(19)中华人民共和国国家知识产权局

(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 110996932 A
(43)申请公布日 2020.04.10

(21)申请号 201880050758.2

(22)申请日 2018.07.13

(30)优先权数据
62/532,353 2017.07.13 US

(85)PCT国际申请进入国家阶段日
2020.02.04

(86)PCT国际申请的申请数据
PCT/US2018/042184 2018.07.13

(87)PCT国际申请的公布数据
WO2019/014651 EN 2019.01.17

(71)申请人 托尼克斯医药控股公司
地址 美国纽约州

(72)发明人 S·莱德曼 D·里德欧 G·沙利文

(74)专利代理机构 北京纪凯知识产权代理有限公司 11245
代理人 张全信

(51)Int.Cl.
A61K 31/135(2006.01)
A61K 31/155(2006.01)
C07C 211/32(2006.01)

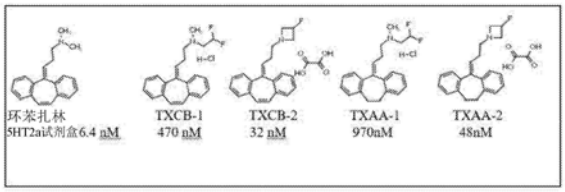
权利要求书10页 说明书26页 附图1页

(54)发明名称

环苯扎林和阿米替林的类似物

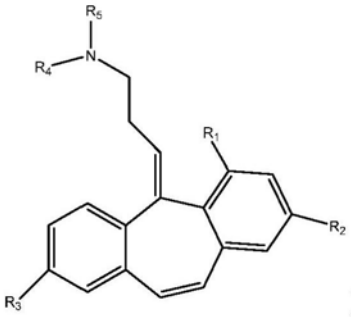
(57)摘要

本发明涉及环苯扎林类似物和阿米替林类似物,所述环苯扎林类似物和阿米替林类似物包含可用于治疗或预防创伤后应激障碍相关的症状的氘化形式。



CN 110996932 A

1.一种式A的环苯扎林类似物化合物：



式A

及其药学上可接受的盐，其中：

R_1选自H、C_{1-4}-烷基和C_{1-4}-烷氧基；

R_2选自H、Br、$(CH_2)_nCO_2R$，其中n＝0到3并且R＝C_{1-4}-烷基、C_{1-4}-烷氧基和卤素；

R_3选自H、C_{1-4}-烷基、OH和OCOR，其中R＝C_{1-4}-烷基；

R_4是C_{1-4}-烷基，其中如果R_4是乙基，则末端碳可以任选地被氟取代一到三次；并且

R_4和R_5一起形成被1个或多个氟取代的并且任选地进一步被甲基、甲氧基、CF_3或CHF_2取代的4元饱和环。

2.根据权利要求1所述的化合物，其中

R_1是H；

R_2是H；

R_3是H；

R_4和R_5一起形成被1个或多个氟取代的并且任选地进一步被甲基、甲氧基、CF3或CHF取代的4元饱和环。

3.根据权利要求1所述的化合物，其中

R_1是H；

R_2是H；

R_3是H；

R_4和R_5一起形成被1个或多个氟取代的任选地进一步被CD_3、CD_3O、CF_3或CDF_2取代的并且其它所有位置被D取代的4元饱和环；

连接氮与环庚烯酮的3个碳在所有5个位置($CDCD_2CD_2$)都被氘化。

4.根据权利要求1所述的化合物，其中

R_1是C_{1-4}-烷基；

R_2是H；

R_3是C_{1-4}-烷氧基；

R_4和R_5一起形成被1个或多个氟取代的并且任选地进一步被甲基、甲氧基、CF_3或CHF_2取代的4元饱和环。

5.根据权利要求1所述的化合物，其中

R_1是C_{1-4}-烷基；

R_2是H；

R_3是OCOR，其中R＝C_{1-4}-烷基；

R_4和R_5一起形成被1个或多个氟取代的并且任选地进一步被甲基、甲氧基、CF_3或CHF_2取

代的4元饱和环。

6.根据权利要求1所述的化合物,其中

R_1是C_{1-4}-烷基;

R_2是$(CH_2)_nCO_2R$,其中n＝0并且R＝甲基;

R_3是H;

R_4和R_5一起形成被1个或多个氟取代的并且任选地进一步被甲基、甲氧基、CF_3或CHF_2取代的4元饱和环。

7.根据权利要求1所述的化合物,其中

R_1是C_{1-4}-烷基;

R_2是C_{1-4}-烷氧基;

R_3是H;

R_4和R_5一起形成被1个或多个氟取代的并且任选地进一步被甲基、甲氧基、CF_3或CHF_2取代的4元饱和环。

R_5是C_{1-4}-烷基。

8.根据权利要求1所述的化合物,其中,

R_1是C_{1-4}-烷氧基;

R_2是H;

R_3是H;

R_4和R_5一起形成被1个或多个氟取代的并且任选地进一步被甲基、甲氧基、CF_3或CHF_2取代的4元饱和环。

9.根据权利要求1所述的化合物,其中

R_1是C_{1-4}-烷基;

R_2是H;

R_3是OH;

R_4和R_5一起形成被1个或多个氟取代的并且任选地进一步被甲基、甲氧基、CF_3或CHF2取代的4元饱和环。

10.根据权利要求1所述的化合物,其中

R_1是C1-4-烷基;

R_2是$(CH_2)_nCO_2R$,其中n是0并且R是C_{1-4}-烷基;

R_3是H;

R_4和R_5一起形成被1个或多个氟取代的并且任选地进一步被甲基、甲氧基、CF_3或CHF_2取代的4元饱和环。

11.根据权利要求1所述的化合物,

R_1是H;

R_2是C_{1-4}-烷氧基;

R_3是C_{1-4}-烷氧基;

R_4和R_5一起形成被1个或多个氟取代的并且任选地进一步被甲基、甲氧基、CF_3或CHF_2取代的4元饱和环。

12.根据权利要求1所述的化合物,其中

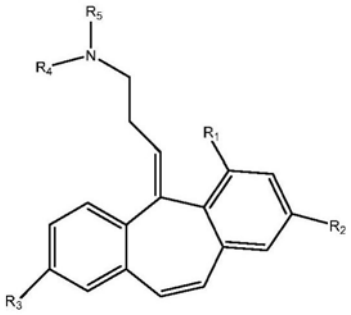
R_1是C_{1-4}-烷基；

R_2是Br；

R_3是H：

R_4和R_5一起形成被1个或多个氟取代的并且任选地进一步被甲基、甲氧基、CF_3或CHF_2取代的4元饱和环。

13.一种式A的环苯扎林类似物化合物



及其药学上可接受的盐，其中：

R_1选自C_{1-4}-烷基和C_{1-4}-烷氧基；

R_2选自H、Br、$(CH_2)_nCO_2R$，其中n＝0到3并且R＝C_{1-4}-烷基、C_{1-4}-烷氧基和卤素；

R_3选自H、C_{1-4}-烷基、OH和OCOR，其中R＝C_{1-4}-烷基；

R_4是C_{1-4}-烷基，其中如果R_4是乙基，则末端碳可以任选地被氟取代一到三次；并且

R_5是C_{1-4}-烷基；R_4和R_5一起可以形成任选地被甲基、甲氧基、CF_3或CHF_2取代的稠合4元饱和环。

14.根据权利要求13所述的化合物，其中

R_1是C_{1-4}-烷基；

R_2是H；

R_3是C_{1-4}-烷氧基；

R_4是C_{1-4}-烷基，其中如果R_4是乙基，则末端碳可以任选地被氟取代一到三次；并且

R_5是C_{1-4}-烷基；R_4和R_5一起可以形成任选地被甲基、甲氧基、CF_3或CHF_2取代的稠合4元饱和环。

15.根据权利要求13所述的化合物，其中

R_1是C_{1-4}-烷基；

R_2是H；

R_3是OCOR，其中R＝C_{1-4}-烷基；R_4是C_{1-4}-烷基，其中如果R_4是乙基，则末端碳可以任选地被氟取代一到三次；并且

R_5是C_{1-4}-烷基；R_4和R_5一起可以形成任选地被甲基、甲氧基、CF_3或CHF_2取代的稠合4元饱和环。

16.根据权利要求13所述的化合物，其中

R_1是C_{1-4}-烷基；

R_2是$(CH_2)_nCO_2R$，其中n＝0并且R＝甲基；

R_3是H；

R_4是C_{1-4}-烷基，其中如果R_4是乙基，则末端碳可以任选地被氟取代一到三次；并且

R_5是C_{1-4}-烷基;R_4和R_5一起可以形成任选地被甲基、甲氧基、CF3或CHF2取代的稠合4元饱和环。

17.根据权利要求13所述的化合物,其中

R_1是C_{1-4}-烷基;

