例1,方法B:将1a用P₂O₅干燥过夜。在室温下向1a(8.0g,23.8mmol)在DMF(160mL)中的混合物添加3(6.5mL,28.79mmol)、随后添加NaI(4.28g,28.55mmol)。所生成的混合物在室温下搅拌40h。将所述混合物用EtOAc(250mL)和盐水(60mL)稀释。分离有机层,用水(2x75mL)洗涤,经无水Na₂SO₄干燥,过滤并蒸发。将残余物用CH₂Cl₂-己烷研磨,产生黄色固体(~7g)。该固体通过快速色谱法提纯(两次,失活的SiO₂),用0-10%MeOH/CH₂Cl₂洗脱,得到目标化合物4(1.92g,15%),为黄色固体。

[0215] 实施例2

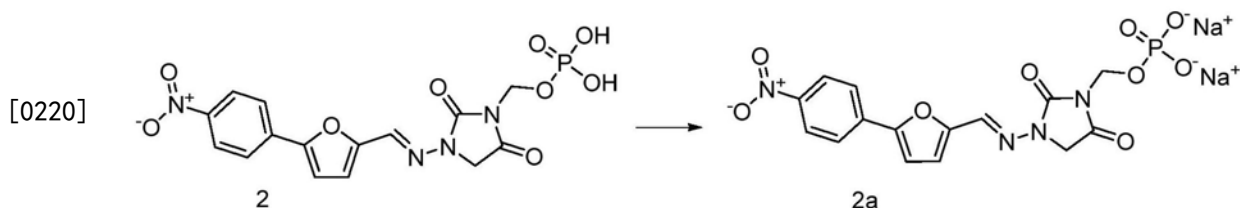


[0217] 在环境温度下,用1mL的三氟乙酸/水的9/1混合物处理化合物4的样品20-30min。立即用高真空除去过量的TFA,并通过过滤收集由此产生的固体,用水(5mL)洗涤并晾干。通过LC/MS分析起始材料、反应混合物和最终产物,以确定在脱保护条件期间是否2复转为丹曲林。没有观察到2复转为丹曲林。产物的¹H NMR与对目标产物的预测相符。

[0218] 实施例2,方法A:向4(886mg,1.65mmol)在CH₂Cl₂(9mL)中的混合物添加TFA(9mL)。将所生成的混合物在室温下搅拌3h。在旋转蒸发器上将溶剂蒸发至干。将由此产生的残余

物用己烷研磨1h,将黄色固体过滤并干燥,产生目标化合物2 (660mg,94%)。

[0219] 实施例3



[0221] 将50mg的2与3mL甲醇混合(完全溶解),并施加于1g Na⁺离子交换柱上。将所述化合物用甲醇洗脱,冻干后产生18mg (36%回收率)的橙色固体。将该物质溶解于水中,并在搅拌下通过添加小等份的0.1M NaOH小心地滴定至pH 8.5。然后将所述溶液冻干,产生橙色固体,化合物2a。所述样品在冻干前后的LC/MS值一致,这表明在离子交换期间未发生复转为丹曲林。所述产物的¹H NMR与对目标产物的预测相符。

[0222] 实施例3,方法A:在室温下向2 (500mg,1.17mmol) 在水 (63mL,HPLC级) 中的经搅拌的悬液以650μL等份并随后立即快速涡旋添加0.1N NaOH (23.6mL,2.34mmol),直至pH达到8.5。过滤所述溶液,并将滤液冻干过夜,产生标题化合物2a (530mg,96%),为黄色固体。MS (CI) m/z = 424.9 [M]⁺。¹H NMR (300MHz, D₂O) : δ 8.08 (d, J = 8.8Hz, 2H), 7.72 (d, J = 8.8Hz, 2H), 7.59 (s, 1H), 6.98 (d, J = 3.6Hz, 1H), 6.86 (d, J = 3.6Hz, 1H), 5.19 (d, J = 6.0Hz, 2H), 4.32 (s, 2H)。

[0223] 实施例4. 在25°C下通过碱性磷酸酶将2a转化为丹曲林

[0224] 与碱性磷酸酶一起温育

[0225] 将前药2a与纯化的碱性磷酸酶在25°C下一起温育。最终反应混合物在pH 7.4的1X PBS中含有约20μg/mL前药和50μU/μL碱性磷酸酶(来自小牛肠,Sigma#11097075001)。还制备了在1X PBS pH 7.4中含有20μg/mL前药但没有酶的对照混合物。所述酶反应混合物保存在25°C,在0.9h、3.2h、5.5h、7.7h和19.9h时通过HPLC进样10μL等份并进行分析。所述对照混合物也保存在25°C下,在1.5h、3.8h、6.6h、8.3h和20.4h时通过HPLC进样10μL等份并进行分析。

[0226] 通过HPLC分析样品

[0227] 使用维持在25°C下并配备有PDA检测器和Restek Ultra C18柱(5μm,250x 4.6mm)的Waters 2695Alliance系统进行分析。使用梯度方法,以含有乙腈的流动相A和含有33:67的乙腈:磷酸盐缓冲液pH 6.9的流动相B来分析样品。用100%流动相B对柱进行平衡,然后在该组成下保持19min。然后经过5min将流动相A增至55%。将柱用55%A洗涤2min,经过2min返回到100%B,然后用100%B经过5min重新平衡,总运行时间为33min。进样10μL样品,并通过375nm的UV检测分析物。所述前药在大约3.1分钟时洗脱,而丹曲林在大约15.4分钟时洗脱。随时间监测峰面积的变化,以确定前药向丹曲林的转化。峰面积随时间的曲线示于图1和图2。

[0228] 实施例5. 22°C下大鼠血浆中2a向丹曲林的转化

[0229] 与血浆一起温育

[0230] 如下进行体外实验:在22°C下将40μL溶解在DMF中的约10mg/mL 2a添加到360μL来自雄性Sprague Dawley大鼠的先前冷冻的大鼠血浆中。将加标的血浆(spiked plasma)保

存在22℃,并在加标后25min、3h和20h取50μL等份试样。所述等份试样立即用50μL乙腈处理,并通过涡旋混合,然后在4000rpm下于25℃离心5min。将50μL上清液在33:67的乙腈:磷酸盐缓冲液pH 6.9中稀释50倍,并转移至玻璃小瓶中,以进行HPLC分析。

[0231] 样品的HPLC分析

[0232] 使用维持在25℃并配备有PDA检测器和Restek Ultra C18柱(5μm,250x 4.6mm)的Waters 2695Alliance系统进行分析。使用梯度方法,以含有乙腈的流动相A和含有33:67的乙腈:磷酸盐缓冲液pH 6.9的流动相B来分析样品。用100%流动相B对柱进行平衡,然后在该组成下保持19min。然后经过5min将流动相A增至55%。将柱用55%A洗涤2min,经过2min返回到100%B,然后用100%B经过5min重新平衡,总运行时间为33min。进样10μL样品,并通过375nm的UV检测分析物。所述前药在大约3.1分钟时洗脱,而丹曲林在大约15.4分钟时洗脱。随时间监测峰面积的变化,以确定前药向丹曲林的转化。参见图3。

[0233] 实施例6. 37℃下血浆中2a向丹曲林的转化

[0234] 与血浆一起温育

[0235] 通过在37℃将60μL溶解在DMF中的约10mg/mL前药添加到690μL来自雄性Sprague Dawley大鼠的先前冷冻的大鼠血浆中,进行体外实验。将加标的血浆保存在37℃,并在加标后5、10min、20min、30min、40min、50min、60min、100min、2.5h、3.5h、4h、5h和6.5h取50μL等份试样。所述等份试样立即用50μL乙腈处理,并通过涡旋混合,然后在4000rpm下于25℃离心5min。将50μL上清液转移至玻璃小瓶中,以进行HPLC分析。

[0236] 样品的HPLC分析

[0237] 使用维持在25℃并配备有PDA检测器和Restek Ultra C18柱(5μm,250x 4.6mm)的Waters 2695Alliance系统进行分析。使用梯度方法,用含有0.1%三氟乙酸的水的流动相A和含有0.1%三氟乙酸的乙腈的流动相B以1.0mL/min的流速来分析样品。用67%流动相A/33%流动相B对柱进行平衡,然后在该组成下保持19min。然后经过5min将流动相B增至70%。将柱用70%B洗涤2min,经过2min返回到33%B,然后用33%B经过5min重新平衡,总运行时间为47min。进样5μL样品,并通过375nm的UV检测分析物。所述前药在大约6.5分钟时洗脱,而丹曲林在大约18.5分钟时洗脱。随时间监测峰面积的变化,以确定前药向丹曲林的转化。峰面积随时间的曲线示于图4。

[0238] 实施例7. 向大鼠施用2a后丹曲林的生物利用度

[0239] 方法

[0240] 将化合物2a在pH 8.0的5%甘露醇水溶液(作为张度调节剂)中配制成8mg/mL。向插管的Harlan Sprague Dawley大鼠(3只大鼠/组)IV、SC或IM施用所述制剂,所述大鼠来自Envigo RMS, Inc. (Indianapolis, IN)。每组接受7.5mg/kg的2a,这等于5mg/kg丹曲林当量(DE)。在0、0.033(仅IV)、0.083、0.167、0.33、0.66、1、3、6和9小时时通过颈静脉导管收集全血(0.1mL)。收集后立即将0.1mL全血添加到0.3mL乙腈中,以淬灭前药的生物转化反应。然后将样品放在湿冰上直至离心以除去沉淀物。使用与Applied Biosystems/MDS Sciex API 6500LC/MS/MS系统相连的Waters Acquity UPLC系统上的Phenomenex Synergi 4μm Polar RP 80Å,75x2mm柱,分析沉淀的全血基质中的2a、丹曲林和代谢物5-OH丹曲林。基于用沉淀的全血基质中的每种分析物制备的标准曲线对样品进行定量。

[0241] 类似地,在将Ryanodex以5mg kg⁻¹的剂量静脉内施用于大鼠后,测量丹曲林随时间

的血浆浓度。由于Ryanodex是丹曲林钠的3.5水合物,因此按摩尔计,这相当于 3.9mg kg^{-1} 剂量的丹曲林(即 3.9mg kg^{-1} 丹曲林当量(DE))。

[0242] 曲线下面积(AUC)通过SigmaPlot 12.5软件使用梯形法则计算。

[0243] 结果

[0244] 通过IV、IM和SC途径对大鼠施用2a将导致血液中迅速出现丹曲林。

[0245] 实施例8. 向大鼠施用本公开的化合物后丹曲林的生物利用度

[0246] 方法

[0247] 将本公开的化合物在5%甘露醇水溶液(作为张度调节剂)中配制。向插管的Harlan Sprague Dawley大鼠(3只大鼠/组)IV、SC或IM施用所述制剂,所述大鼠来自Envigo RMS, Inc. (Indianapolis, IN)。每组接受等于 5mg/kg 丹曲林当量(DE)的量。在0、0.033(仅IV)、0.083、0.167、0.33、0.66、1、3、6和9小时时通过颈静脉导管收集全血(0.1mL)。收集后立即将0.1mL全血添加到0.3mL乙腈中以淬灭前药的生物转化反应。然后将样品放在湿冰上直至离心以除去沉淀物。使用与Applied Biosystems/MDS Sciex API 6500LC/MS/MS系统相连的Waters Acquity UPLC系统上的Phenomenex Synergi $4\mu\text{m}$ Polar RP 80\AA , $75\times 2\text{mm}$ 柱,分析沉淀的全血基质中的母体前药、丹曲林和代谢物5-OH丹曲林。基于沉淀的全血基质的每种分析物制备的标准曲线对样品进行定量。

[0248] 类似地,在将Ryanodex以 5mg kg^{-1} 的剂量静脉内施用于大鼠后,测量丹曲林随时间的血浆浓度。由于Ryanodex是丹曲林钠的3.5水合物,因此按摩尔计,这相当于 3.9mg kg^{-1} 剂量的丹曲林(即 3.9mg kg^{-1} 丹曲林当量(DE))。

[0249] 曲线下面积(AUC)通过SigmaPlot 12.5软件使用梯形法则计算。

[0250] 结果

[0251] 通过IV、IM和SC途径对大鼠施用本公开的化合物将导致血液中迅速出现丹曲林。

[0252] 实施例9

[0253] 研究概述

[0254] 研究目的是为了确定本公开内容的化合物(例如化合物2a)在哺乳动物例如狗、猪、兔、啮齿类动物(例如大鼠、小鼠、豚鼠)和灵长类动物(例如猴子、黑猩猩)的生存模型中是否具有神经保护效应。一种示例性模型是大鼠的GD(梭曼)生存模型。

[0255] 在神经毒剂诱发的癫痫发作发动后,将施用单剂本公开化合物的化合物。例如,施用单剂相当于 1mg/mg 至 30mg/kg 丹曲林(例如 10mg/kg 或 30mg/kg)的化合物。本公开化合物的施用可以通过静脉内、皮下、肌内、经皮、骨内。例如,该剂可以静脉内施用。

[0256] 用神经毒剂解毒剂治疗可以促进生存。例如,可以在神经毒剂暴露前(例如皮下(SQ)梭曼注射30分钟前)施用阿索脲氯化物(HI-6),SQ梭曼注射后1分钟施用甲硝阿托品,以及在梭曼诱发的癫痫发作发动达到Racine得分为至少3之后二十分钟施用咪达唑仑。

[0257] 对照组包括一组未处理的(天然的)动物,另一组将在神经毒剂诱发的癫痫发作后(例如,在神经毒剂诱发的癫痫发作后50分钟)接受无菌水。

[0258] 在一段时间内,例如单剂神经毒剂暴露后约28天,进行一系列神经行为测试。测试时间段后的第二天(例如,第29天),所有动物在麻醉下被处死,例如通过放血和心脏内灌注处死。收集每只动物的脑进行显微神经病理学检查,收集每只动物的心脏进行可能的病理学检查。

[0259] 材料

[0260] 梭曼 (GD) 一用0.9%氯化钠稀释。梭曼是一种有机磷神经毒剂,通过与乙酰胆碱酯酶 (AChE) 形成加合物来使该酶失活。

• 化学名: 甲基氟膦酸频哪醇酯

[0261] • 化学式: $C_7H_{16}FO_2P$

• 分子量: 182.17

• MRIGlobal Lot#: GD090415-DOC-1

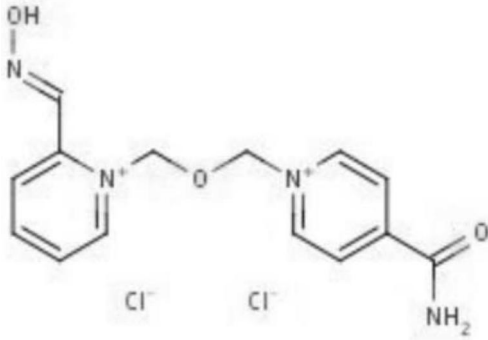
• 一级标准 D: 13972-49-3

[0262] • 纯度: 100%

• 储存条件: $< 4^{\circ}C$

[0263] HI-6: 化学名: [(E)-[1-[(4-氨基甲酰基吡啶-1-鎓-1-基) 甲氧基甲基] 吡啶-2-亚基] 甲基]-氧氮鎓; 甲磺酸盐 (阿索脲氯化物)

[0264] 结构:

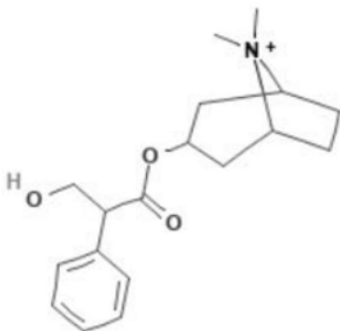


[0265] 化学式: $C_{14}H_{16}Cl_2N_4O_3$

[0267] 分子量: 359.207

[0268] 甲硝阿托品: 化学名: (8,8-二甲基-8-氮鎓双环[3.2.1]辛-3-基) 3-羟基-2-苯基丙酸酯; 硝酸盐

[0269] 结构:



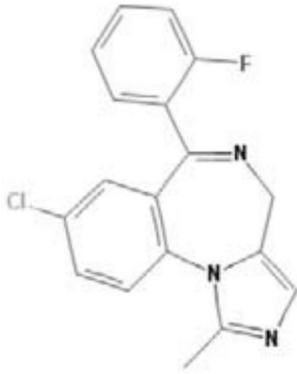
[0270] 化学式: $C_{18}H_{26}N_2O_6$

[0272] 分子量: 366.414

[0273] 咪达唑仑: 化学名: 8-氯-6-(2-氟苯基)-1-甲基-4H-咪唑并[1,5-a][1,4]苯二氮卓

[0274] 结构:

[0275]



[0276] 化学式: $C_{18}H_{13}ClFN_3$

[0277] 分子量: 325.771

[0278] 剂量

[0279] HI-6、梭曼、甲硝阿托品和咪达唑仑: 可以选择单剂HI-6 (IP, 125mg/kg); 梭曼 (SC, 154 μ g/kg, 1.4x LD₅₀), 甲硝阿托品 (IM, 2mg/kg); 和咪达唑仑 (IM, 2mg/kg)。该方案预计引起Racine评分达到至少3的抽搐和数量合格的幸存者用于后续研究。

[0280] 本公开的化合物: 可以施用本文所述的任何本公开的化合物或其药学上可接受的盐。优选的化合物是化合物2a。

[0281] 剂量制备

[0282] 在那些使用GD的实验中, 根据SOP MRI-5821“从研究开发和试验评价 (RDTE) 稀溶液制备标准品和样品 (Preparation of Standards and Samples from Research Development and Testing Evaluation (RDTE) Dilute Solutions)”, 在冰冷的0.9%氯化钠中制备GD。

[0283] Racine等级

[0284] 1=静止不动&目光发直 (staring)

[0285] 2=点头, “湿狗样抖动”

[0286] 3=前肢阵挛

[0287] 4=双侧前肢阵挛

[0288] 5=双侧前肢阵挛, 后肢站立 (rearing) 和失去平衡

[0289] 神经行为试验

[0290] 梭曼暴露损伤的脑区域可包括海马以及内嗅皮质、额叶皮质和顶叶皮质。这些区域含有用于学习、记忆形成、信息处理和其他认知过程的结构和神经回路。为了评价本公开化合物的潜在神经保护效应, 使用一系列需要学习、记忆、感觉运动整合和适应性反应的行为测试来评估动物。这样的实验的例子包括: 1) 蔗糖偏好实验和2) 强迫游泳实验。

[0291] 蔗糖偏好实验

[0292] 蔗糖偏好实验 (SPT) 利用大鼠天然倾向于比常规的水更喜欢糖水。这是一项测量寻求愉悦行为 (快感) 或缺乏愉悦行为 (快感缺乏) 的既定实验, 并要求动物适应装有自来水和1%蔗糖水的瓶子在左侧与右侧位置的改变。

[0293] 在SPT之前, 将大鼠个别笼养, 并随意获取食物和水 (每个笼子中有一个水瓶)。为了SPT的环境适应部分, 将2个水瓶引入每只大鼠的居住笼中, 持续5-6天。水瓶装有使泄漏

最少化的吸管,并大约每24小时称重。在环境适应期之后,将一个水瓶充有约200mL的1%蔗糖溶液,另一个水瓶充有约200mL的自来水。二十四小时后,记录每个瓶子中剩余的液体量。然后转换瓶子的左/右位置,并在二十四小时后再次记录每个瓶子中剩余的液体量。消耗的蔗糖溶液量(mL)表示为在两个24小时时段的每一个期间消耗的液体总体积(蔗糖水加水)的百分比,并在组和天之间进行比较。

[0294] 强迫游泳实验

[0295] 强迫游泳实验(FST)是由Porsolt在1970年代后期作为在啮齿动物中筛查抗抑郁药功效的快速方式开发的。在未处理的(“正常”)啮齿动物中,接近5分钟FST结束时出现的不动性增加被解释为反映了“行为的绝望”,抗抑郁药对此的逆转与这些药剂对人的抗抑郁功效相关。但是,该实验的结构效度由于许多原因而遭到质疑,其中包括:1)在FST中测出抗抑郁药的急性效应,而在临床抑郁患者中,药物却需要4-6周方能实现临床改善;2)FST中的因变量是动物对该实验的急性反应,而不是动物的特性;和3)将漂浮行为解释为‘行为绝望’是拟人的。现在认为,在未处理的大鼠中看到的逐渐不动性反映了对被放入没有逃脱可能性的容器中的急性应激的适应性反应。

[0296] 在FST中,在充有水(30cm高,25°C)的玻璃圆筒形室(46cm H x 30cm D)内测量游泳活动和不动性。使用温度计确保所有动物的水温恒定在24-26°C。进行了两个游泳时间段,第一个是初步的15min‘预实验’,然后是24小时后的第二个5min‘实验’。对实验时间段进行视频录制。记录FST的每分钟中积极游泳所花的时间和不动所花的时间。

[0297] 神经病理

[0298] 使用6点的半定量评分体系对来自每只动物的7个大脑切片进行显微镜评价。微观病变以6点等级进行分级:

[0299] 0=正常

[0300] 1=每40X显微镜视野中1-5个受影响细胞

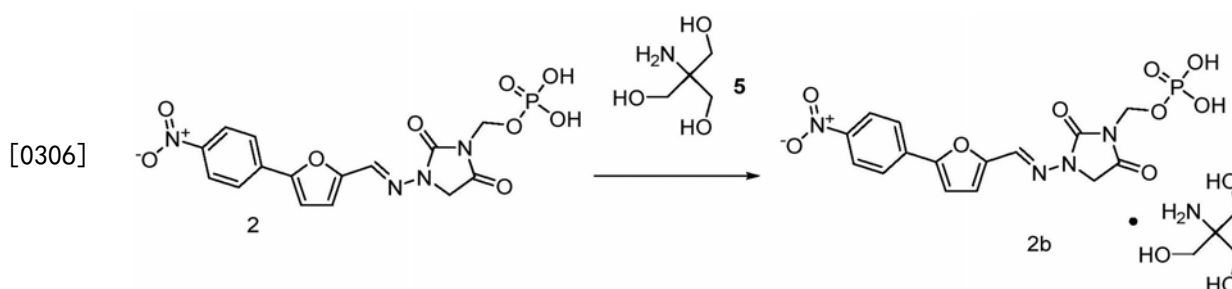
[0301] 2=每40X显微镜视野中6-20个受影响细胞

[0302] 3=每40X显微镜视野中21-50个受影响细胞

[0303] 4=每40X显微镜视野中50%-80%的受影响细胞

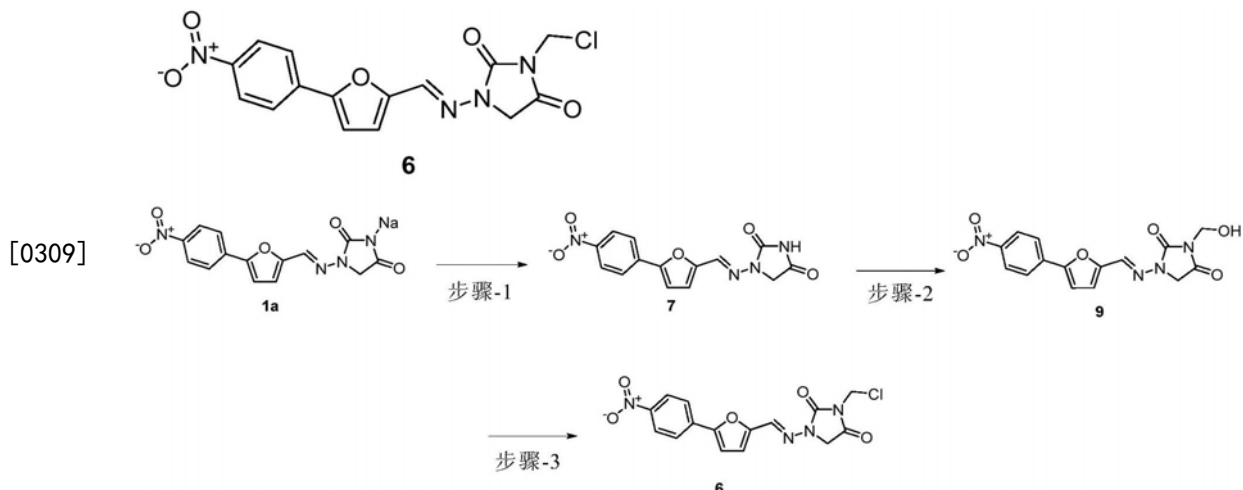
[0304] 5=每40X显微镜视野中>80%的受影响细胞

[0305] 实施例10. 2b的制备



[0307] 在室温下向2(100mg,0.23mmol)在水(12mL,HPLC级)中的经搅拌的悬液滴加溶解在水(5mL)中Tris(5.57mg,0.47mmol)。最终溶液的pH为6.6。过滤所述溶液,并将滤液冻干过夜,产生标题化合物2b(150mg,95%),为黄色固体。MS(CI) $m/z = 424.9 [M]^+$ 。¹H NMR(300MHz,DMSO-d₆): δ 8.24(m,2H),7.93(m,2H),7.73(m,1H),7.12(m,1H),6.97(m,1H),5.20(m,2H),4.40(m,2H),3.63(m,15H)。

[0308] 实施例11.

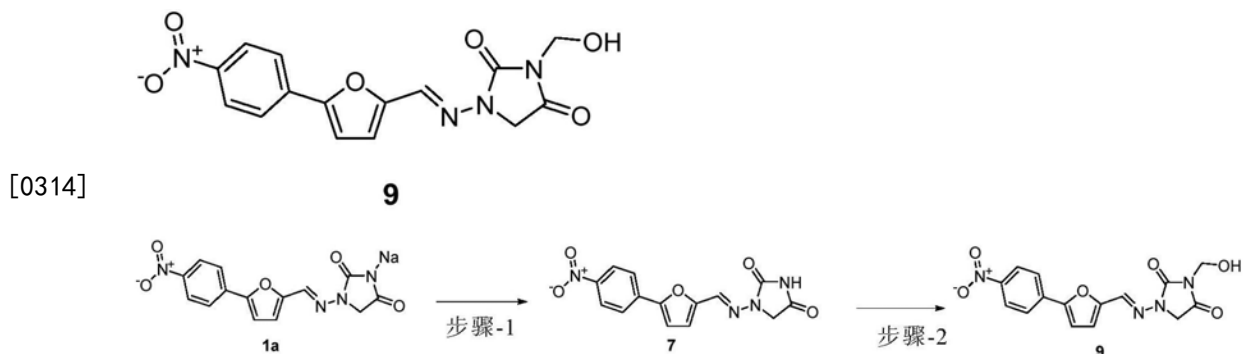


[0310] 步骤1:用 P_2O_5 将1a干燥过夜。室温下向1a (1.0g, 2.97mmol) 在DMF (20mL) 中的混合物添加冰乙酸 (340 μ L, 5.95mmol)。将所述混合物在室温下搅拌过夜。将所述混合物倒在碎冰上, 过滤出固体并用水洗涤。将所得的湿固体经无水 P_2O_5 干燥过夜, 得到目标化合物7 (920mg, 98%), 为黄色固体。

[0311] 步骤2: 向7 (1.35g, 4.29mmol) 在水 (45mL) 中的悬液添加福尔马林 (4.35mL, 57.45mmol, 37% 甲醛水溶液) 继以 K_2CO_3 (51mg, 0.37mmol)。将所述混合物在室温下搅拌24h。过滤所述反应混合物, 并将黄色固体用3% 甲醛水溶液洗涤, 晾干24h, 产生目标化合物9 (1.2g, 82%)。

[0312] 步骤3: 在0 $^{\circ}C$ 下向9 (615mg, 1.78mmol) 在DMF: 丙酮 (40mL, 15:25mL) 中的溶液缓慢添加 PCl_3 (1.2mL, 13.71mmol)。将所述反应混合物在0 $^{\circ}C$ 下搅拌10min并在室温下搅拌2h。然后将所述混合物倒在碎冰上, 并将由此产生的黄色固体过滤, 用水洗涤 (3x 50mL) 并在真空下经 P_2O_5 干燥16h, 产生目标化合物6 (600mg, 92%)。 1H NMR (300MHz, $DMSO-d_6$): δ 8.33 (d, $J=8.5$ Hz, 2H), 8.03 (d, $J=8.8$ Hz, 2H), 7.87 (s, 1H), 7.48 (d, $J=3.3$ Hz, 1H), 7.11 (d, $J=3.6$ Hz, 1H), 5.42 (s, 2H), 4.53 (s, 2H)。

[0313] 实施例12.