R_2是C_{1-4}-烷氧基;

R_3是H;

R_4是C_{1-4}-烷基,其中如果R_4是乙基,则末端碳可以任选地被氟取代一到三次;并且

R_5是C_{1-4}-烷基;R_4和R_5一起可以形成任选地被甲基、甲氧基、CF_3或CHF_2取代的稠合4元饱和环。

18.根据权利要求13所述的化合物,其中,

R_1是C_{1-4}-烷氧基;

R_2是H;

R_3是H;

R_4是C_{1-4}-烷基,其中如果R_4是乙基,则末端碳可以任选地被氟取代一到三次;并且

R_5是C_{1-4}-烷基;R_4和R_5一起可以形成任选地被甲基、甲氧基、CF_3或CHF_2取代的稠合4元饱和环。

19.根据权利要求13所述的化合物,其中

R_1是C_{1-4}-烷基;

R_2是H;

R_3是OH;

R_4是C_{1-4}-烷基;并且R_5是C_{1-4}-烷基。

20.根据权利要求13的化合物,其中R_1是C_{1-4}-烷基;

R_2是$(CH_2)_nCO_2R$,其中n是0并且R是C_{1-4}-烷基;

R_3是H;

R_4是C_{1-4}-烷基,其中如果R_4是乙基,则末端碳可以任选地被氟取代一到三次;并且

R_5是C_{1-4}-烷基;R_4和R_5一起可以形成任选地被甲基、甲氧基、CF_3或CHF_2取代的稠合4元饱和环。

21.根据权利要求13所述的化合物,其中

R_1是C_{1-4}-烷基;

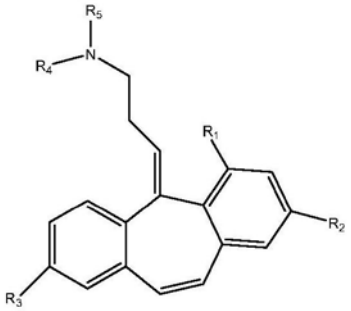
R_2是Br;

R_3是H;

R_4是C_{1-4}-烷基,其中如果R_4是乙基,则末端碳可以任选地被氟取代一到三次;并且

R_5是C_{1-4}-烷基;R_4和R_5一起可以形成任选地被甲基、甲氧基、CF_3或CHF_2取代的稠合4元饱和环。

22.一种式A的环苯扎林类似物化合物



及其药学上可接受的盐，其中：

R_1是H

R_2选自H、Br、$(CH_2)_nCO_2R$，其中n＝0到3并且R＝C_{1-4}-烷基、C_{1-4}-烷氧基和卤素；

R_3选自H、C_{1-4}-烷基、OH和OCOR，其中R＝C_{1-4}-烷基；

R_4是甲基或2,2-二氟乙基

R_5是C_{1-4}-烷基；R_4和R_5一起可以形成任选地被甲基、甲氧基取代的稠合4元饱和环。

23.根据权利要求22所述的化合物，其中

R_1是H；

R_2是H；

R_3是H；

R_4是甲基并且R_5是C_{1-4}-烷基。

24.根据权利要求22所述的化合物，其中

R_1是H：

R_2是H；

R_3是H；

R_4是2,2-二氟乙基。

25.根据权利要求22所述的化合物，其中

R_1是H；

R_2是H；

R_3是H；并且

R_4和R_5一起可以形成任选地被CH_3或OCH_3取代的稠合4元饱和环。

26.根据权利要求22所述的化合物，其中

R_1是H；

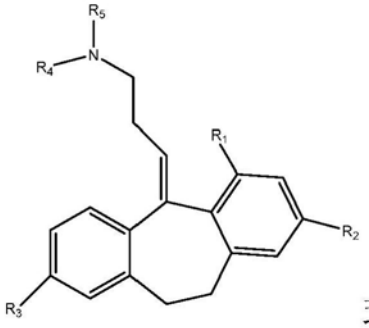
R_2是H；

R_3是H；

R_4和R_5是CD_3，或R_4和R_5一起形成任选地被CD_3、CD_3O、CF_3或CDF_2取代的并且其它所有位置被D取代的4元饱和环；

连接氮与环庚烯酮的3个碳在所有5个位置($CDCD_2CD_2$)都被氘化。

27.一种式B的阿米替林类似物化合物



式B

及其药学上可接受的盐，其中：

R_1选自H、C_{1-4}-烷基和C_{1-4}-烷氧基；

R_2选自H、Br、$(CH_2)_nCO_2R$，其中n＝0到3并且R＝C_{1-4}-烷基、C_{1-4}-烷氧基和卤素；

R_3选自H、C_{1-4}-烷基、OH和OCOR，其中R＝C_{1-4}-烷基；

R_4是C_{1-4}-烷基，其中如果R_4是乙基，则末端碳可以任选地被氟取代一到三次；并且

R_4和R_5一起形成被1个或多个氟取代的并且任选地进一步被甲基、甲氧基、CF_3或CHF_2取代的4元饱和环。

28.根据权利要求27所述的化合物，其中

R_1是H；

R_2是H；

R_3是H；

R_4和R_5一起形成被1个或多个氟取代的并且任选地进一步被甲基、甲氧基、CF_3或CHF_2取代的4元饱和环。

29.根据权利要求27所述的化合物，其中

R_1是H；

R_2是H；

R_3是H；

R_4和R_5一起形成被1个或多个氟取代的任选地进一步被CD_3、CD_3O、CF_3或CDF_2取代的并且其它所有位置被D取代的4元饱和环；

连接氮与环庚烯酮的3个碳在所有5个位置($CDCD_2CD_2$)都被氘化。

30.根据权利要求27所述的化合物，其中

R_1是C_{1-4}-烷基；

R_2是H；

R_3是C_{1-4}-烷氧基；

R_4和R_5一起形成被1个或多个氟取代的并且任选地进一步被甲基、甲氧基、CF_3或CHF_2取代的4元饱和环。

31.根据权利要求27所述的化合物，其中

R_1是C_{1-4}-烷基；

R_2是H；

R_3是OCOR，其中R＝C_{1-4}-烷基；

R_4和R_5一起形成被1个或多个氟取代的并且任选地进一步被甲基、甲氧基、CF_3或CHF_2取代的4元饱和环。

32.根据权利要求27所述的化合物,其中

R_1是C_{1-4}-烷基;

R_2是$(CH_2)_nCO_2R$,其中n＝0并且R＝甲基;

R_3是H;

R_4和R_5一起形成被1个或多个氟取代的并且任选地进一步被甲基、甲氧基、CF_3或CHF_2取代的4元饱和环。

33.根据权利要求27所述的化合物,其中

R_1是C_{1-4}-烷基;

R_2是C_{1-4}-烷氧基;

R_3是H;

R_4和R_5一起形成被1个或多个氟取代的并且任选地进一步被甲基、甲氧基、CF_3或CHF_2取代的4元饱和环。

R_5是C_{1-4}-烷基。

34.根据权利要求27所述的化合物,其中,

R_1是C_{1-4}-烷氧基;

R_2是H;

R_3是H;

R_4和R_5一起形成被1个或多个氟取代的并且任选地进一步被甲基、甲氧基、CF_3或CHF_2取代的4元饱和环。

35.根据权利要求27所述的化合物,其中

R_1是C_{1-4}-烷基;

R_2是H;

R_3是OH;

R_4和R_5一起形成被1个或多个氟取代的并且任选地进一步被甲基、甲氧基、CF_3或CHF_2取代的4元饱和环。

36.根据权利要求27所述的化合物,其中

R_1是C_{1-4}-烷基;

R_2是$(CH_2)_nCO_2R$,其中n是0并且R是C_{1-4}-烷基;

R_3是H;

R_4和R_5一起形成被1个或多个氟取代的并且任选地进一步被甲基、甲氧基、CF_3或CHF_2取代的4元饱和环。

37.根据权利要求27所述的化合物,

R_1是H;

R_2是C_{1-4}-烷氧基;

R_3是C_{1-4}-烷氧基;

R_4和R_5一起形成被1个或多个氟取代的并且任选地进一步被甲基、甲氧基、CF_3或CHF_2取代的4元饱和环。

38.根据权利要求27所述的化合物,其中

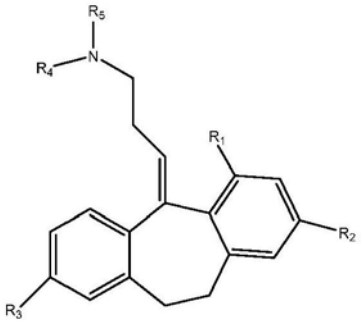
R_1是C_{1-4}-烷基;

R_2是Br；

R_3是H：

R_4和R_5一起形成被1个或多个氟取代的并且任选地进一步被甲基、甲氧基、CF_3或CHF_2取代的4元饱和环。

39.一种式B的阿米替林类似物化合物



及其药学上可接受的盐，其中：

R_1选自C_{1-4}-烷基和C_{1-4}-烷氧基；

R_2选自H、Br、$(CH_2)_nCO_2R$，其中n＝0到3并且R＝C_{1-4}-烷基、C_{1-4}-烷氧基和卤素；

R_3选自H、C_{1-4}-烷基、OH和OCOR，其中R＝C_{1-4}-烷基；

R_4是C_{1-4}-烷基，其中如果R_4是乙基，则末端碳可以任选地被氟取代一到三次；并且

R_5是C_{1-4}-烷基；R_4和R_5一起可以形成任选地被甲基、甲氧基、CF_3或CHF_2取代的稠合4元饱和环。

40.根据权利要求39所述的化合物，其中

R_1是C_{1-4}-烷基；

R_2是H；

R_3是C_{1-4}-烷氧基；

R_4是C_{1-4}-烷基，其中如果R_4是乙基，则末端碳可以任选地被氟取代一到三次；并且

R_5是C_{1-4}-烷基；R_4和R_5一起可以形成任选地被甲基、甲氧基、CF_3或CHF_2取代的稠合4元饱和环。

41.根据权利要求39所述的化合物，其中

R_1是C_{1-4}-烷基；

R_2是H；

R_3是OCOR，其中R＝C_{1-4}-烷基；R_4是C_{1-4}-烷基，其中如果R_4是乙基，则末端碳可以任选地被氟取代一到三次；并且

R_5是C_{1-4}-烷基；R_4和R_5一起可以形成任选地被甲基、甲氧基、CF_3或CHF_2取代的稠合4元饱和环。

42.根据权利要求39所述的化合物，其中

R_1是C_{1-4}-烷基；

R_2是$(CH_2)_nCO_2R$，其中n＝0并且R＝甲基；

R_3是H；

R_4是C_{1-4}-烷基，其中如果R_4是乙基，则末端碳可以任选地被氟取代一到三次；并且

R_5是C_{1-4}-烷基；R_4和R_5一起可以形成任选地被甲基、甲氧基、CF3或CHF2取代的稠合4元

饱和环。

43.根据权利要求39所述的化合物,其中

R_1是C_{1-4}-烷基;

R_2是C_{1-4}-烷氧基;

R_3是H;

R_4是C_{1-4}-烷基,其中如果R_4是乙基,则末端碳可以任选地被氟取代一到三次;并且

R_5是C_{1-4}-烷基;R_4和R_5一起可以形成任选地被甲基、甲氧基、CF_3或CHF_2取代的稠合4元饱和环。

44.根据权利要求39所述的化合物,其中,

R_1是C_{1-4}-烷氧基;

R_2是H;

R_3是H;

R_4是C_{1-4}-烷基,其中如果R_4是乙基,则末端碳可以任选地被氟取代一到三次;并且

R_5是C_{1-4}-烷基;R_4和R_5一起可以形成任选地被甲基、甲氧基、CF_3或CHF_2取代的稠合4元饱和环。

45.根据权利要求39所述的化合物,其中

R_1是C_{1-4}-烷基;

R_2是H;

R_3是OH;

R_4是C_{1-4}-烷基;并且

R_5是C_{1-4}-烷基。

46.根据权利要求39所述的化合物,其中

R_1是C_{1-4}-烷基;

R_2是$(CH_2)_nCO_2R$,其中n是0并且R是C_{1-4}-烷基;

R_3是H;

R_4是C_{1-4}-烷基,其中如果R_4是乙基,则末端碳可以任选地被氟取代一到三次;并且

R_5是C_{1-4}-烷基;R_4和R_5一起可以形成任选地被甲基、甲氧基、CF_3或CHF_2取代的稠合4元饱和环。

47.根据权利要求39所述的化合物,其中

R_1是C_{1-4}-烷基;

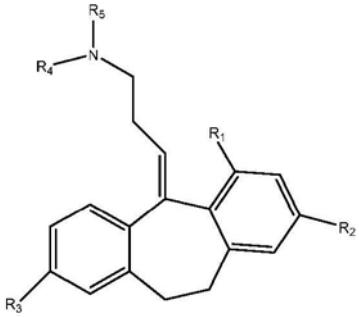
R_2是Br;

R_3是H;

R_4是C_{1-4}-烷基,其中如果R_4是乙基,则末端碳可以任选地被氟取代一到三次;并且

R_5是C_{1-4}-烷基;R_4和R_5一起可以形成任选地被甲基、甲氧基、CF_3或CHF_2取代的稠合4元饱和环。

48.一种式B的阿米替林类似物化合物,



其药学上可接受的盐,其中:

R_1是H

R_2选自H、Br、$(CH_2)_nCO_2R$,其中n=0到3并且R=C_{1-4}-烷基、C_{1-4}-烷氧基和卤素;

R_3选自H、C_{1-4}-烷基、OH和OCOR,其中R=C_{1-4}-烷基;

R_4是甲基或2,2-二氟乙基

R_5是C_{1-4}-烷基;R_4和R_5一起可以形成任选地被甲基、甲氧基取代的稠合4元饱和环。

49.根据权利要求48所述的化合物,其中

R_1是H;

R_2是H;

R_3是H;

R_4是甲基

并且R_5是C_{1-4}-烷基。

50.根据权利要求48所述的化合物,其中

R_1是H:

R_2是H;

R_3是H;

R_4是2,2-二氟乙基。

51.根据权利要求48所述的化合物,其中

R_1是H;

R_2是H;

R_3是H;并且

R_4和R_5一起可以形成任选地被Me或OMe取代的稠合4元饱和环。

52.根据权利要求48所述的化合物,其中

R_1是H;

R_2是H;

R_3是H;

R_4和R_5是CD_3,或R_4和R_5一起形成任选地被CD_3、CD_3O、CF_3或CDF_2取代的并且其它所有位置被D取代的4元饱和环;

其中,连接氮与环庚烯酮的3个碳在所有5个位置($CDCD_2CD_2$)都被氘化。

环苯扎林和阿米替林的类似物

[0001] 相关申请

[0002] 本PCT申请要求2017年7月13日提交的美国序列号62/532353的优先权。

技术领域

[0003] 本发明涉及环苯扎林的新的类似物。新的类似物具有与环苯扎林相似的药效学特性，并且可以用于治疗与环苯扎林相同的病症，如肌肉痉挛、纤维肌痛综合征、创伤性脑损伤、睡眠问题和包含与所述病症相关的睡眠问题的创伤后应激综合征(PTSD)。

背景技术

[0004] 环苯扎林或3-(5H-二苯并[a,d]环庚烯-5-亚基)-N,N-二甲基-1-丙胺于1977年首次被美国食品药品管理局批准用于治疗局部源性急性肌肉痉挛。(Katz,W.等人,《环苯扎林治疗急性肌肉痉挛:十年临床经验回顾(Cyclobenzaprine in the Treatment of Acute Muscle Spasm:Review of a Decade of Clinical Experience)》,《临床治疗学(Clinical Therapeutics)》10:216-228(1988))。环苯扎林还被研究用于治疗纤维肌痛。在一项对120名纤维肌痛患者的研究中，接受环苯扎林(10到40mg)治疗12周的那些患者的睡眠质量和疼痛评分得到显著改善。压痛点总数和肌肉紧张度也有所降低。

[0005] 已经对将非常低剂量的环苯扎林用作改善睡眠质量的试剂、作为睡眠加深剂或用于治疗睡眠障碍的效用进行了研究。非常低剂量的方案被认为特别适用于治疗由纤维肌痛综合征、长期疲劳、慢性疲劳、慢性疲劳综合征、睡眠障碍、精神性疼痛障碍、慢性疼痛综合征(第二类)、药物施用、自身免疫性疾病、压力或焦虑引起、加剧或与其相关的睡眠障碍，或用于治疗由睡眠障碍引起或加剧的疾病、以及此类疾病和广泛性焦虑障碍的症状。参见美国专利号6,395,788和6,358,944，所述美国专利通过引用并入本文。

[0006] 创伤后应激障碍(PTSD)是困扰曾参与持久自由行动(OEF)、伊拉克自由行动(OIF)和新黎明行动(OND)的一部分部署的美国作战人员的最普遍和致残的精神疾病之一(Thomas JL,等人,《在伊拉克战斗后3个月和12个月后现役军人和国民警卫队士兵的精神健康问题和功能障碍普遍存在(Prevalence of mental health problems and functional impairment among active component and National Guard soldiers 3and 12months following combat in Iraq)》.《普通精神病学文献(Arch Gen Psychiatry)》.2010;67(6):614-6231;和Hoge CW等人,《伊拉克和阿富汗的战斗任务、精神健康问题和护理障碍(Combat duty in Iraq and Afghanistan,mental health problems,and barriers to care)》.《新英格兰医学期刊(N Engl J Med.)》2004;351(1):13-22)。在每天大约20例退伍军人自杀中，未知但显著的数字与未经治疗或治疗不当的PTSD相关。在患有PTSD的服役人员中，根据2014年陆军评估服役人员风险和恢复力的研究或STARRS研究中的报告，过去一年自杀意念或企图的发生率为18％。(Ramsawh HJ等人,《美国陆军中与PTSD、抑郁及其伴随疾病相关的自杀行为风险(Risk for suicidal behaviors associated with PTSD,depression,and their comorbidity in the US Army)》.《情感障碍杂志