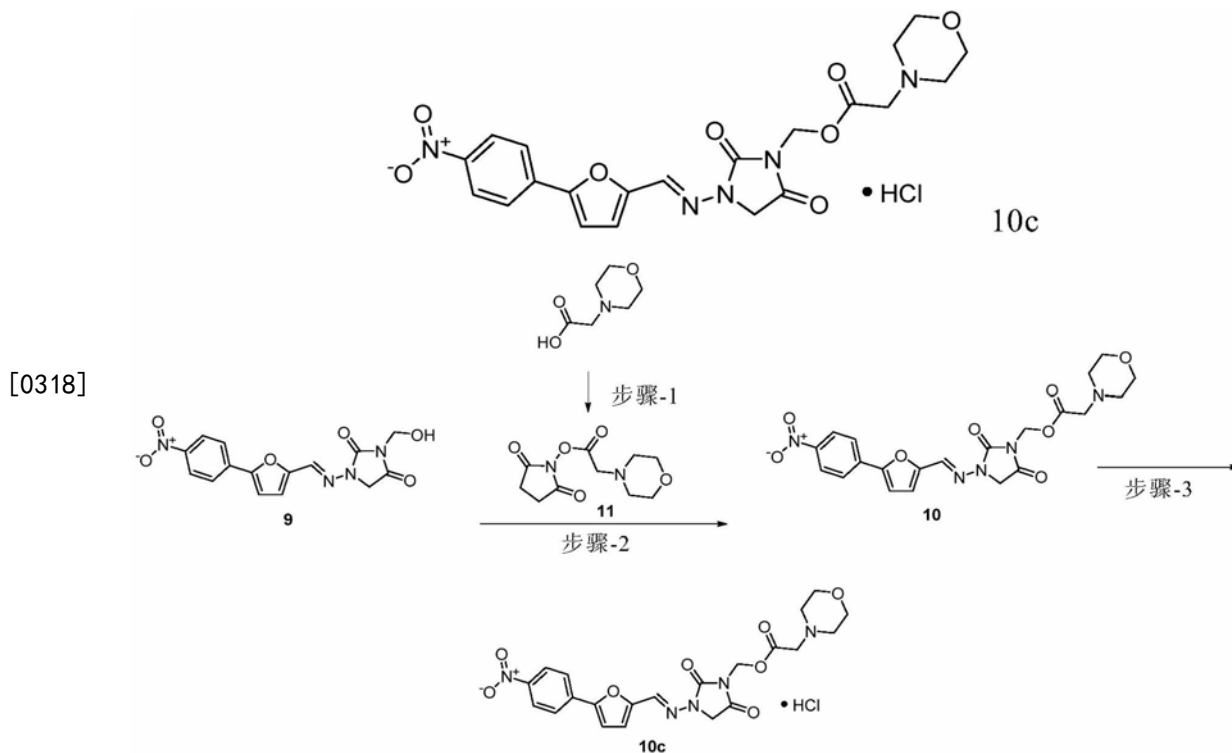


[0315] 步骤1: 将1a用 P_2O_5 干燥过夜。在室温下向1a (1.0g, 2.97mmol) 在DMF (20mL) 中的混合物添加冰乙酸 (340 μ L, 5.95mmol)。将所述反应混合物在室温下搅拌过夜。将所述混合物倒在碎冰上, 将由此产生的固体过滤并用水洗涤。湿固体经无水 P_2O_5 干燥过夜, 得到目标化合物7 (920mg, 98%), 为黄色固体。

[0316] 步骤2: 向7 (90mg, 0.28mmol) 在水 (2.6mL) 中的悬液添加福尔马林 (0.29mL,

3.83mmol, 37% 甲醛水溶液) 继以 K_2CO_3 (3.4mg, 0.02mmol)。将所述混合物在室温下搅拌 24h。过滤所述反应混合物, 并将黄色固体用 3% 甲醛水溶液洗涤, 晾干 24h, 产生目标化合物 9 (86mg, 88%)。MS (CI) $m/z = 343 [M]^+$ 。 1H NMR (300MHz, DMSO- d_6): δ 8.32 (d, $J = 9.0$ Hz, 2H), 8.03 (d, $J = 9.1$ Hz, 2H), 7.83 (s, 1H), 7.47 (d, $J = 3.6$ Hz, 1H), 7.08 (d, $J = 3.6$ Hz, 1H), 6.52 (t, 1H), 4.85 (d, $J = 7.1$ Hz, 2H), 4.45 (s, 2H)。

[0317] 实施例 13.



[0319] 步骤 1: 将无水 DMF (0.8mL, 10.33mmol) 溶解在无水四氢呋喃 (13mL) 中。将该溶液滴加到亚硫酸氯 (0.75mL, 10.33mmol) 溶于四氢呋喃 (9mL) 的经搅拌的溶液中, 并在冰浴中冷却。完成添加并在冰上 30 分钟后, 移去冰浴, 立即添加固体 N-羟基琥珀酰亚胺 (832mg, 7.23mmol) (其完全溶解), 然后添加固体预先成粉状的吗啉乙酸 (1.0g, 6.88mmol)。吗啉乙酸缓慢溶解, 产生均匀的溶液, 该溶液迅速变浑浊。将所述反应在室温下剧烈搅拌过夜。白色的固体用四氢呋喃洗涤, 真空干燥, 产生目标化合物 11 (1.6g, 96%), 为白色固体。

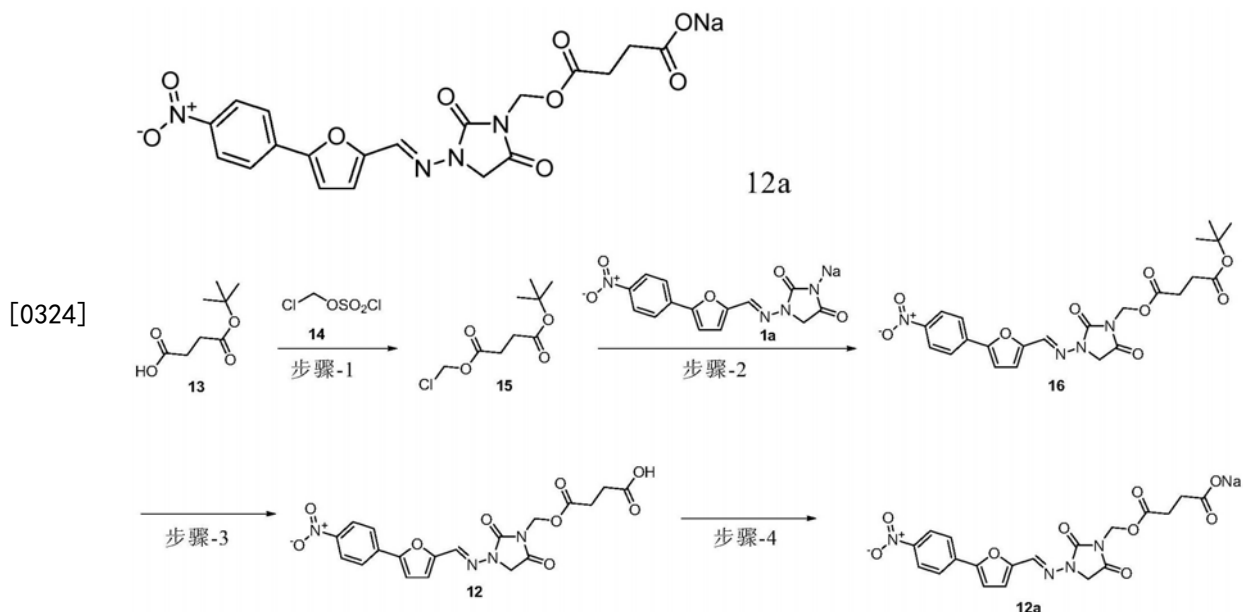
[0320] 步骤 2: 向 9 (660mg, 1.92mmol) 和 11 (928mg, 3.83mmol) 在无水 DMF (12mL) 中的溶液添加三乙胺 (0.39mL, 2.8mmol)。所生成的混合物在 60°C 下搅拌过夜。将所述反应混合物冷却至室温并通过反相色谱法使用乙腈-水作为洗脱液进行提纯。柱级分通过 HPLC 分析, 并将含有产物的级分冻干, 得到纯度为 50% 的粗化合物。该粗产物通过制备型 HPLC 使用乙腈-水再次提纯。将纯级分冻干, 产生标题化合物 10 (100mg, 10%), 为黄色固体。

[0321] 步骤 3: 在室温下, 向 10 (75mg, 0.16mmol) 在无水 1,4-二烷 (4mL) 中的经搅拌的溶液添加 HCl (0.3mL, 4N 的 1,4-二烷溶液), 并将所生成的混合物搅拌 2h。在旋转蒸发器上将溶剂蒸发至干。将由此产生的残余物溶解在水中并冻干过夜, 产生 10c (75mg, 94%)。

[0322] MS (CI) $m/z = 472.1 [M]^+$ 。 1H NMR (300MHz, DMSO- d_6): δ 8.33 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 8.03 (d, $J = 9.1$ Hz, 2H), 7.89 (s, 1H), 7.49 (d, $J = 3.6$ Hz, 1H), 7.11 (d, $J = 4.1$ Hz, 1H), 5.60 (s, 2H), 4.54 (s, 2H), 3.32-3.81 (m, 10H)。 1H NMR (300MHz, D_2O): δ 8.17 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 7.81

(d, J=8.8Hz, 2H), 7.60 (s, 1H), 6.93-7.02 (m, 1H), 6.88-6.92 (m, 1H), 5.73 (s, 2H), 4.39 (s, 2H), 4.26 (s, 2H), 3.90-4.09 (m, 4H), 3.30-3.52 (m, 4H)。

[0323] 实施例14.



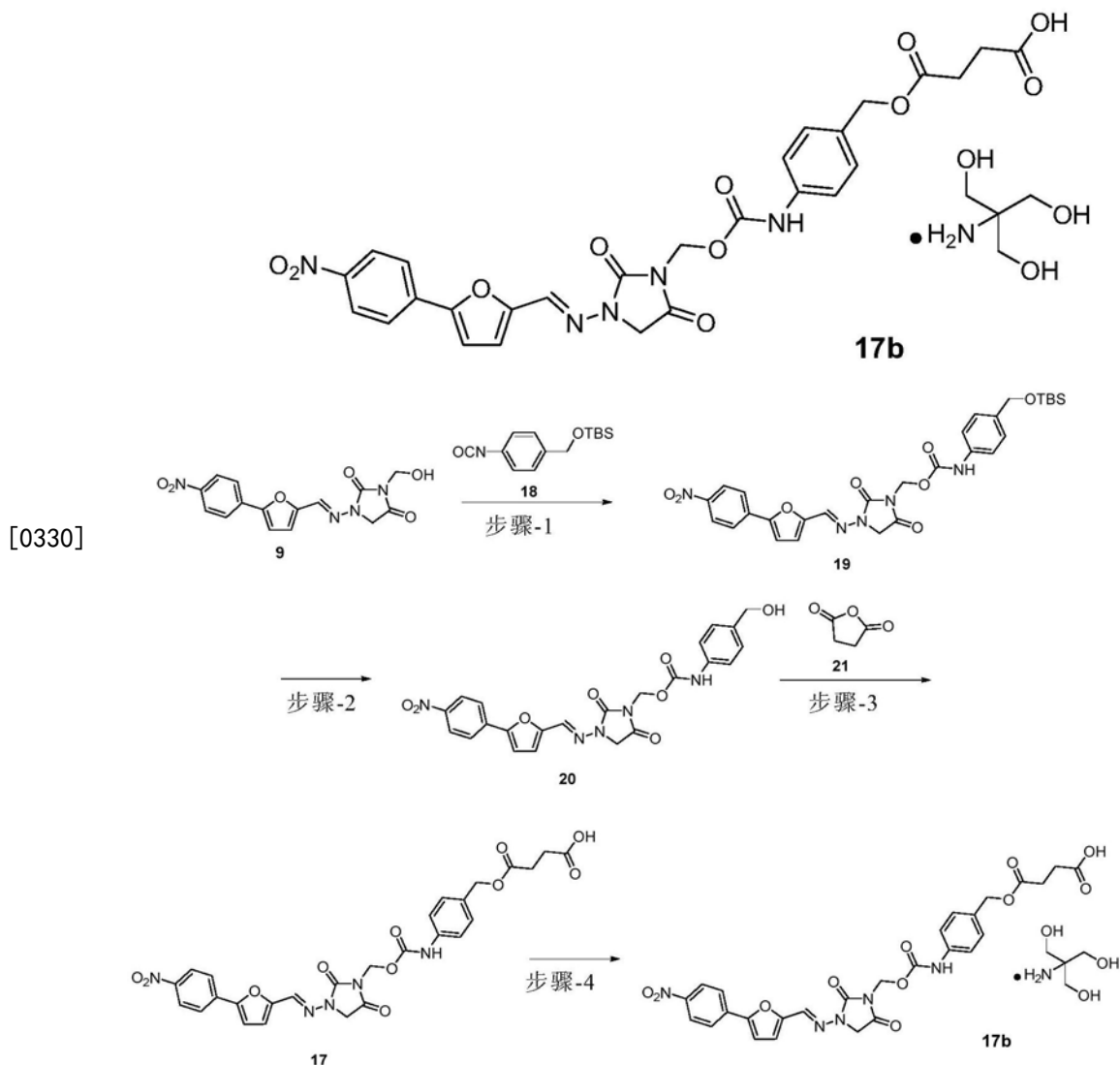
[0325] 步骤1:在0℃下向K₂CO₃ (4.0g, 28.94mmol) 和TBAHSO₄ (240mg, 0.70mmol) 在水 (8mL) 中的混合物添加在CH₂Cl₂ (8mL) 中的13 (2.0g, 11.48mmol)。所生成的混合物在0℃下搅拌20min,然后添加14 (1.3mL, 12.85mmol) 并再次搅拌3h。分离有机层,用水 (2x 5mL) 和饱和盐水 (5mL) 洗涤。CH₂Cl₂层经无水Na₂SO₄干燥,过滤并真空浓缩。粗残余物通过经快速色谱法用0-100%EtOAc/己烷洗脱进行提纯,得到目标化合物15 (2.2g, 86%),为无色胶状物。

[0326] 步骤2:将1a用P₂O₅干燥过夜。在室温下向15 (2.2g, 9.87mmol) 在DMF (35mL) 中的混合物添加1a (1.66g, 4.93mmol)。所生成的混合物在室温下搅拌20h。将所述混合物用EtOAc (50mL) 稀释,并用水 (2x25mL) 和饱和盐水 (15mL) 洗涤。EtOAc层经无水Na₂SO₄干燥,过滤,并真空蒸发。粗残余物通过快速色谱法用0-100%EtOAc/CH₂Cl₂洗脱 (两次) 进行提纯,随后用CH₂Cl₂-己烷研磨,得到目标化合物16 (500mg, 20%),为黄色固体。

[0327] 步骤3:向16 (340mg, 0.68mmol) 在CH₂Cl₂ (18mL) 中的混合物添加TFA (1.8mL)。将所生成的混合物在室温下搅拌过夜。在旋转蒸发器上将溶剂蒸发至干。将由此产生的残余物用己烷研磨1h,将黄色固体过滤并干燥,产生目标化合物12 (300mg, 99%)。

[0328] 步骤4:在室温下向6 (260mg, 0.58mmol) 在水 (36mL, HPLC级) 中的经搅拌的悬液以400μL等份并立即继以快速涡旋来添加0.1N NaOH (5.85mL, 0.58mmol)。最终溶液的pH为6.73。过滤所述溶液,并将滤液冻干过夜,产生标题化合物12a (150mg, 55%),为黄色固体。MS (CI) m/z = 445.1 [M]⁺。¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆): δ 8.34 (d, J=8.8Hz, 2H), 8.04 (d, J=8.8Hz, 2H), 7.87 (s, 1H), 7.49 (d, J=3.6Hz, 1H), 7.11 (d, J=3.8Hz, 1H), 5.43 (s, 2H), 4.51 (s, 2H), 2.40 (m, 2H), 2.15 (m, 2H)。

[0329] 实施例15.