(Journal of affective disorders)》.2014;161:116-122)。仅两种药物疗法:舍曲林和帕罗西汀被FDA批准用于PTSD,所述药物治疗法都是选择性血清素再摄取抑制剂(SSRI)。舍曲林在患有PTSD的退伍军人(Friedman MJ等人,《退伍军人事务部环境下舍曲林和安慰剂治疗创伤后应激障碍的随机双盲比较(Randomized,double-blind comparison of sertraline and placebo for posttraumatic stress disorder in a Department of Veterans Affairs setting)》.《临床精神病学杂志(Journal of Clinical Psychiatry)》.2007;68(5):711-720)和男性(Smith D.《统计审查和评估:舍曲林(盐酸舍曲林):FDA;1999年9月27日.NDA号:19-839)身上未显示疗效;从未对主要与军事相关的PTSD人群进行帕罗西汀研究。血清素-去甲肾上腺素再摄取抑制剂(SNRI),文拉法辛ER也未显示对汇总分析的战斗子样品(N=77)的PTSD或残疾产生影响。(Rothbaum BO等人,《性别和创伤类型对文拉法辛缓释或安慰剂治疗PTSD的反应性的影响的汇总分析(A pooled analysis of gender and trauma-type effects on responsiveness to treatment of PTSD with venlafaxine extended release or placebo)》,《临床精神病学杂志(Journal of Clinical Psychiatry)》.2008;69(10):1529-1539)。此外,没有发表关于在大型多中心试验中成功用于治疗患有主要与军事有关的PTSD的样品的任何药物制剂的报告。尽管在军事相关PTSD中缺乏基于证据的药物治疗,但VA治疗指南仅提供SSRI和SNRI作为建议的一线药物治疗(“良好的证据...干预改善了重要的健康结果”)。(TMoP-TSW小组,质量和性能办公室五,华盛顿,DC,质量管理部门USAM.VA/DoD《临床实践指南:创伤后应激的管理(Clinical Practice Guideline:Management of Post-Traumatic Stress).In:Affairs DoV、Defense Do编辑;2010)。这些发现重点关注严重缺乏对与军事有关的PTSD进行基于证据的身体治疗,并且突出迫切需要且尚未满足的对新的药物方法的需求,所述新的药物方法通过与目前批准或推荐的与军事有关的PTSD产品不同的作用机制运作。

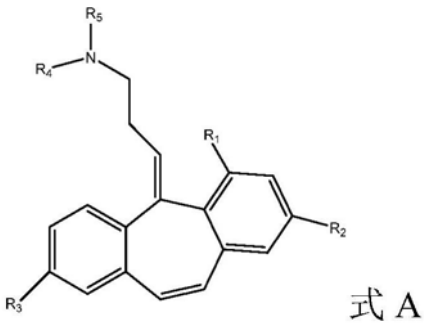
[0007] 在过去的几年里,申请人在开发TNX-102SL方面取得了实质性的进展,TNX-102SL是一种用于治疗PTSD的三环分子环苯扎林的专有的舌下调配物。环苯扎林在对于调节睡眠生理具有确定作用的三种受体上(即血清素-2A(5-HT2A)、α_1-肾上腺素能和组胺能(H_1)受体)具有较高的亲和力结合和拮抗活性。(Daugherty B,Sullivan G,Gershell L,Lederman S.《针对创伤后应激障碍(PTSD)的睡前药物治疗的血清素受体谱(Serotonin Receptor Profiles of Bedtime Pharmacotherapies Targeting Post-traumatic Stress Disorder(PTSD)》.《生物精神病学学会年会(Society of Biological Psychiatry Annual Meeting)》.第77卷;2015:271S-272S)。由于对睡眠病理在PTSD中的中心作用的认知的兴起,申请人假设在使用TNX-102SL的睡眠时间期间选择性靶向这些受体将改善睡眠质量,并且随后具有抗应激系统(例如,交感神经)效应,并且允许对从PTSD中恢复所必需的情绪记忆进行睡眠依赖性处理。为此,申请人开发了一种通过舌下施用快速地将环苯扎平传送到循环的TNX-102SL的共晶调配物。TNX-102SL片剂中环苯扎林、β甘露醇和磷酸氢二钾的独特组合物有助于高效的跨粘膜吸收,从而产生独特的PK谱,并减少其长期活性代谢物或CBP的产生。此外,母体分子的受体亲和力使得可以根据睡前给药后血浆浓度的动态变化实现不同的治疗效果。睡觉时舌下含服低剂量的TNX-102SL所观察到的睡眠和应激系统的益处不同于口服15-30mg环苯扎林所预期的益处,所述口服环苯扎林目前被标记为每日使用环苯扎林作为肌肉痉挛的休息和物理治疗的辅助。

[0008] 2015年,申请人启动并完成了对与军事相关的PTSD中TNX-102SL的多中心12周2期研究的登记。准入标准要求PTSD与自2001年以来服兵役期间发生的一种或多种创伤有关,从而导致患有PTSD的样品主要响应于伊拉克自由行动(OIF)/持久自由行动(OEF)/新黎明行动(OND)部署期间发生的战斗创伤。在美国24个中心共有245名参与者登记,登记结果于2016年5月公布。经证实,5.6mg的TNX-102SL对治疗PTSD有效,而2.8mg的治疗效果次之。按照对整体和功能改善的关键次要指标的显著影响,对DSM-5(CAPS-5)主要疗效终点结果的临床医生管理的PTSD量表进行了交叉验证。证实对睡眠障碍和反应过度的早期(≤2周)且强有力的影响的数据支持假设机制,在12周的治疗中,一系列PTSD症状持续逐步改善。

[0009] 睡眠紊乱是包含在DSM-IV的三分之二的主要症状群中的创伤后应激障碍(PTSD)的中心特征。若干观察表明,睡眠紊乱会加剧或延长PTSD:(1)对创伤的反应中的睡眠障碍是PTSD发展的标志;(2)已确定的PTSD的严重程度与睡眠障碍的严重程度相关;(3)睡眠觉醒和噩梦是核心症状;以及(4)在睡觉时施用的至少一种靶向PTSD的睡眠障碍的药理剂(哌唑嗪)不仅可以改善睡眠,还可以改善整体临床状况。因此,重要的是开发新的方法和药物组合物,所述新的方法和药物组合物将减弱扰乱睡眠的唤醒信号,减少PTSD噩梦和睡眠紊乱的其它量度,并以最小的副作用改善PTSD的整体症状。

发明内容

[0010] 本文公开了式A的环苯扎林类似物:

[0011] 

式A

[0012] 及其药学上可接受的盐。在一些实施例中,

[0013] R_1选自H、C_{1-4}-烷基和C_{1-4}-烷氧基;

[0014] R_2选自H、Br、$(CH_2)_nCO_2R$,其中n=0到3并且

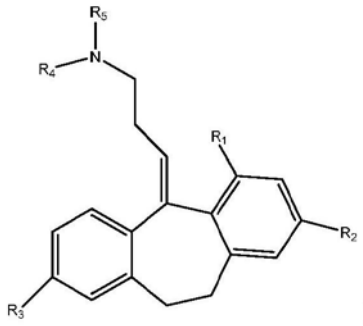
[0015] R=C_{1-4}-烷基、C_{1-4}-烷氧基和卤素;

[0016] R_3选自H、C_{1-4}-烷基、OH和OCOR,其中R=C_{1-4}-烷基;

[0017] R_4是C_{1-4}-烷基,其中如果R_4是乙基,则末端碳可以任选地被氟取代一到三次;并且

[0018] R_4和R_5一起形成被1个或多个氟取代的并且任选地进一步被甲基、甲氧基、CF_3或CHF_2取代的4元饱和环。

[0019] 在另一个实施例中,式B的阿米替林类似物化合物

[0020] 

式 B

[0021] 及其药学上可接受的盐，其中：

[0022] R_1选自H、C_{1-4}-烷基和C_{1-4}-烷氧基；

[0023] R_2选自H、Br、$(CH_2)_nCO_2R$，其中n＝0到3并且R＝C_{1-4}-烷基、C_{1-4}-烷氧基和卤素；

[0024] R_3选自H、C_{1-4}-烷基、OH和OCOR，其中R＝C_{1-4}-烷基；

[0025] R_4是C_{1-4}-烷基，其中如果R_4是乙基，则末端碳可以任选地被氟取代一到三次；并且

[0026] R_4和R_5一起形成被1个或多个氟取代的并且任选地进一步被甲基、甲氧基、CF_3或CHF_2取代的4元饱和环。

附图说明

[0027] 图1示出了人类分解环苯扎林的两条代谢途径。

[0028] 图2示出了四种环苯扎林类似物的结构及其抗5-HT2a活性。

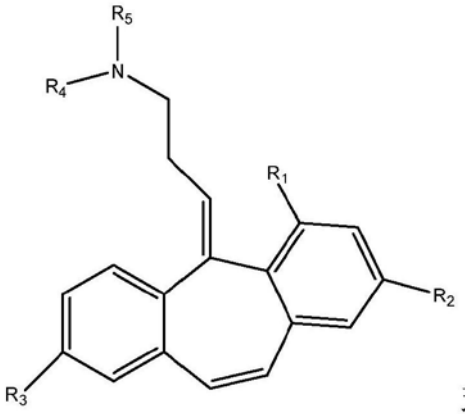
具体实施方式

[0029] 在人类中，环苯扎林通过2条代谢途径快速分解(图1)。

[0030] 通过途径b(N-脱烷基化)形成的非环苯扎林代谢物具有约48小时的长得多的半衰期。通过口服环苯扎林治疗的患者口服足以治疗与PTSD相关联的睡眠障碍的剂量，由于非环苯扎林的累积，第二天出现嗜睡。因此，本文公开的一方面是通过改变环苯扎林的代谢特性而引起很少或不会引起睡意的环苯扎林的类似物(或具有相似药效特性的小分子)。

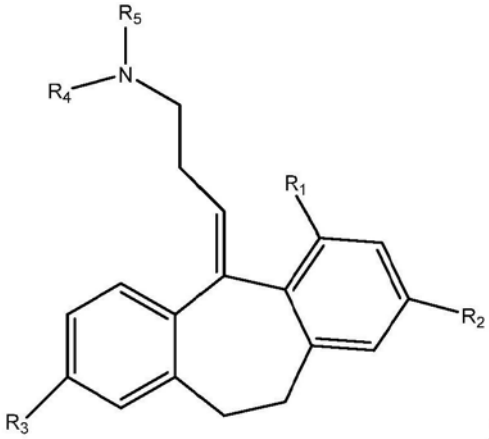
[0031] 本文公开了证实对5HT2a受体的抑制的环苯扎林类似物(关于本文公开的一些类似物和环苯扎林的结构和抗5HT2a活性，见图2)。所有4个分子中的β-氟烷基以及TXCB-2和TXAA-2中的氮杂环丁烷环预计会降低α-氮的代谢速率，从而降低了不希望的非环苯扎林样代谢物的形成速率。实例中详述了制造环苯扎林类似物的方法。

[0032] 本公开涉及具有下文所示的通用式A的环苯扎林类似物

[0033] 

式 A

[0034] 在另一方面，本公开涉及具有下文所示的通用式B的阿米替林类似物

[0035] 

式 B

[0036] 其中对于式A和式B：

[0037] R_1是H、C_{1-4}-烷基、C_{1-4}-烷氧基；R_2是H、Br、$(CH_2)_nCO_2R$，其中n＝0到3并且R＝C_{1-4}-烷基、C_{1-4}-烷氧基、卤素；R_3是H、C_{1-4}-烷基、OH、OCOR，其中R＝C_{1-4}-烷基；R_4是C_{1-4}-烷基，其中如果R_4是乙基，则末端碳可以任选地被氟取代一到三次；并且R_5是C_{1-4}-烷基；R_4和R_5一起可以形成任选地被氟取代的稠合4元饱和环。

[0038] 在一个实施例中，R_1、R_2和R_3是H，R_4是C_{1-4}-烷基，并且R_5是C_{1-4}-烷基。

[0039] 在另一个实施例中，R_1、R_2和R_3是H，R_4是被氟取代，并且任选地被甲基、甲氧基、CF_3或CHF_2取代的乙基，并且R_5是C_{1-4}-烷基。

[0040] 在另一个实施例中，R_1、R_2和R_3是H，R_4是任选地被氟取代的乙基，并且R_5是甲基。

[0041] 在又另一个实施例中，R_1、R_2和R_3是H，并且R_4和R_5一起形成任选地被氟取代的稠合4元饱和环。

[0042] 在实施例中，R_1、R_2和R_3是H，R_4是C_{1-4}-烷基，并且R_5是C_{1-4}-烷基。

[0043] 在另一个实施例中，R_1是C_{1-4}-烷基，R_2是H，R_3是C_{1-4}-烷氧基，R_4是C_{1-4}-烷基，并且R_5是C_{1-4}-烷基。

[0044] 在另一个实施例中，R_1是C_{1-4}-烷基，R_2是H，R_3是OCOR，其中R＝C_{1-4}-烷基，R_4是C_{1-4}-烷基，并且R_5是C_{1-4}-烷基。

[0045] 在又一个实施例中，R_1是C_{1-4}-烷基，R_2是$(CH_2)_nCO_2R$，其中n＝0并且R＝甲基，R_3是H，R_4是C_{1-4}-烷基，并且R_5是C_{1-4}-烷基。

[0046] 在另一个实施例中，R_1是C_{1-4}-烷基，R_2是C_{1-4}-烷氧基，R_3是H，R_4是C_{1-4}-烷基，并且R_5

是C_{1-4}-烷基。

[0047] 在另一个实施例中，R_1是C_{1-4}-烷氧基，R_2是H，R_3是H，R_4是C_{1-4}-烷基，并且R_5是C_{1-4}-烷基。

[0048] 在实施例中，R_1是C_{1-4}-烷基，R_2是H，R_3是OH，R_4是C_{1-4}-烷基，并且R_5是C_{1-4}-烷基。

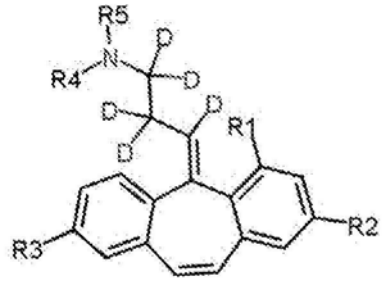
[0049] 在另一个实施例中，R_1是C_{1-4}-烷基，R_2是$(CH_2)_nCO_2R$，其中n是0并且R是C_{1-4}-烷基，R_3是H，R_4是C_{1-4}-烷基，并且R_5是C_{1-4}-烷基。

[0050] 在另一个实施例中，R_1是H，R_2和R_3是C_{1-4}-烷氧基。

[0051] 在实施例中，R_1是C_{1-4}-烷基，R_2是Br，R_3是H，R_4是C_{1-4}-烷基，并且R_5是C_{1-4}-烷基。

[0052] 本公开的另一方面是式A和式B的氘化的化合物。氘化的药物是小分子药物产品，其中所述药物分子中含有的一个或多个氢原子已被其较重的稳定同位素氘取代。含氘药物的半衰期可能更长，因为药物的代谢速率更低。

[0053] 在另一方面，本公开涉及具有下文所示的通用式C的氘化的化合物

[0054] 

式C

[0055] 其中R_1-R_3与式A相同。

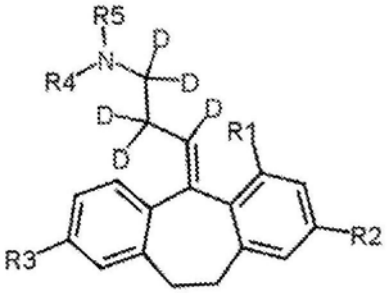
[0056] R_4和R_5被如下氘化：

[0057] R_4＝R_5＝CD_3

[0058] R_4,R_5＝CD_2CDFCD_2

[0059] R_4,R_5＝$CD_2CD_2CD_2$

[0060] 在另一个方面，本公开涉及下文所示的通用式D的氘化的化合物

[0061] 

[0062] R_1-R_3与式B相同。

[0063] R_4和R_5被如下氘化：

[0064] R_4＝R_5＝CD_3

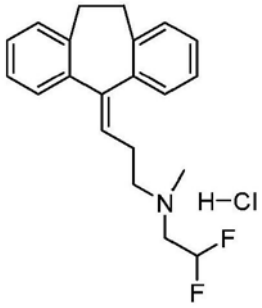
[0065] R_4,R_5＝CD_2CDFCD_2

[0066] R_4,R_5＝$CD_2CD_2CD_2$

[0067] R_4＝CD_3,R_5＝CD_2CHF_2

[0068] 在一些方面，本文公开了(2,2-二氟-乙基)-[3-(10,11-二氢-二苯并[a,d]环庚烯-5-亚基)-丙基]-甲基-胺;如式I所示的盐酸盐。在一些方面，本文公开的(2,2-二氟-乙