[0331] 步骤1:向化合物9 (500mg, 1.45mmol) 在无水DMF (10mL) 中的溶液添加在DMF (2mL) 中的化合物18 (488mg, 1.85mmol), 然后添加TEA (0.3mL, 2.2mmol)。将所生成的混合物在室温下搅拌16h。将所述混合物用EtOAc (50mL) 稀释, 用水 (2x 15mL) 洗涤。有机层经无水Na₂SO₄ 干燥, 过滤并蒸发至干。将粗产物通过快速色谱法用0-10%MeOH/CH₂Cl₂洗脱进行两次提纯, 得到目标化合物19 (350g, 40%), 为黄色固体。

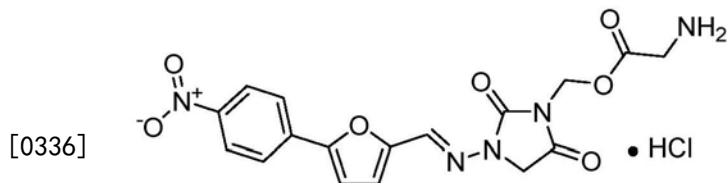
[0332] 步骤2:向化合物19 (200mg, 0.32mmol) 在MeOH:1,4-二烷 (1:1, 6mL) 中的溶液添加对甲苯磺酸一水合物 (63mg, 0.32mmol)。将澄清的溶液在室温下搅拌16h。在旋转蒸发器上将溶剂蒸发至干。残余物通过快速色谱法用0-10%MeOH/CH₂Cl₂洗脱进行提纯, 得到目标化合物20 (125g, 77%), 为黄色固体。

[0333] 步骤3:向化合物20 (120mg, 0.24mmol) 和化合物21 (26.4mg, 0.26mmol) 在间二甲苯:1,4-二恶烷 (1:1, 16mL) 中的溶液添加对甲苯磺酸一水合物 (15mg, 0.07mmol) 和4Å分子筛 (100mg)。将所生成的混合物回流16h。反应混合物冷却至室温, 用1,4-二烷 (30mL) 稀释并过滤。将滤液蒸发, 并将粗残余物通过快速色谱法用0-10%MeOH/CH₂Cl₂洗脱进行两次提纯, 得到目标化合物17 (16mg, 11%), 为黄色固体。

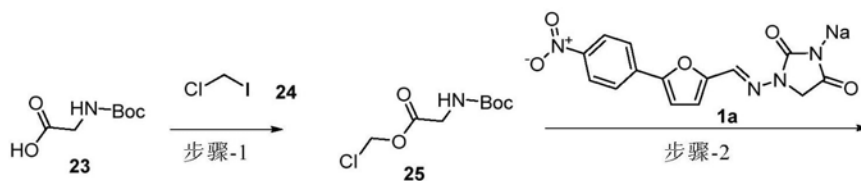
[0334] 步骤4:在室温下向17 (5mg, 8.4μmol) 在水 (3mL, HPLC级) 中的经搅拌的悬液滴加0.1N Tris (90μL, 8.9μmol)。将所述混合物在室温下搅拌3h。将溶液过滤, 并将滤液冻干过

夜,产生标题化合物17b (6mg, 100%), 为黄色固体。MS (CI) $m/z=594.1 [M]^+$ 。¹H NMR (300MHz, DMSO- d_6): δ 9.96 (brs, 1H), 8.34 (d, $J=8.8$ Hz, 2H), 8.05 (d, $J=8.5$ Hz, 2H), 7.89 (s, 1H), 7.5 (d, $J=3.2$ Hz, 1H), 7.46 (d, $J=8.8$ Hz, 2H), 7.29 (d, $J=8.5$ Hz, 2H), 7.12 (d, $J=3.5$ Hz, 1H), 5.57 (s, 2H), 4.99 (s, 2H), 4.55 (s, 2H), 3.23-3.32 (m, 9H), 2.33-2.36 (m, 4H)。

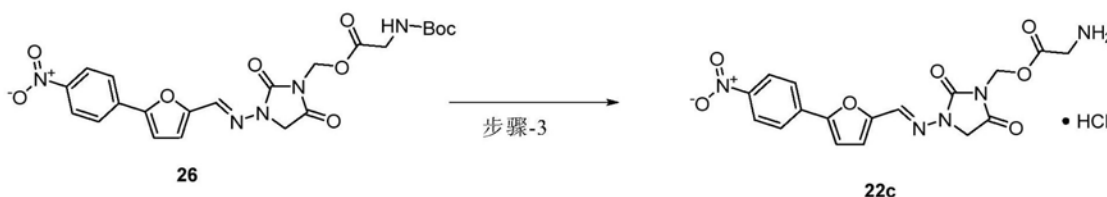
[0335] 实施例16.



22c



[0337]



[0338] 步骤1: 在室温下向23 (2.5g, 14.28mmol) 在DMF (30mL) 中的混合物添加三乙胺 (3.47mL, 24.93mmol), 然后添加24 (3.92mL, 53.9mmol)。将所生成的混合物在室温下搅拌40h。所述混合物用EtOAc (100mL) 和水 (50mL) 稀释。将EtOAc层用水 (2x 25mL)、5%NaHCO₃ (25mL) 和饱和盐水 (15mL) 洗涤。所述EtOAc层经无水Na₂SO₄干燥并真空浓缩。粗残余物通过快速色谱法用0-100%EtOAc/己烷洗脱进行提纯, 得到目标化合物25 (657mg, 21%), 为无色油状物。

[0339] 步骤2: 将1a用P₂O₅干燥过夜。在室温下向1a (647mg, 1.92mmol) 在DMF (12mL) 中的混合物添加25 (647mg, 2.89mmol)。将所生成的混合物在室温下搅拌110h。所述混合物用EtOAc (100mL) 稀释, 用水 (2x 15mL) 和饱和盐水 (15mL) 洗涤。EtOAc层经无水Na₂SO₄干燥, 过滤, 并真空蒸发。粗残余物通过快速色谱法用0-100%EtOAc/CH₂Cl₂洗脱进行提纯, 得到目标化合物26 (260mg, 27%), 为黄色固体。

[0340] 步骤3: 在室温下, 向26 (210mg, 0.41mmol) 在无水1,4-二烷 (4mL) 中的经搅拌的溶液添加HCl (4mL, 4N的1,4-二烷溶液), 并将所生成的混合物搅拌过夜。在旋转蒸发器上将溶剂蒸发至干。由此产生的残余物用己烷研磨1h, 并将黄色固体过滤并干燥, 产生标题化合物22c (153mg, 83%)。[M]⁺MS (CI) $m/z=402.1 [M]^+$ 。¹H NMR (300MHz, DMSO- d_6): δ 8.47 (brs, 3H), 8.34 (d, $J=8.8$ Hz, 2H), 8.04 (d, $J=8.8$ Hz, 2H), 7.91 (s, 1H), 7.50 (d, $J=3.6$ Hz, 1H), 7.12 (d, $J=3.6$ Hz, 1H), 5.61 (s, 2H), 4.56 (s, 2H), 3.85 (s, 2H)。

[0341] 实施例17.通用UPLC材料和方法

[0342] 使用配备Agilent Zorbax Eclipse Plus C18柱(2.1x50mm,1.8 μ m)的Agilent 1290Infinity II超高效液相色谱系统进行LC-MS分析。使用二极管阵列检测器在210nm和385nm处监测洗脱。流动相A为含0.1% (v/v) 三氟乙酸的水,流动相B为含0.1% 三氟乙酸的乙腈。对每个样品进样10 μ L,并使用线性梯度洗脱,所述线性梯度以0.5mL/min的流速从25%B开始并在4分钟内增至43%B。所述液相色谱系统与Agilent 6420三重四极杆质谱仪偶联。

[0343] 用于浓度测量的HPLC标准曲线

[0344] 称重约1mg的目的化合物,并使用25%乙腈(在水中v/v)溶解至1mg/mL。使用25%乙腈制备前药的10倍稀释液,得到100 μ g/mL溶液。使用25%乙腈进行一系列2倍稀释以获得50、25、12.5和6.25 μ g/mL溶液。对于每个样品,使用在所述通用UPLC材料和方法部分中描述的设备进行梯度分析10 μ L。通过对385nm色谱图进行手动积分并根据浓度绘制峰面积,生成所述浓度的标准曲线。

[0345] 药代动力学分析

[0346] 在每个时间点,将400 μ L血液收集到K2EDTA管中,然后在离心前置于冰上。离心后,将100 μ L血浆与300 μ L乙腈合并,然后离心以除去沉淀的物质。使用在通用UPLC材料和方法部分中的梯度分析所述样品。如下为每个实验创建丹曲林标准曲线:将3.8mg的丹曲林钠(dantrium)溶解在14.9mL的50%甲醇(v/v)的水溶液中。将丹曲林钠稀释到1:3沉淀的大鼠血液:乙腈的上清液中,以生成用于标准曲线的样品。标准曲线的范围从5000至5ng/mL。使用二极管阵列检测器以及质谱仪的多反应监测功能,在385nm处监测丹曲林的吸光度。

[0347] 化合物2a在血浆中的转化和药代动力学

[0348] 为了测量在大鼠血浆中化合物2a向丹曲林的转化,将1mg的化合物2a在水中溶解至1mg/mL。将100 μ L等份的化合物2a与取自Sprague Dawley大鼠的900 μ L血浆合并。然后将血浆反应放在37 $^{\circ}$ C水浴中。血浆中化合物2a的初始浓度为100 μ g/mL。如下制备初始样品:立即从血浆反应中取出100 μ L并将其与100 μ L的乙腈混合以淬灭反应,这引起沉淀。通过在25 $^{\circ}$ C下以15000rpm离心5分钟将不溶物沉淀成团。通过将75 μ L的上清液与75 μ L的水合并,制备用于LC-MS分析的样品。如下进行LC-MS分析:进样10 μ L,并使用在通用UPLC材料和方法部分中描述的设备进行梯度洗脱样品。在10、30、45、60、120、180和240分钟后制备其他样品。通过对385nm色谱图中的峰手动积分来定量测试化合物的损失和丹曲林的增加(图5)。通过对所述数据进行指数函数拟合获得化合物2a在这些条件下的半衰期。化合物2a的半衰期为82分钟。还进行了使用磷酸盐缓冲盐水代替大鼠血浆的阴性对照,并未观察到转化。

[0349] 通过给静脉插管的Sprague-Dawley大鼠给药,并使用LC-MS分析血浆中的丹曲林,测定在活大鼠中施用化合物2a后丹曲林的血浆药代动力学(图6和表1)。给药、样品收集和分析由MPI Research进行。静脉内剂量通过颈静脉插管施用。通过将一半的剂量注射到左后肢的大块肌肉中并将另一半的剂量注射到右后肢中来施用肌肉剂量。每个测试组有五只大鼠。将化合物2a在无菌过滤的5%甘露醇水溶液(w/v)中溶解至8mg/mL,以得到7.5mg/kg的剂量水平和0.94mL/kg的剂量体积。在施用前和施用后0.033、0.083、0.167、和0.33、0.66、1、2、3、6、9小时收集血浆。

[0350] 在每个实验中,通过IV、IM或SC途径施用2a后,仅观察到痕量的所述化合物。因此,

仅按照丹曲林的浓度进行药代动力学测量。

[0351] 表1. 通过静脉内和肌肉内途径施用化合物2a后, 丹曲林的血浆生物利用度

	施用途径	AUC(ng*hr/mL)	AUC(μ g*hr/ml)	%生物利用度
[0352]	IV	52148	5.2148	100
	IM	40565	4.0565	77.8

[0353] 在第二个分析中, 进行了化合物2a在活大鼠中的全血药代动力学(图7和表2)。每个测试组包括三只大鼠。将化合物2a在无菌过滤的5%甘露醇水溶液(w/v)中溶解至8mg/mL, 以得到7.5mg/kg的剂量水平和0.94mL/kg的剂量体积。在施用前以及施用后0.033、0.083、0.167、和0.33、0.66、1、2、3、6、9小时收集血液。将全血样品在乙腈中稀释4倍, 并离心去除沉淀物。

[0354] 表2. 通过静脉内和肌内途径施用化合物2a后, 丹曲林的全血生物利用度

	施用途径	AUC(ng*hr/mL)	AUC(μ g*hr/ml)	%生物利用度
[0355]	IV	47528	4.7528	100
	IM	45297	4.5297	95.3

[0356] 在活大鼠中进行了化合物2a的另一种药代动力学分析(图8和9, 表3)。每个测试组有五只大鼠。在无菌过滤的5%甘露醇水溶液(w/v)中将化合物2a溶解至8mg/mL, 以得到7.5mg/kg的剂量水平和0.94mL/kg的剂量体积。在施用前以及施用后0.033、0.083、0.167、和0.33、0.66、1、2、3、6、9小时收集血液。将全血样品在乙腈中稀释4倍, 并离心去除沉淀物。通过将血液放入K2EDTA管中然后离心获得血浆样品。然后将所生成的血浆吸出并在乙腈中稀释4倍, 然后进行另一轮离心以除去沉淀的物质。

[0357] 表3. 通过静脉内、肌内和皮下途径施用化合物2a后, 丹曲林的生物利用度

	施用途径	AUC(ng*hr/mL)	AUC(μ g*hr/ml)	%生物利用度
	IV ^a	41906	4.1906	100
	IM ^a	33861	3.3861	80.8
[0358]	SC ^a	26388	2.6388	64.0
	IV ^b	40298	4.0298	100
	IM ^b	22857	2.2857	56.7
	SC ^b	20019	2.0019	49.7

[0359] ^a 全血分析 ^b 血浆分析

[0360] 化合物2b在血浆中的转化和药代动力学

[0361] 为了测量在大鼠血浆中化合物2b向丹曲林的转化, 将1mg的化合物2b在水中溶解至1mg/mL。将100 μ L等份的化合物2b与取自Sprague Dawley大鼠的900 μ L血浆合并。然后将血浆反应放在37 $^{\circ}$ C水浴中。血浆中化合物2b的初始浓度为100 μ g/mL。如下制备初始样品: 立即从血浆反应中取出100 μ L并与100 μ L的乙腈混合以淬灭反应, 这引起沉淀。通过在25 $^{\circ}$ C下以15000rpm离心5分钟将不溶物沉淀成团。通过将75 μ L的上清液与75 μ L的水合并, 制备用于

LC-MS分析的样品。通过进样10 μ L进行LC-MS分析,并使用在通用UPLC材料和方法部分中描述的设备 and 梯度来洗脱样品。在15、30、45、60、120、180和240分钟后制备其他样品。通过对385nm色谱图中的峰手动积分来定量化合物2的损失和丹曲林的增加(图10)。通过对所述数据进行指数函数拟合获得化合物2b在这些条件下的半衰期。化合物2b的半衰期为77分钟。还进行了使用磷酸盐缓冲盐水代替大鼠血浆的阴性对照,并未观察到转化。

[0362] 通过给静脉插管的Sprague-Dawley大鼠给药,并使用LC-MS分析血液中的丹曲林,测定在活大鼠中施用化合物2b后丹曲林的药代动力学(图11和表4)。给药、样品收集和分析由MPI Research进行。静脉内剂量通过颈静脉插管施用。肌肉剂量通过将一半的剂量注射到左后肢的大块肌肉中并将另一半的剂量注射到右后肢中来施用。每个测试组有五只大鼠。将化合物2b在无菌过滤的5%甘露醇水溶液(w/v)中溶解至11.4mg/mL,以得到10.6mg/kg的剂量水平和0.94mL/kg的剂量体积。在施用前和施用后0.033、0.083、0.167、和0.33、0.66、1、2、3、6、9小时收集血浆。

[0363] 表4. 通过静脉内和肌肉内途径施用化合物2b后,丹曲林的血浆生物利用度

	施用途径	AUC(ng*hr/mL)	AUC(μ g*hr/ml)	%生物利用度
[0364]	IV	55748	5.5749	100
	IM	41947	4.1947	75.2

[0365] 实施例18. 化合物10c在血浆中的复转

[0366] 为了测量在大鼠血浆中10c向丹曲林的转化,将0.9mg的10c在水中溶解至1mg/mL。将100 μ L等份的10c与取自Sprague Dawley大鼠的血浆合并。然后将血浆反应放在37 $^{\circ}$ C水浴中。血浆中10c的初始浓度为100 μ g/mL。如下制备初始样品:立即从血浆反应中取出100 μ L并将其与100 μ L的乙腈混合以淬灭反应,这引起沉淀。通过在25 $^{\circ}$ C下以15000rpm离心5分钟将不溶物沉淀成团。通过将75 μ L的上清液与75 μ L的水合并,制备用于LC-MS分析的样品。通过进样10 μ L进行LC-MS分析,并使用在通用UPLC材料和方法部分中描述的设备 and 梯度来洗脱样品。在10、20、35、45和60分钟后制备其他样品。通过对385nm色谱图中的峰手动积分来定量10c的损失和丹曲林的增加(图10)。通过对所述数据进行指数函数拟合获得10c在这些条件下的半衰期。在与血浆温育的前10分钟内,10c已完全转化为丹曲林。半衰期估算为1.9min。还进行了使用磷酸盐缓冲盐水代替大鼠血浆的阴性对照,并观察到向丹曲林的缓慢转化。10c在磷酸盐缓冲盐水中的半衰期为294分钟。参见图12。