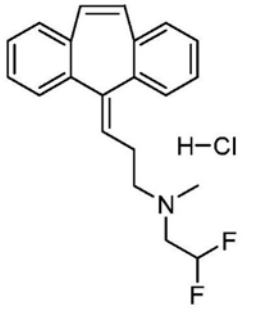
基)-[3-(10,11-二氢-二苯并[a,d]环庚烯-5-亚基)-丙基]-甲基-胺是除盐酸之外的药学上可接受的酸的游离碱或盐，所述药学上可接受的酸优选但不限于硝酸、硫酸、甲磺酸、乙基磺酸、羟基乙磺酸、磺基水杨酸、乙二磺酸、甲基磺酸或三氟乙酸。

[0069] 

式I

[0070] 在一些方面，本文公开了一种药物组合物，所述药物组合物包括(2,2-二氟-乙基)-[3-(10,11-二氢-二苯并[a,d]环庚烯-5-亚基)-丙基]-甲基-胺；具有药学上可接受的载体、稀释剂或赋形剂的盐酸盐。在一些方面，本文公开的(2,2-二氟-乙基)-[3-(10,11-二氢-二苯并[a,d]环庚烯-5-亚基)-丙基]-甲基-胺是药物组合物，所述药物组合物包括除盐酸之外的药学上可接受的酸的游离碱或盐，所述药学上可接受的酸优选但不限于硝酸、硫酸、甲磺酸、乙基磺酸、羟基乙磺酸、磺基水杨酸、乙二磺酸、甲基磺酸或三氟乙酸；和药学上可接受的载体、稀释剂或赋形剂。

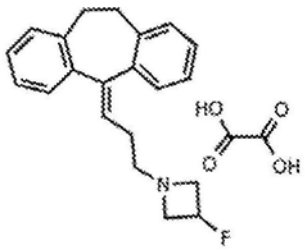
[0071] 在一些方面，本文公开了(3-二苯并[a,d]环庚烯-5-亚基-丙基)-(2,2-二氟-乙基)-甲基-胺；如式II所示的盐酸盐。在一些方面，本文公开了(3-二苯并[a,d]环庚烯-5-亚基-丙基)-(2,2-二氟-乙基)-甲基-胺作为除盐酸之外的药学上可接受的酸的游离碱或盐，所述药学上可接受的酸优选但不限于硝酸、硫酸、甲磺酸、乙基磺酸、羟基乙磺酸、磺基水杨酸、乙二磺酸、甲基磺酸或三氟乙酸。

[0072] 

式II

[0073] 在一些方面，本文公开了一种药物组合物，所述药物组合物包括(3-二苯并[a,d]环庚烯-5-亚基-丙基)-(2,2-二氟-乙基)-甲基-胺；具有药学上可接受的载体、稀释剂或赋形剂的盐酸盐。在一些方面，本文公开的(3-二苯并[a,d]环庚烯-5-亚基-丙基)-(2,2-二氟-乙基)-甲基-胺是药物组合物，所述药物组合物包括除盐酸之外的药学上可接受的酸的游离碱或盐，所述药学上可接受的酸优选但不限于硝酸、硫酸、甲磺酸、乙基磺酸、羟基乙磺酸、磺基水杨酸、乙二磺酸、甲基磺酸或三氟乙酸；和药学上可接受的载体、稀释剂或赋形剂。

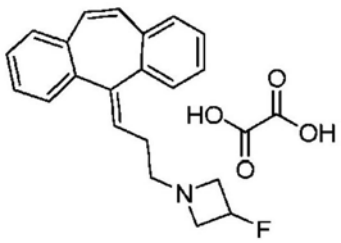
[0074] 在一些方面，本文公开了1-[3-(10,11-二氢-二苯并[a,d]环庚烯-5-亚基)-丙基]-3-氟-氮杂环丁烷，如式III所示的草酸盐。在一些方面，本文公开的1-[3-(10,11-二氢-二苯并[a,d]环庚烯-5-亚基)-丙基]-3-氟-氮杂环丁烷是除草酸之外的药学上可接受的酸的游离碱或盐，所述药学上可接受的酸包含但不限于苹果酸、马来酸、甲磺酸、乙基磺酸、羟基乙磺酸、甲基磺酸、葡萄糖酸或酒石酸。

[0075] 

式 III

[0076] 在一些方面，本文公开了一种药物组合物，所述药物组合物包括1-[3-(10,11-二氢-二苯并[a,d]环庚烯-5-亚基)-丙基]-3-氟-氮杂环丁烷，具有药学上可接受的载体、稀释剂或赋形剂的草酸盐。在一些方面，本文公开的1-[3-(10,11-二氢-二苯并[a,d]环庚烯-5-亚基)-丙基]-3-氟-氮杂环丁烷是药物组合物，所述药物组合物包括除草酸之外的药学上可接受的酸的游离碱或盐，所述药学上可接受的酸包含但不限于苹果酸、马来酸、甲磺酸、乙基磺酸、羟基乙磺酸、甲基磺酸、葡萄糖酸或酒石酸；和药学上可接受的载体、稀释剂或赋形剂。

[0077] 在一些方面，本文公开了1-(3-二苯并[a,d]环庚烯-5-亚基丙基)-3-氟-氮杂环丁烷，如式IV所示的草酸盐。在一些方面，本文公开的1-(3-二苯并[a,d]环庚烯-5-亚基-丙基)-3-氟-氮杂环丁烷是除草酸之外的药学上可接受的酸的游离碱或盐，所述药学上可接受的酸包含但不限于苹果酸、马来酸、甲磺酸、乙基磺酸、羟基乙磺酸、甲基磺酸、葡萄糖酸或酒石酸。

[0078] 

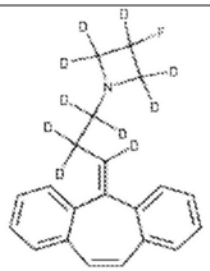
式 IV。

[0079] 在一些方面，本文公开了一种药物组合物，所述药物组合物包括1-(3-二苯并[a,d]环庚烯-5-亚基-丙基)-3-氟-氮杂环丁烷，具有药学上可接受的载体、稀释剂或赋形剂的草酸盐。在一些方面，本文公开的1-[3-(10,11-二氢-二苯并[a,d]环庚烯-5-亚基)-丙基]-3-氟-氮杂环丁烷是药物组合物，所述药物组合物包括除草酸之外的药学上可接受的酸的游离碱或盐，所述药学上可接受的酸包含但不限于苹果酸、马来酸、甲磺酸、乙基磺酸、羟基乙磺酸、甲基磺酸、葡萄糖酸或酒石酸；和药学上可接受的载体、稀释剂或赋形剂。

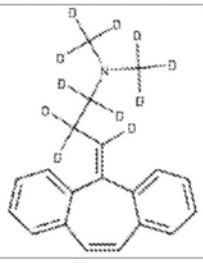
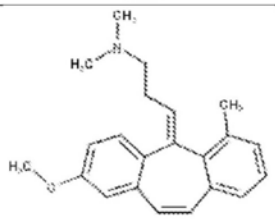
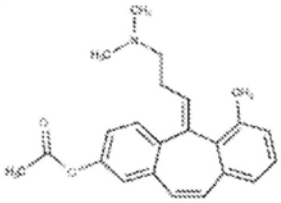
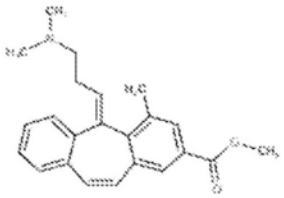
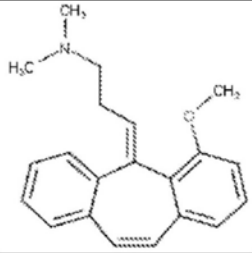
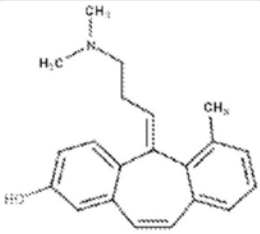
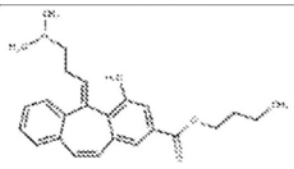
[0080] 本文公开的另外的化合物包含以下：

[0081] 表1环苯扎林和阿米替林类似物

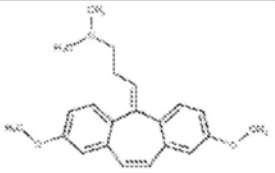
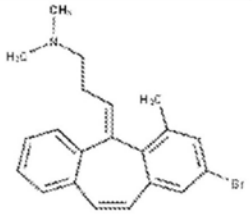
[0082]

	1-(3-二苯并[a,d]环庚烯-5-亚基-D5-丙基)-3-氟-五氘代-氮杂环丁烷

[0083]

	双(甲基-D3)-11,12,12,13,13-五氘代-环苯扎林
	5-甲基-2-甲氧基-环苯扎林
	5-甲基-2-乙酰氧基-环苯扎林
	5-甲基-7-甲氧基-环苯扎林
	5-甲氧基-环苯扎林
	5-甲基-2-羟基-环苯扎林
	5-甲基-2-丁氧羰基-环苯扎林

[0084]

	2,7-二甲氧基- 环苯扎林
	1-(3-二苯并[a,d]环庚烯-5-亚基-丙基)-氮杂环丁烷

[0085] 在一方面，本文公开了用于治疗或预防创伤后应激障碍(PTSD)或其症状之一的方法。所述方法包括向需要此类治疗的人类施用药物组合物，所述药物组合物包括如本公开和权利要求中定义的环苯扎林和/或阿米替林的类似物，所述环苯扎林和/或阿米替林的类似物降低了α-氮的代谢速率，从而降低了不希望的非环苯扎林样代谢物的形成速率。在此方面的一些实施例中，类似物是(2,2-二氟-乙基)-[3-(10,11-二氢-二苯并[a,d]环庚烯-5-亚基)-丙基]-甲基-胺；盐酸盐，(3-二苯并[a,d]环庚烯-5-亚基-丙基)-(2,2-二氟-乙基)-甲基-胺；盐酸盐；1-[3-(10,11-二氢-二苯并[a,d]环庚烯-5-亚基)-丙基]-3-氟-氮杂环丁烷，草酸盐；或1-(3-二苯并[a,d]环庚烯-5-亚基-丙基)-3-氟-氮杂环丁烷，如图2所示的草酸盐。症状可以是睡眠紊乱或非睡眠紊乱。

[0086] 术语“睡眠紊乱”涵盖的症状包含难以入睡、早醒型失眠、做噩梦和睡眠质量差。除其它之外，可以通过询问患者醒来时是否“从不”、“很少”、“经常或通常”或“总是”感到疲倦或没有活力来确定睡眠质量(“睡眠紊乱”)。“经常或通常”或“总是”的回复的得分可能为正，其它回复的得分可能为负。患者的健康状况报告或者从“麻木”或“呆滞”的感觉、“筋疲力尽”的感觉以及在醒着的时候难以集中注意力的感觉中解脱出来的报告是较好的睡眠质量或深度的令人精神焕发的睡眠的迹象。在Weaver等人(1997)的《用于测量过度嗜睡疾病的功能状态结果的仪器(An instrument to measure functional status outcomes for disorders of excessive sleepiness)》.20(10):835-43中描述了常用于评估睡眠质量的评定量表—睡眠功能性结果问卷(FOSQ)。

[0087] 术语“非睡眠紊乱”涵盖的症状包含：对包含图像、思想或感知的事件的反复且具有侵扰性的痛苦回忆；表现出或感觉好像创伤事件正在重现(包含重新体验经历、幻觉、错觉和游离的闪回片段(包含那些在醒来或喝醉时发生的事件)的感觉；暴露于象征或类似创伤事件的一方面的内部或外部线索时产生强烈的心理痛苦；暴露于象征或类似创伤事件的一方面的内部或外部线索时产生生理反应；持续避免与创伤相关的刺激和对一般反应感到麻木(创伤前不存在)，如以下三项(或更多项)所示：(1)难以入睡或难以保持睡眠，(2)易怒或愤怒爆发，(3)难以集中精神，(4)高度警觉，或(5)对惊吓反应过度；持续的觉醒增强的症状(创伤前不存在)，如以下两项(或更多项)所示：难以入睡或难以保持睡眠、易怒或愤怒爆发、难以集中精神、高度警觉，或对惊吓反应过度。这些症状通常使用临床医生管理的PTSD量表(Blake等人，(1995).《临床医生管理的PTSD量表的开发(The development of a clinician-administered PTSD scale)》.《创伤应激反应杂志(Journal of Traumatic Stress)》,8,75-90)进行测量。

[0088] 本文公开的环苯扎林和阿米替林的类似物包含其一个或多个氢原子已经被氘取代的其代谢物、前药和类似物。用于制造前药的方法已经是本领域众所周知的(例如，Balant,L.P.,《通过不同施用途径改善药物吸收的前药(Prodrugs for the Improvement of Drug Absorption Via Different Routes of Administration)》,《欧洲药代学和药动学杂志(Eur.J.Drug Metab.Pharmacokinet)》.15:143-153(1990);和Bundgaard,H.,《前药设计中的新化学方法(Novel Chemical Approaches in Prodrug Design)》,《未来药物(Drugs of the Future)》16:443-458(1991);所述文献通过引用并入本文)。

[0089] 如本文所使用的，出于本公开的目的，环苯扎林类似物和或阿米替林类似物的“治疗有效剂量”是指预防或缓解或消除或干扰与PTSD相关的症状之一的化合物的量。医生可以例如通过临床观察受试者或者通过受试者在治疗过程期间对症状的报告容易地确定何时预防或缓解或消除症状。本领域的技术人员可以通过考虑如受试者的尺寸、体重、年龄和性别、疾病渗透或持续的程度和症状的严重程度以及施用途径等因素容易地确定待施用的环苯扎林类似物的有效剂量。通常，向受试者施用的环苯扎林类似物的治疗有效剂量介于0.1毫克/天到约50毫克/天之间、0.5毫克/天到约30毫克/天之间、或1毫克/天到20/天之间。还考虑更高或更低的剂量。

[0090] 在一个实施例中，以非常低的剂量施用环苯扎林类似物和或阿米替林类似物，以最小化在较高剂量下观察到的副作用。所述非常低的剂量包含小于5毫克/天或小于2.5毫克/天的剂量。甚至还考虑更低的剂量。通常，可以无限期地实施环苯扎林类似物和或阿米替林类似物疗法，以缓解所关注的症状，并且可以根据需要改变剂量的频率。治疗期应尽可能长，以缓解PTSD症状中的一种或两种PTSD症状，并且在夜间且以适当的剂量施用环苯扎林类似物。

[0091] 在本发明的另一个实施例中，结合可以进一步缓解PTSD症状的药物施用环苯扎林类似物和或阿米替林类似物。可以按顺序或与环苯扎林类似物同时施用药物。所述药物包含α-1-肾上腺素能受体拮抗剂、β-肾上腺素能拮抗剂、抗惊厥剂、选择性血清素再摄取抑制剂或血清素-去甲肾上腺素再摄取抑制剂。示例性选择性血清素再摄取抑制剂或血清素-去甲肾上腺素再摄取抑制剂包含但不限于丁氨苯丙酮(剂量介于约105毫克/天与450毫克/天之间)、西酞普兰(剂量介于约10毫克/天与40毫克/天之间)、去文拉法辛(剂量介于约50毫克/天与400毫克/天之间)、度洛西汀(剂量介于约40毫克/天与120毫克/天之间)、艾司西酞普兰(剂量介于约10毫克/天与20毫克/天之间)、氟西汀(剂量介于约20毫克/天与80毫克/天之间)、氟伏沙明(剂量介于约100毫克/天与300毫克/天之间)、米那普仑(剂量介于约30毫克/天与200毫克/天之间)、帕罗西汀(剂量介于约20毫克/天与50毫克/天之间)、舍曲林(剂量介于约50毫克/天与200毫克/天之间)、曲唑酮(剂量介于约150毫克/天与600毫克/天之间)和文拉法辛(剂量介于约75毫克/天与225毫克/天之间)。示例性抗惊厥剂包含但不限于卡马西平(剂量介于约400毫克/天与1200毫克/天之间)、加巴喷丁(剂量介于约900-1800毫克/天之间)、拉莫三嗪(剂量介于约100毫克/天与400毫克/天之间)、奥卡西平(剂量介于约1200毫克/天与2400毫克/天之间)、普瑞巴林(剂量介于约150毫克/天与600毫克/天之间)、噻加宾(剂量介于约32毫克/天与56毫克/天之间)、托吡酯(剂量介于约200毫克/天与400毫克/天之间)，以及丙戊酸盐(剂量介于约1200毫克与1500毫克之间)。示例性α-1-肾上腺素能受体拮抗剂包含但不限于以介于约0.5毫克/天到15毫克/天的剂量施用的哌唑嗪。