[0367] 实施例19. 化合物12a血浆转化和药代动力学

[0368] 为了测量在大鼠血浆中12a向丹曲林的转化,在水中制备12a的1mg/mL溶液。将100 μ L等份的12a与取自Sprague Dawley大鼠的血浆合并。然后将血浆反应放在37 $^{\circ}$ C水浴中。血浆中12a的初始浓度为100 μ g/mL。如下制备初始样品:立即从血浆反应中取出100 μ L并将其与100 μ L的乙腈混合以淬灭反应,这引起沉淀。通过在25 $^{\circ}$ C下以15000rpm离心5分钟将不溶物沉淀成团。通过将75 μ L的上清液与75 μ L的水合并,制备用于LC-MS分析的样品。通过进样10 μ L进行LC-MS分析,并使用在通用UPLC材料和方法部分中描述的设备 and 梯度来洗脱样品。在10、20、35、45、60、75和150分钟后制备其他样品。通过对385nm色谱图中的峰手动积分来定量12a的损失和丹曲林的增加(图13)。通过对所述数据进行指数函数拟合获得12a在这些条件下的半衰期。计算半衰期为12.2min。还进行了使用磷酸盐缓冲盐水代替大鼠血浆的阴

性对照,半衰期大于150分钟。

[0369] 以与22c相同的方式测定12a的药代动力学性质,不同之处在于将化合物在5%甘露醇中溶解至5mg/mL,以提供4mg/kg的剂量水平和0.8mL/kg的剂量体积(图14)。

[0370] 实施例20. 化合物17b血浆转化

[0371] 为了生成用于计算17b浓度的标准曲线,我们将1mg的化合物溶解在200 μ L的二甲基甲酰胺中,以获得5mg/mL的溶液。将所述5mg/mL溶液在水中稀释5倍,然后将其于25 $^{\circ}$ C以15000rpm离心5min。将上清液用于在25%乙腈的水溶液中进行10倍稀释,得到100 μ g/mL溶液。使用25%乙腈进行一系列2倍稀释,得到50、25、12.5和6.25 μ g/mL溶液。将这些溶液如通用UPLC材料和方法部分中所述进行分析,不同之处在于在14.4分钟后将梯度扩大到以90%乙腈结束。

[0372] 为了测量在大鼠血浆中17b向丹曲林的转化,在水中制备17b的1mg/mL溶液。将100 μ L等份的17b与取自Sprague Dawley大鼠的900 μ L血浆合并。然后将血浆反应放在37 $^{\circ}$ C水浴中。血浆中17b的初始浓度为100 μ g/mL。如下制备初始样品:立即从血浆反应中取出100 μ L并将其与100 μ L的乙腈混合以淬灭反应,这引起沉淀。通过在25 $^{\circ}$ C下以15000rpm离心5分钟将不溶物沉淀成团。通过将75 μ L的上清液与75 μ L的水合并,制备用于LC-MS分析的样品。通过进样10 μ L进行LC-MS分析,并使用在通用UPLC材料和方法部分中描述的设备来洗脱样品。在15、30、45、60、180、240和300分钟后制备其他样品。通过对385nm色谱图中的峰手动积分来定量17b的损失和丹曲林的增加(图15)。通过对所述数据进行指数函数拟合获得17在这些条件下b的半衰期。计算半衰期为94.5min。还进行了使用磷酸盐缓冲盐水代替大鼠血浆的阴性对照,估算半衰期为447分钟。

[0373] 实施例21. 化合物22c血浆转化和药代动力学

[0374] 为了测量在大鼠血浆中22c向丹曲林的转化,在水中制备22c的1mg/mL溶液。将100 μ L等份的22c与取自Sprague Dawley大鼠的900 μ L血浆合并。然后将血浆反应放在37 $^{\circ}$ C水浴中。血浆中22c的初始浓度为100 μ g/mL。如下制备初始样品:立即从血浆反应中取出100 μ L并将其与100 μ L的乙腈混合以淬灭反应,这引起沉淀。通过在25 $^{\circ}$ C下以15000rpm离心5分钟将不溶物沉淀成团。通过将75 μ L的上清液与75 μ L的水合并,制备用于LC-MS分析的样品。通过进样10 μ L进行LC-MS分析,并使用在通用UPLC材料和方法部分中描述的设备来洗脱样品。在10、20、35、45、60、75和150分钟后制备其他样品。通过对385nm色谱图中的峰手动积分来定量22c的损失和丹曲林的增加(图16)。通过对所述数据进行指数函数拟合获得22c在这些条件下的半衰期。估算半衰期为3.2min。还进行了使用磷酸盐缓冲盐水代替大鼠血浆的阴性对照,在150分钟后观察到85%复转。

[0375] 通过给静脉插管的Sprague-Dawley大鼠给药,并使用LC-MS分析血液中的丹曲林,来测定22c在活大鼠中的药代动力学(图17)。静脉内剂量通过颈静脉插管施用。皮下剂量通过在每只动物左后肢的皮肤和下面的组织层之间注射来施用。肌肉剂量通过将一半的剂量注射到左后肢的大块肌肉中并将另一半的剂量注射到右后肢中来施用。每个测试组中有三只大鼠。将22c在含10%DMSO的无菌过滤的5%甘露醇水溶液(w/v)中溶解至3mg/mL,以提供4mg/g的剂量水平和1.33mL/kg的剂量体积。在施用前以及施用后0.167、0.33、0.66和1.33小时收集血液。在每个时间点,将100 μ L血液收集到装有300 μ L乙腈的小瓶中。将血样离心以沉淀任何不溶物。将上清液快速冷冻并保存在干冰上。使用在通用UPLC材料和方法以及药

代动力学分析部分中的方法分析样品。

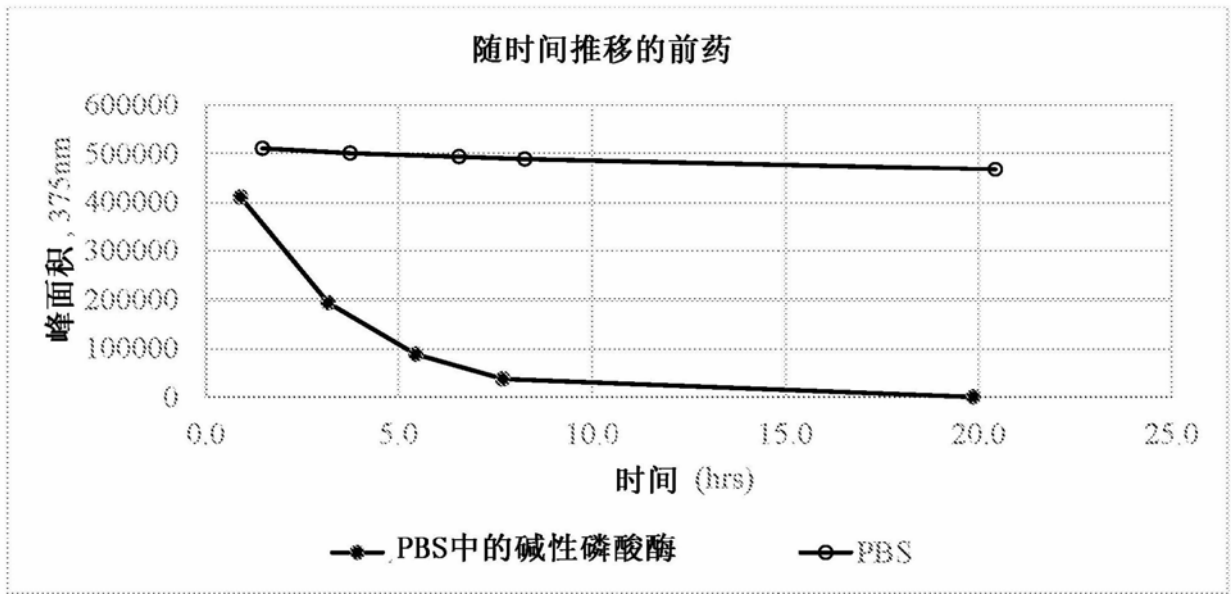


图1

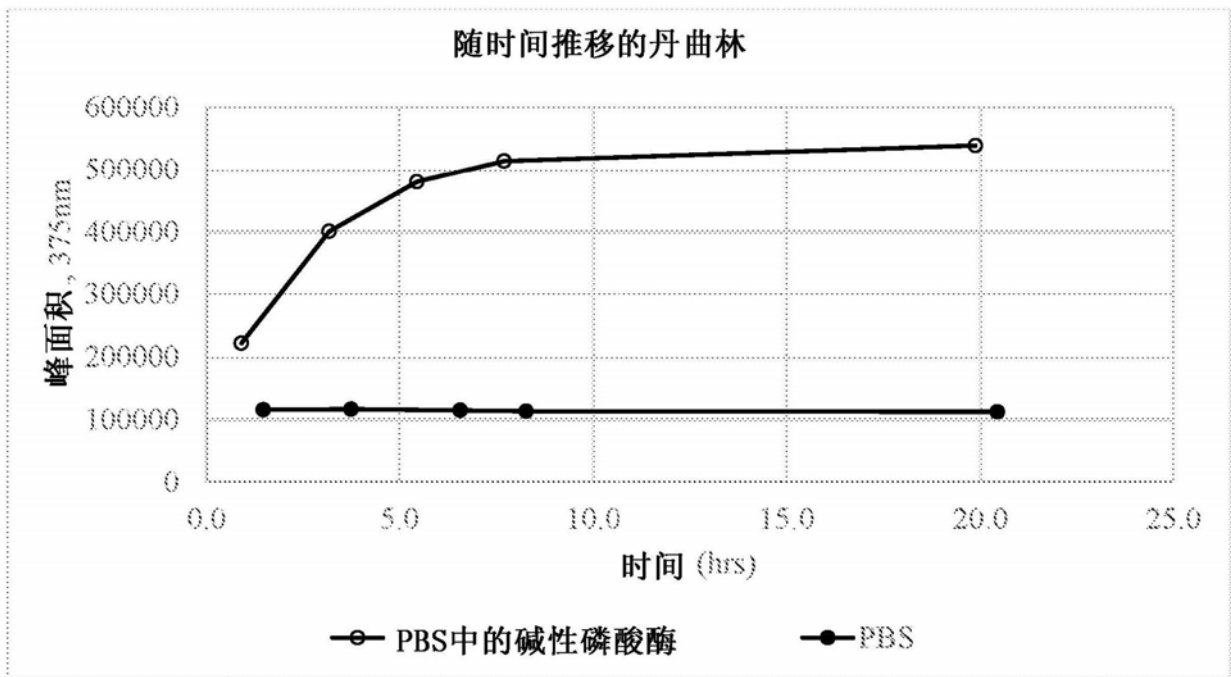


图2

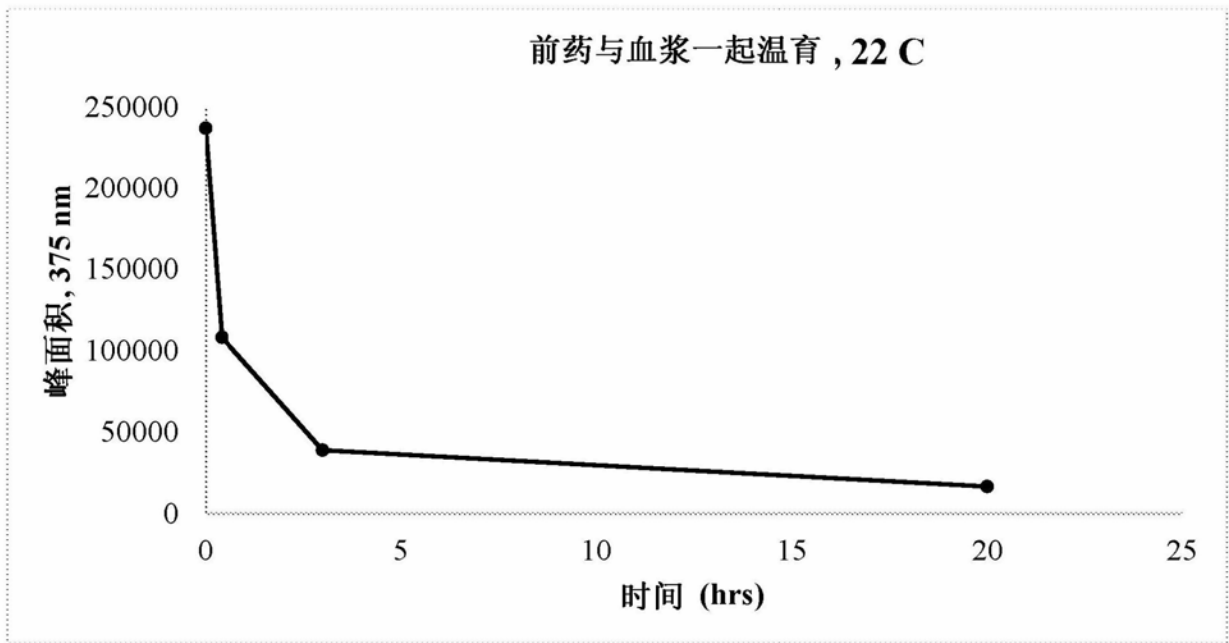


图3

37C下大鼠血浆对前药的转化

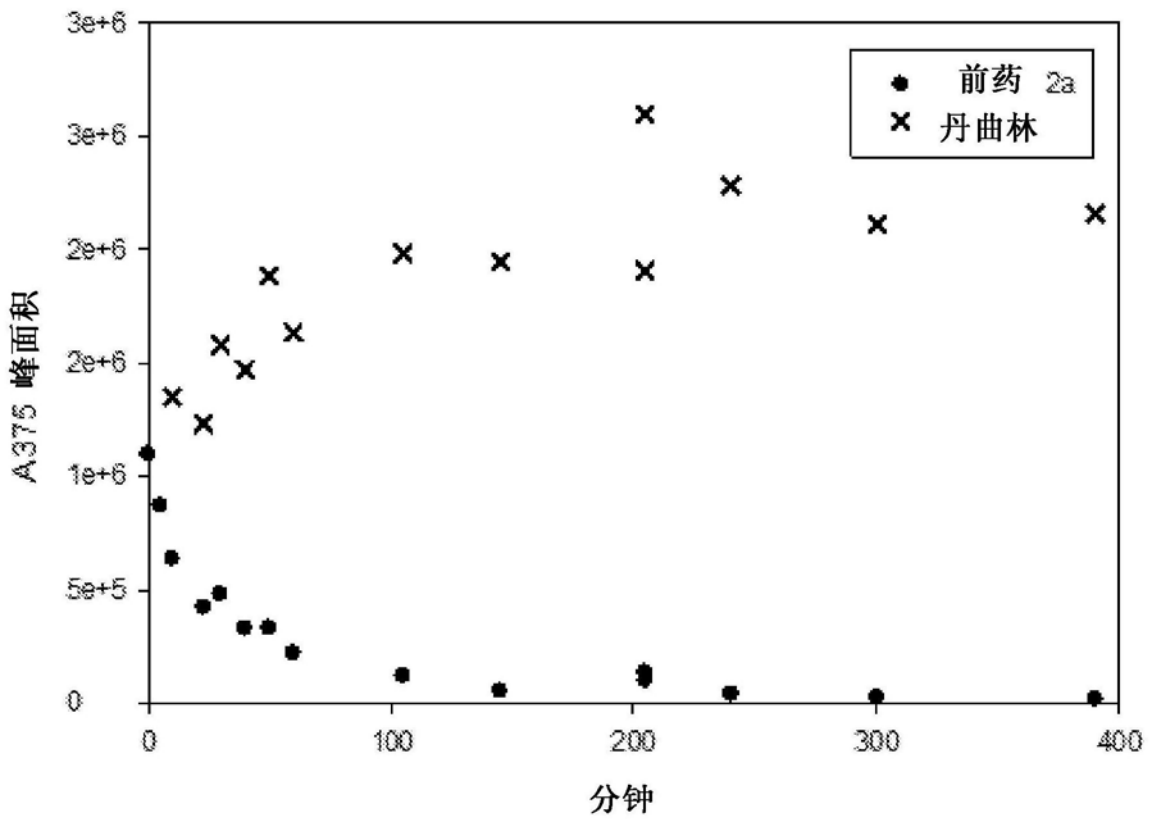


图4

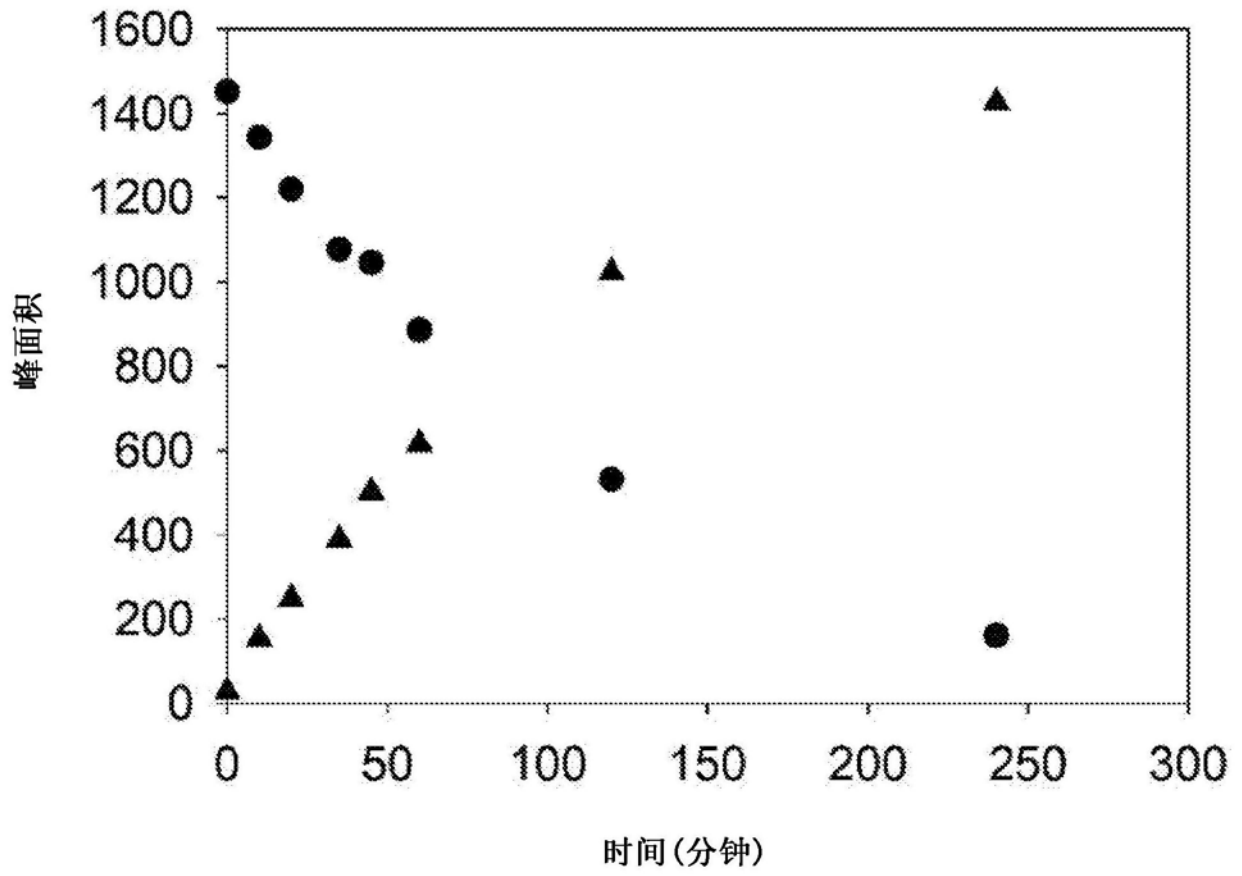


图5

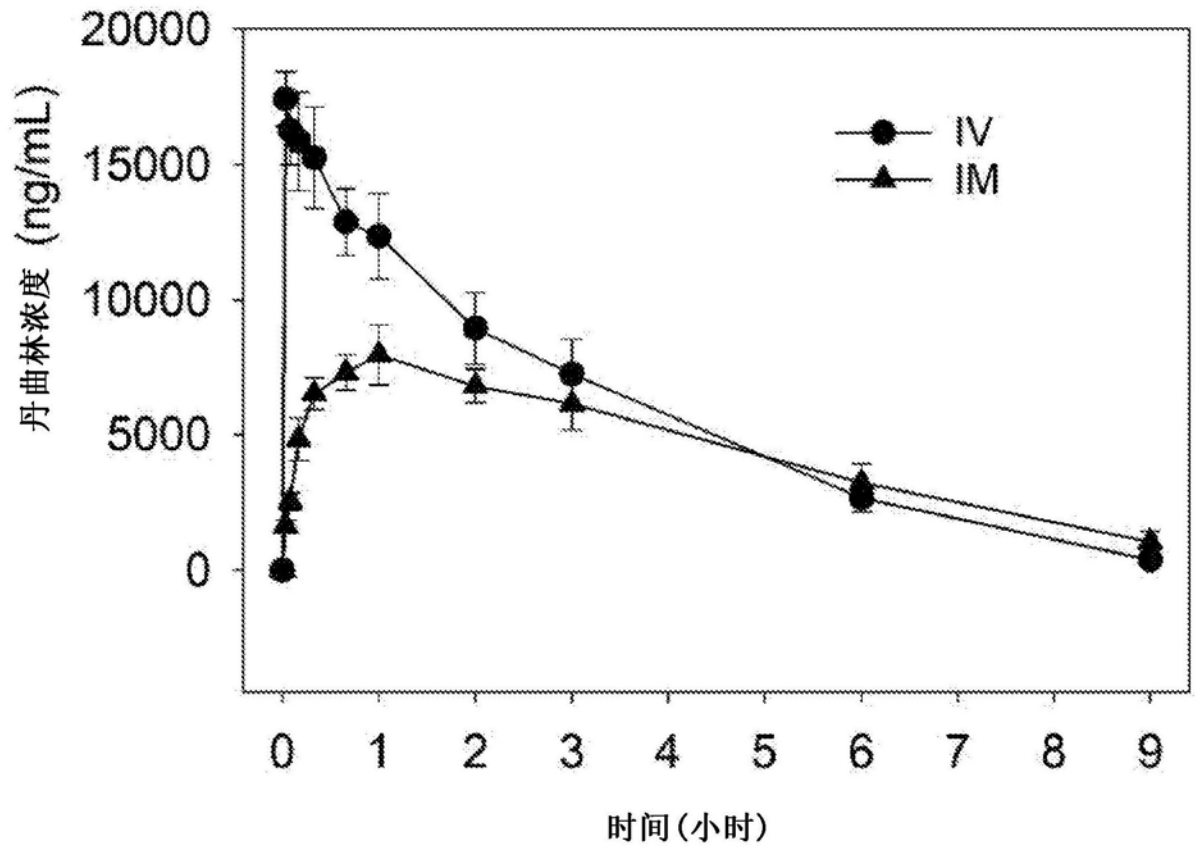


图6

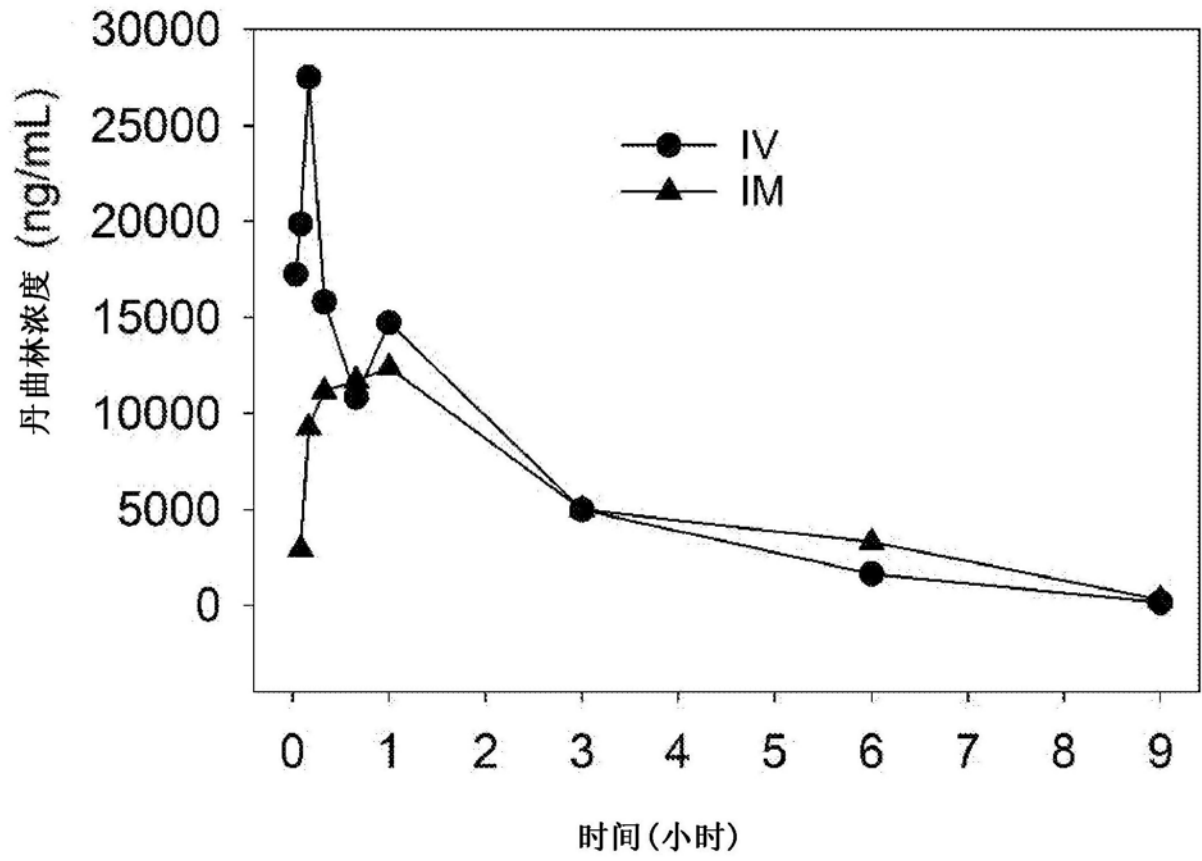


图7

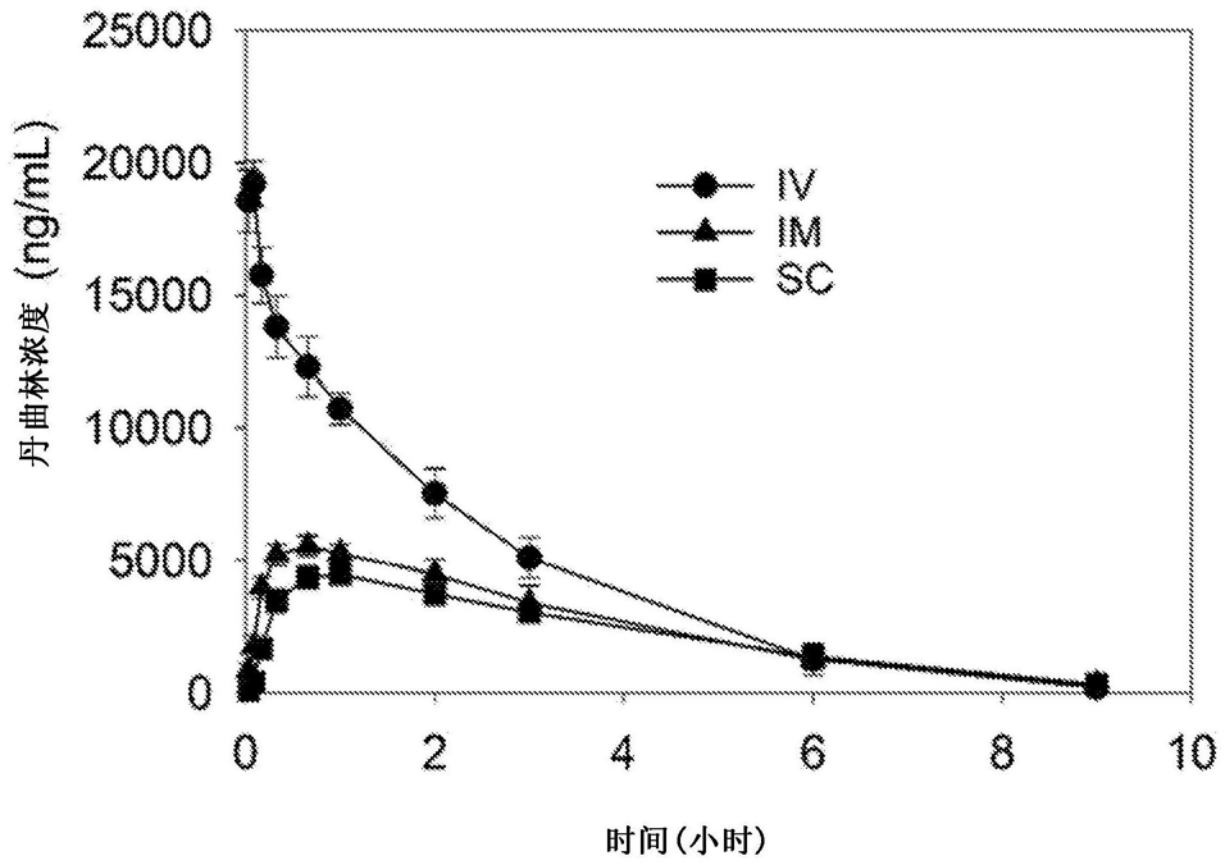


图8

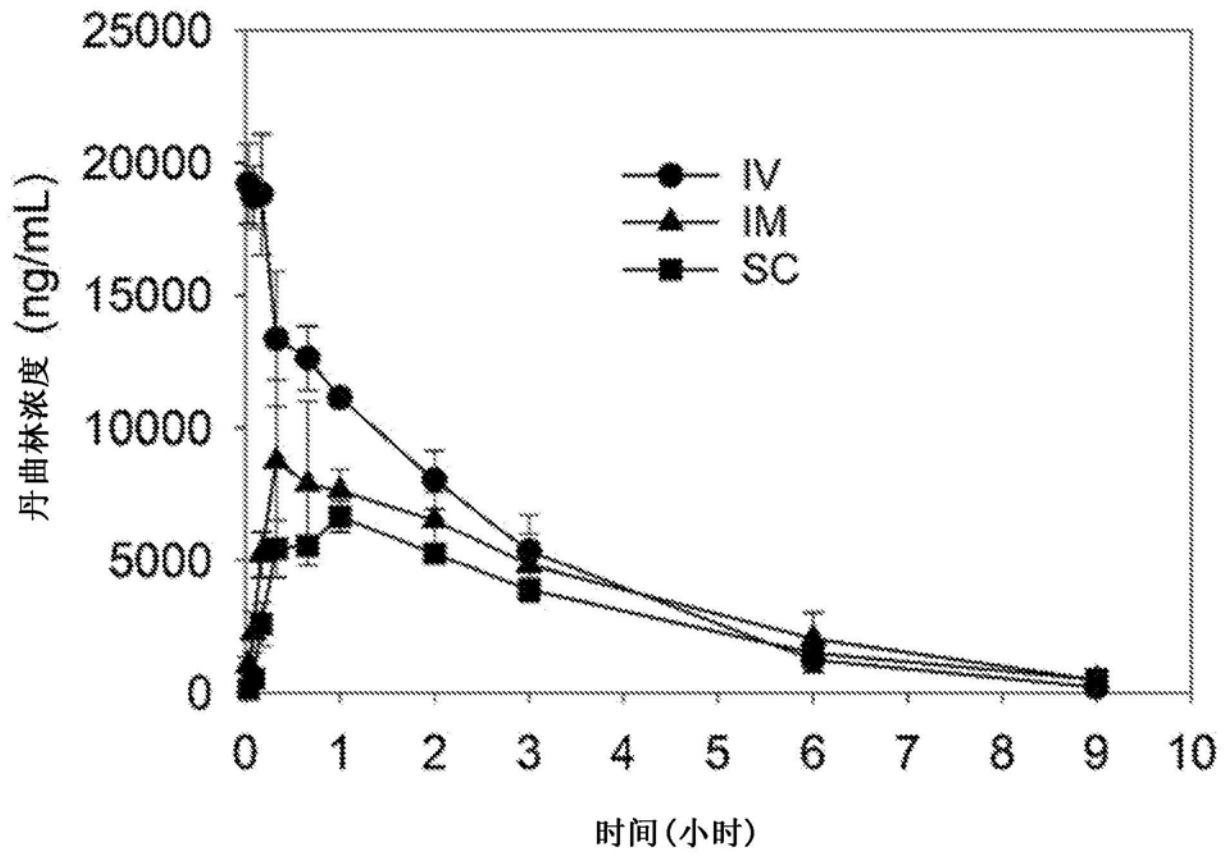


图9

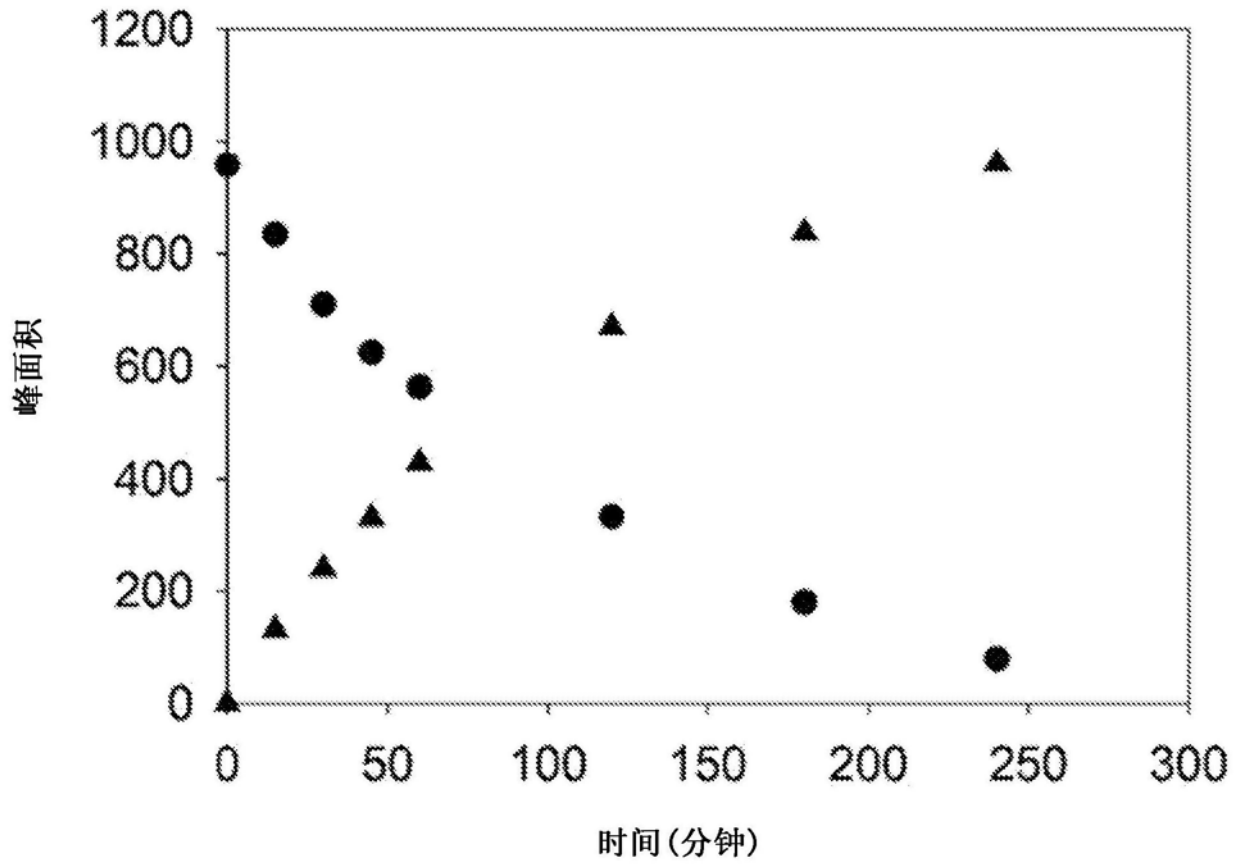


图10

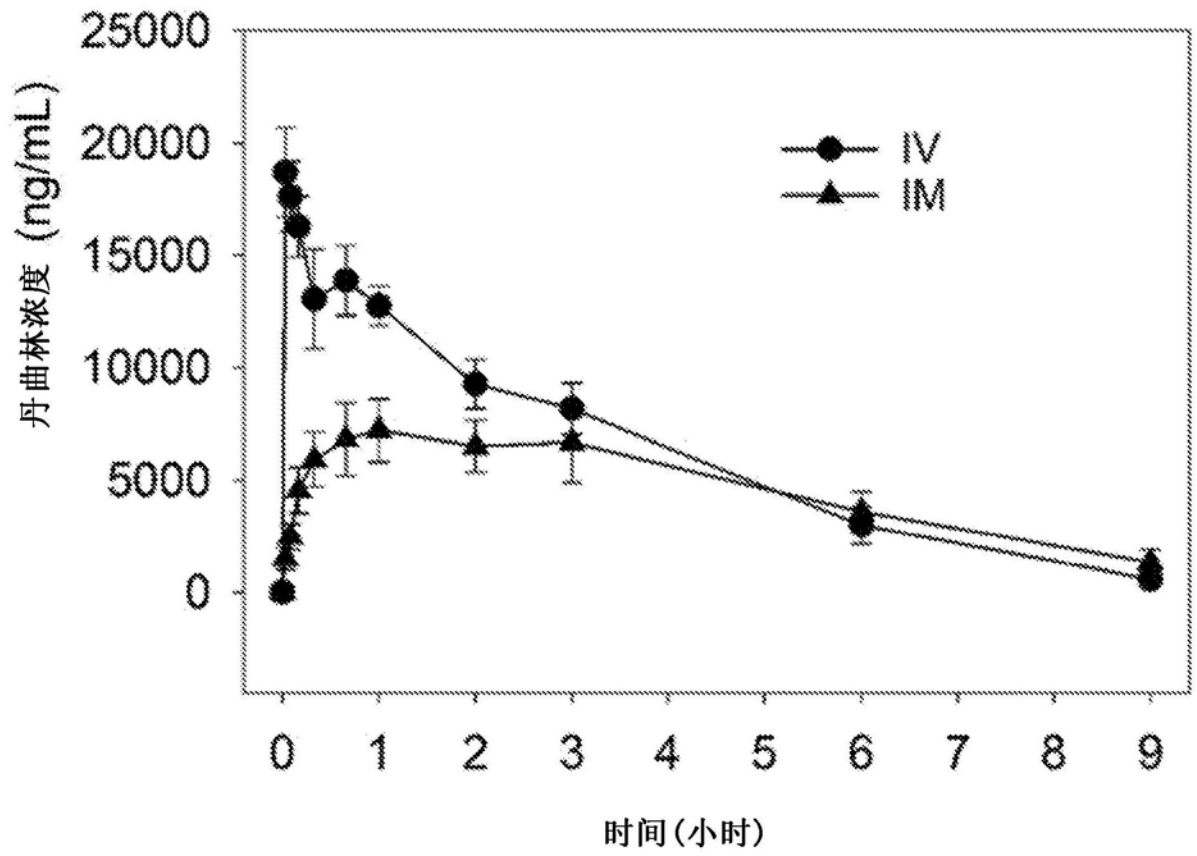


图11

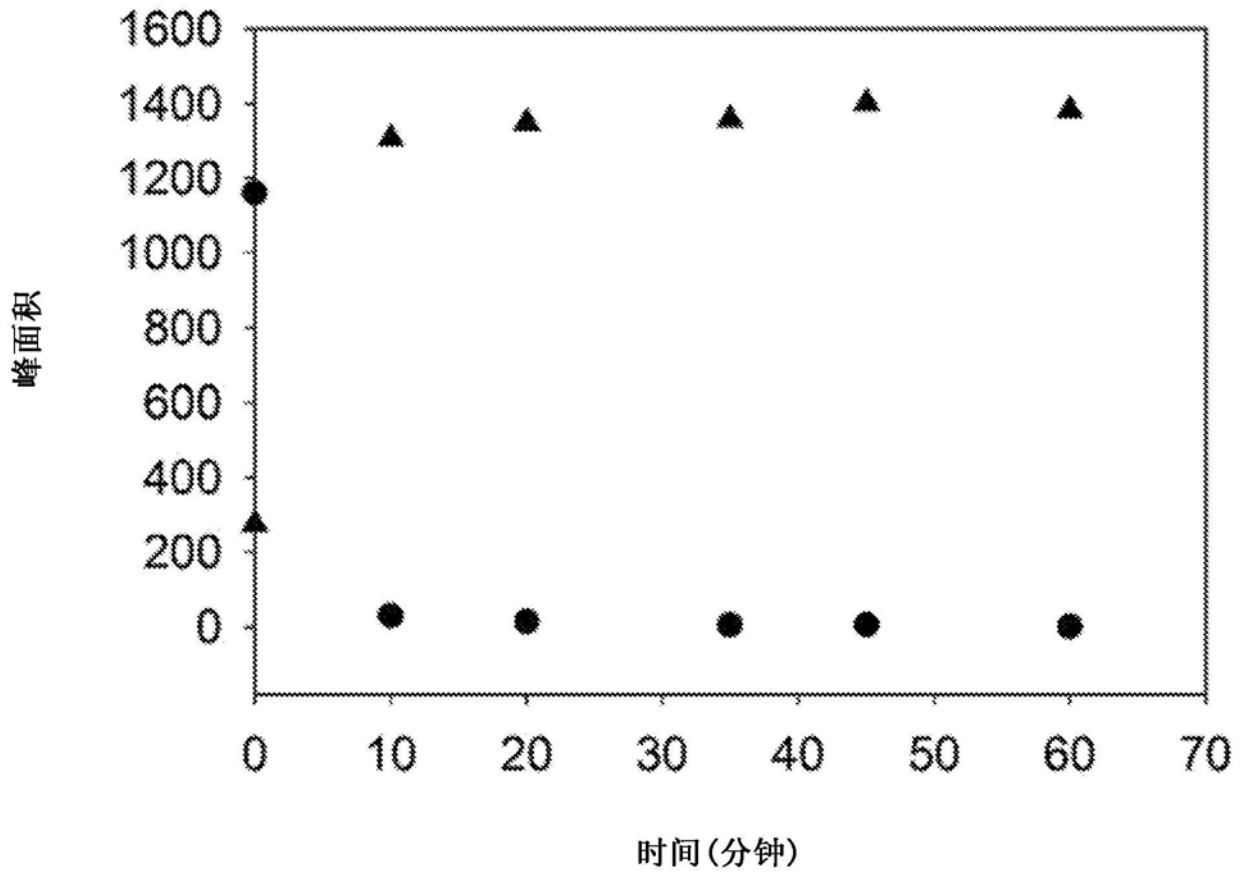


图12

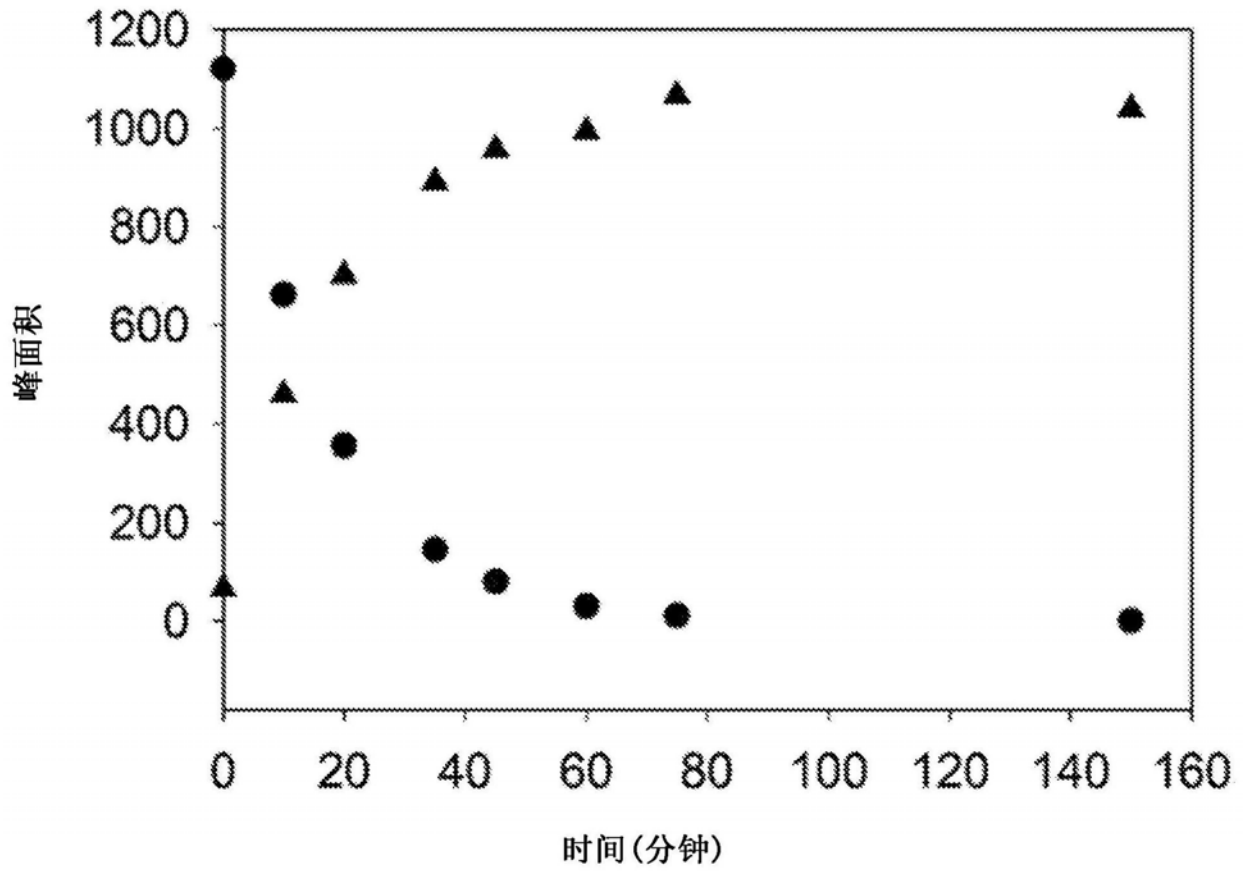


图13

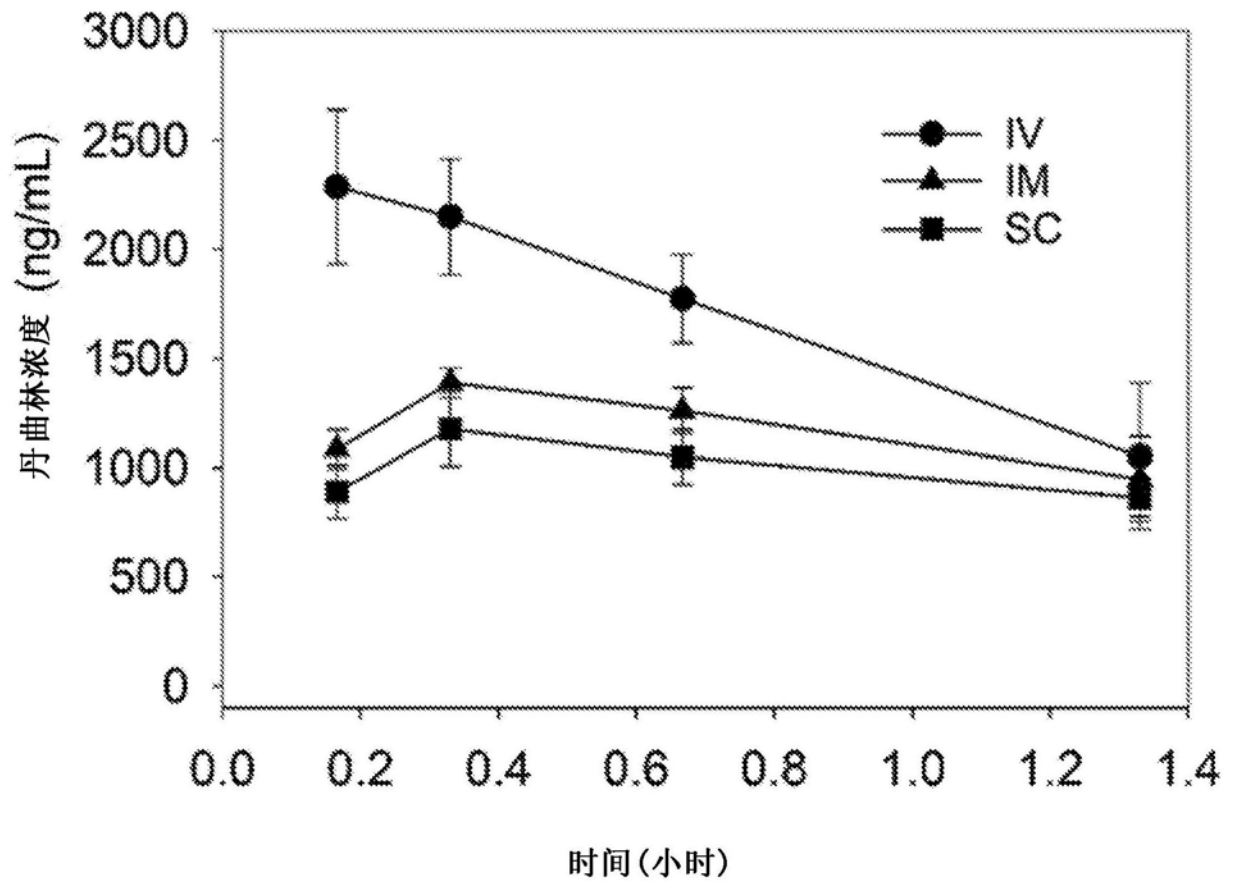


图14

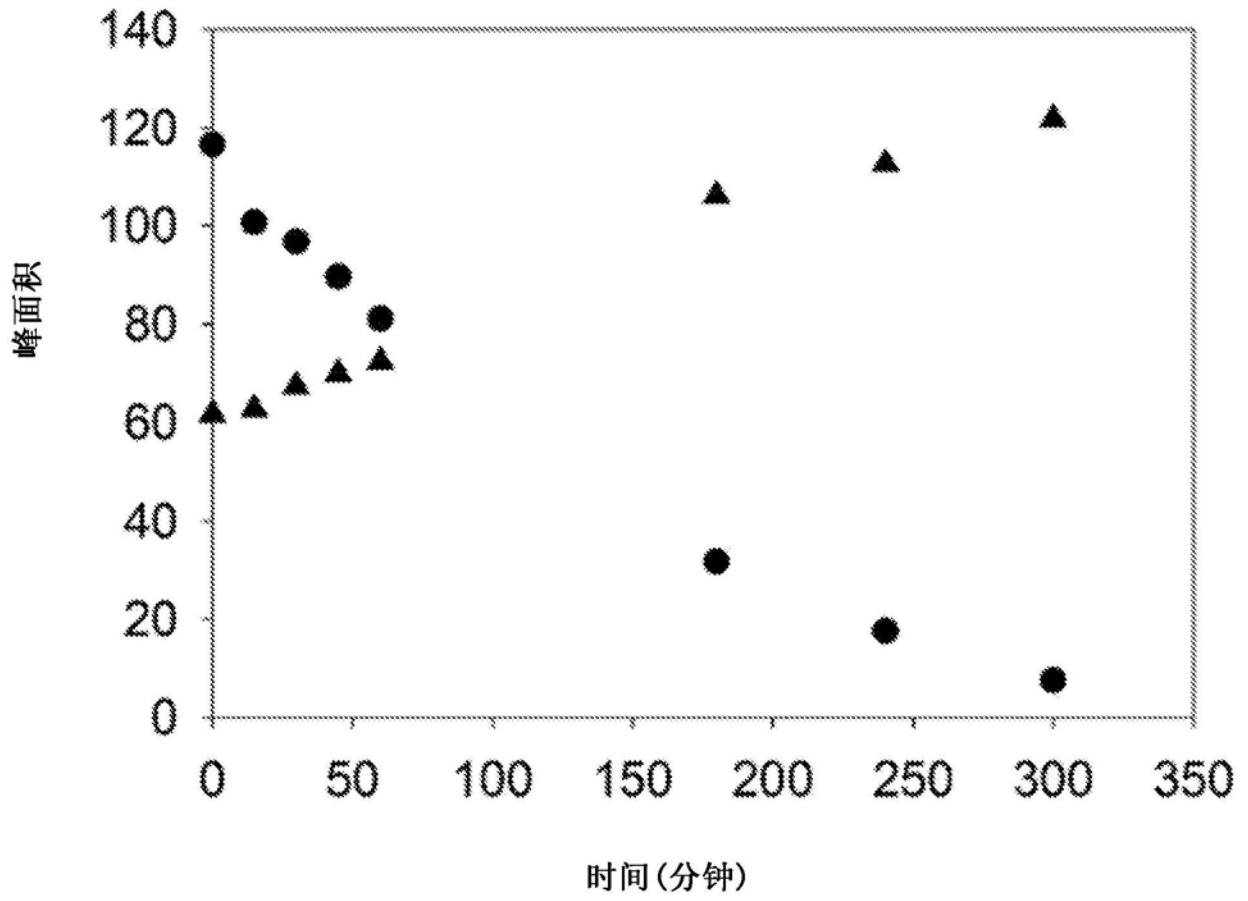


图15

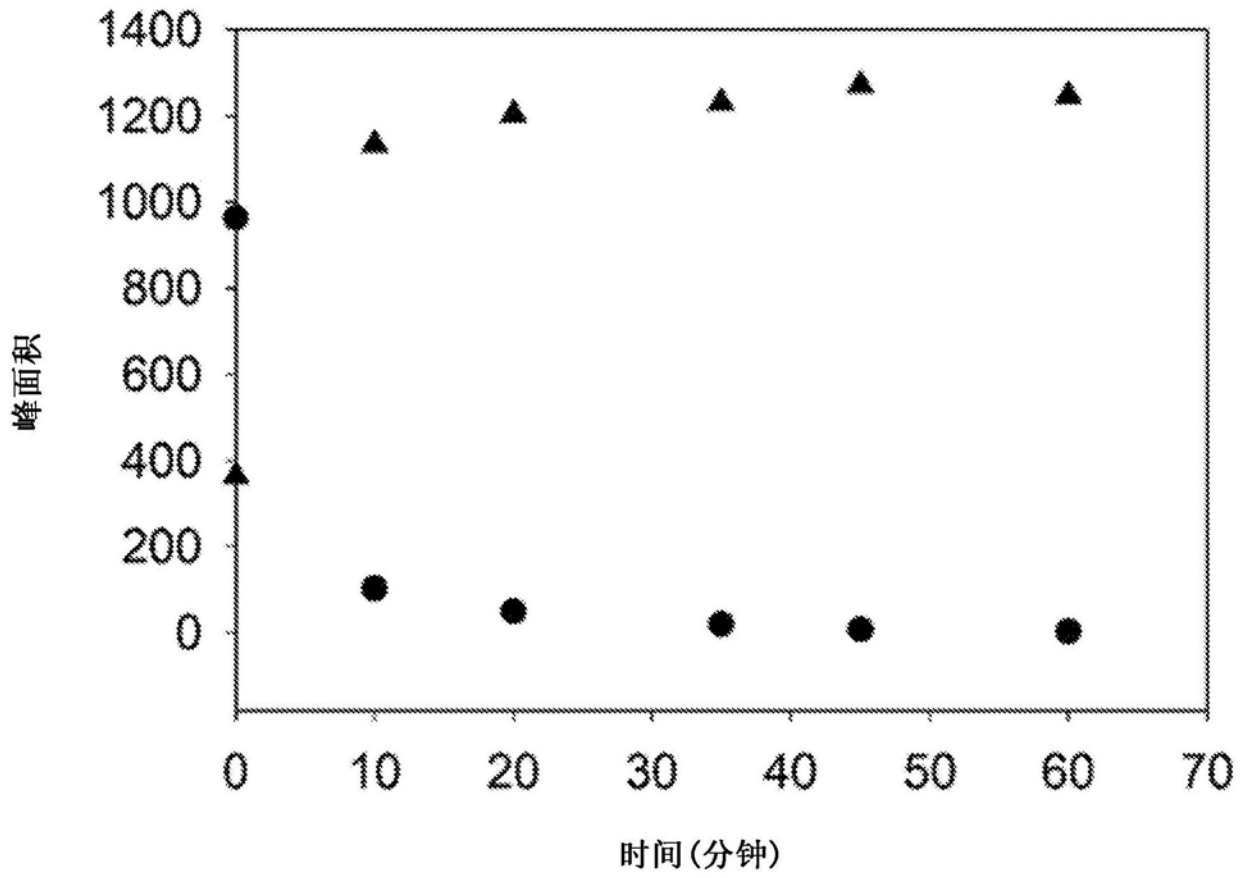


图16

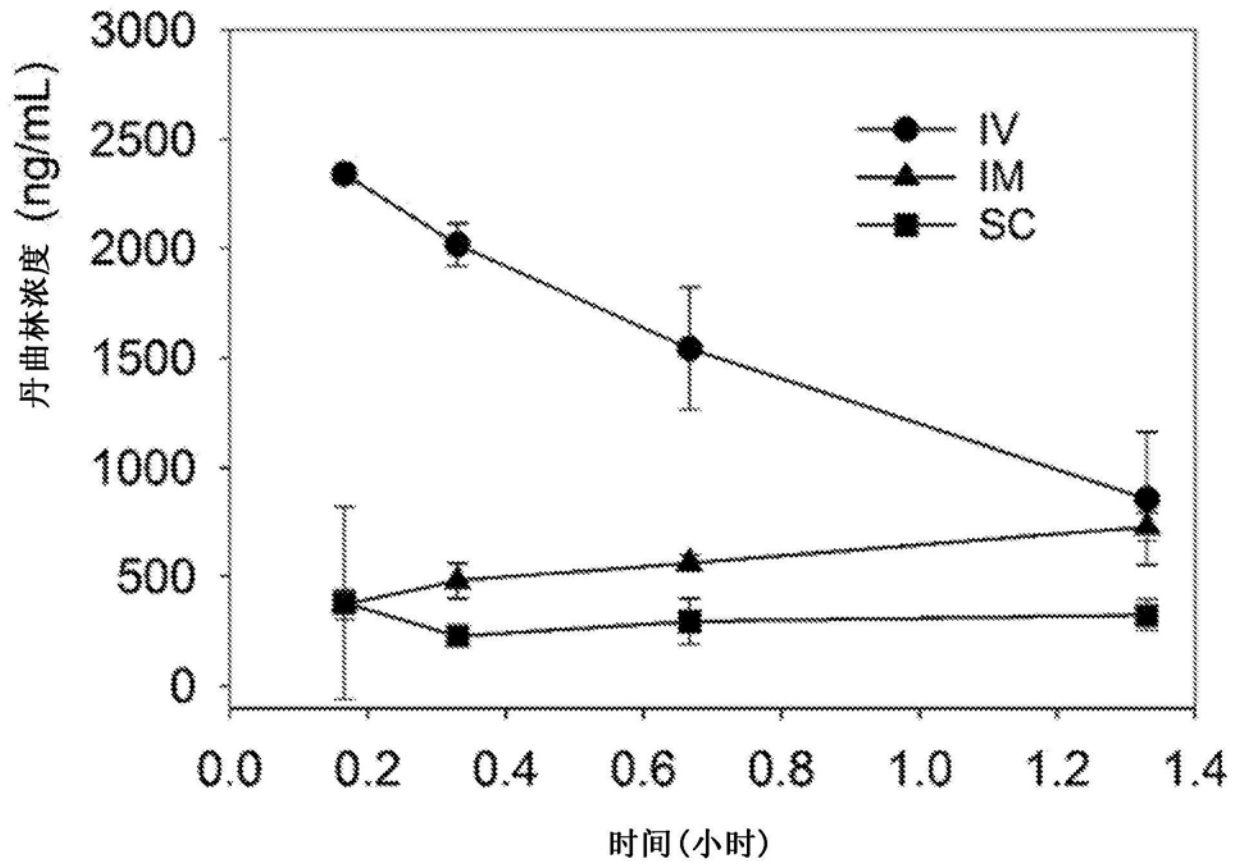


图17