[0092] 在另一方面，本发明可以用于治疗或预防创伤事件后PTSD症状的发展(开始、巩固或持续)。创伤事件被定义为涉及实际或威胁死亡或严重伤害，或对身体完整性的其它威胁的直接的个人经历；或目击涉及死亡、伤害或威胁他人身体完整性的事件；或了解家庭成员或其它亲密伙伴经历的意外死亡或暴力死亡、严重伤害或死亡或伤害威胁。直接经历的创伤事件包含但不限于军事战斗、暴力人身攻击(性侵犯、人身攻击、抢劫、行凶抢劫)、被绑架、被扣为人质、恐怖袭击、酷刑、作为战俘或集中营监禁、自然灾难或人为灾难、严重车祸或被诊断患有危及生命的疾病。对儿童来说，性创伤事件可能包含发育不良的性经历，而没有威胁性的或实际的暴力或伤害。目击事件包含但不限于，观察他人因暴力袭击、事故、战争或灾难而遭受重伤或非自然死亡，或意外目击尸体或尸体的身体部位。了解到的其它人经历的事件包含但不限于家庭成员或密友经历的暴力人身攻击、严重事故或严重伤害；了解家庭成员或密友突然意外死亡的情况；或了解一个人的孩子患有危及生命的疾病。当应激源是人为设计的(例如，酷刑、强奸)时，所述病症可能特别严重或持续时间较长。

[0093] PTSD症状在创伤事件之后立即开始出现，在所述创伤事件期间，PTSD症状出现并且变得愈加严重。据认为存在一种“学习”或强化的过程，在所述过程中，创伤的记忆深深地印在脑海中。随着这些记忆变得更加稳定，如闪回和噩梦等症状的严重性和频率也在增加。据认为此关键时间期间的干预可能会阻止一些患者发展成完全成熟的PTSD。PTSD症状的巩固通常发生在创伤事件后的几周和几个月内。人对所述事件的记忆会被固结成高度生动和具体的记忆，所述记忆会愈加频繁地以闪回或噩梦的形式重现。在此期间，反应过度的症状和回避行为变得愈加严重并致残。一旦创伤记忆得到巩固，PTSD症状会持续发生，并且重新经历症状(闪回和噩梦)和反应过度的症状持续存在并保持在对患者造成功能性致残的水平。

[0094] 通过本发明的方法，可以在创伤事件后的不同时间间隔用包括环苯扎林类似物的药物组合物治疗不同阶段的PTSD发展。例如，为了治疗初始阶段的PTSD，需要再创伤事件不久之后(例如一周内、两周内、三周内或四周内或更久)向需要的受试者施用环苯扎林类似物和或阿米替林类似物。而为了治疗巩固阶段的PTSD，必须在创伤事件后和症状发展期间之后(例如第一个月内、第二个月内或第三个月内或更长时间内)施用环苯扎林类似物。通常，为了治疗持续阶段的PTSD，在创伤事件后的3个月或更长时间内(例如第三个月内、第四个月内或第五个月内或更长时间内)施用环苯扎林类似物。作为在初始阶段、巩固阶段或持续阶段的环苯扎林类似物治疗的结果，PTSD症状将得到改善或消除。

[0095] 所述方法包括以治疗有效量并在治疗上可接受的载剂中向需要此类治疗的人类施用药物组合物，所述药物组合物包括本文公开的环苯扎林类似物。向受试者施用的环苯扎林类似物的治疗有效量介于0.1毫克/天到约50毫克/天、0.5毫克/天到约30毫克/天、或1毫克/天到20毫克/天。还考虑更高或更低的剂量。在一个具体实施例中，以非常低的剂量施用环苯扎林类似物，以最小化在较高剂量下观察到的副作用。所述非常低的剂量包含小于10毫克/天或小于5毫克/天或小于2.5毫克/天的剂量。甚至还考虑更低的剂量。在本发明的另一个实施例中，结合可以进一步缓解PTSD症状的药物施用环苯扎林类似物和/或阿米替林类似物。可以按顺序或与环苯扎林同时施用药物。所述药物包含α-1-肾上腺素能受体拮抗剂、β-肾上腺素能拮抗剂、抗惊厥剂、选择性血清素再摄取抑制剂或血清素-去甲肾上腺素再摄取抑制剂。示例性选择性血清素再摄取抑制剂或血清素-去甲肾上腺素再摄取抑制

剂包含但不限于丁氨苯丙酮(剂量介于约105毫克/天与450毫克/天之间)、西酞普兰(剂量介于约10毫克/天与40毫克/天之间)、去文拉法辛(剂量介于约50毫克/天与400毫克/天之间)、度洛西汀(剂量介于约40毫克/天与120毫克/天之间)、艾司西酞普兰(剂量介于约10毫克/天与20毫克/天之间)、氟西汀(剂量介于约20毫克/天与80毫克/天之间)、氟伏沙明(剂量介于约100毫克/天与300毫克/天之间)、米那普仑(剂量介于约30毫克/天与200毫克/天之间)、帕罗西汀(剂量介于约20毫克/天与50毫克/天之间)、舍曲林(剂量介于约50毫克/天与200毫克/天之间)、曲唑酮(剂量介于约150毫克/天与600毫克/天之间)和文拉法辛(剂量介于约75毫克/天与225毫克/天之间)。示例性抗惊厥剂包含但不限于卡马西平(剂量介于约400毫克/天与1200毫克/天之间)、加巴喷丁(剂量介于约900-1800毫克/天之间)、拉莫三嗪(剂量介于约100毫克/天与400毫克/天之间)、奥卡西平(剂量介于约1200毫克/天与2400毫克/天之间)、普瑞巴林(剂量介于约150毫克/天与600毫克/天之间)、噻加宾(剂量介于约32毫克/天与56毫克/天之间)、托吡酯(剂量介于约200毫克/天与400毫克/天之间),以及丙戊酸盐(剂量介于约1200毫克与1500毫克之间)。示例性α-1-肾上腺素能受体拮抗剂包含但不限于以介于约0.5毫克/天到15毫克/天的剂量施用的哌唑嗪。

[0096] 在另外的方面,本发明是一种药物组合物。结合选自由以下组成的组的药物:α-1-肾上腺素能受体拮抗剂、β-肾上腺素能拮抗剂和抗惊厥剂,所述药物组合物包括治疗有效量的环苯扎林类似物和或阿米替林类似物。通常,所述药物组合物中的环苯扎林类似物的量介于0.1mg到约50mg、0.5mg到约30mg,或1mg与20mg之间。还考虑更高或更低的剂量。在一个具体实施例中,环苯扎林类似物和或阿米替林类似物的量非常低,以最小化用较高量观察到的副作用。所述非常低的量是小于10mg或小于5mg或小于2.5mg。甚至还考虑更低的量。在本发明的另一个实施例中,环苯扎林类似物与可以进一步缓解PTSD症状的药物组合。所述药物包含α-1-肾上腺素能受体拮抗剂、β-肾上腺素能拮抗剂、抗惊厥剂、选择性血清素再摄取抑制剂或血清素-去甲肾上腺素再摄取抑制剂。示例性抗惊厥剂包含但不限于卡马西平(400mg到1200mg)、加巴喷丁(900mg到1800mg)、拉莫三嗪(100mg到400mg)、奥卡西平(1200mg到2400mg)、普瑞巴林(150mg到600mg)、噻加宾(32mg到56mg)、托吡酯(200mg到400mg)和丙戊酸钠(1200mg到1500mg)。示例性α-1-肾上腺素能受体拮抗剂包含但不限于以0.5mg到15mg的量施用的哌唑嗪。示例性选择性血清素再摄取抑制剂是艾司西酞普兰(以10mg和20mg的量)。

[0097] 可以使用任何适合的施用途径为患者提供有效剂量的环苯扎林类似物和或阿米替林类似物。例如,可以适当地使用口腔、口服、直肠、肠胃外、透皮、皮下、舌下、鼻内、肌肉内、鞘内等方式。如本文所用的术语肠胃外的包含皮下的、皮内的、静脉内的、肌肉内的、关节内的、滑膜内的、胸骨内的、鞘内的、病灶内的以及颅内的注射或输注技术。剂型包含片剂,如刻痕片、包衣片或口服溶解片;薄膜、囊片、胶囊(例如,硬明胶胶囊)、锭剂、糖衣丸、分散体、悬浮液、溶液、贴剂等,包含本领域熟知的持续释放调配物。在一个优选的实施例中,剂型是口服溶解片剂或薄膜。

[0098] “药学上可接受的载体”是指任何稀释剂或赋形剂,其与调配物的其它成分相容,并且对受体无害。可以根据标准的药学实践在需要的施用途径的基础上选择药学上可接受的载体。本发明的用于肠胃外施用的药物组合物可以采用水溶液或非水溶液、分散体、悬浮液或乳液的形式。在制备本发明的用于肠胃外施用的药物组合物时,环苯扎林类似物和或

阿米替林类似物可以与如水、油(特别是植物油)、乙醇、盐溶液(例如,生理盐水)、葡萄糖水溶液(葡萄糖)和相关的糖溶液、甘油或乙二醇如丙二醇或聚乙二醇等适合的药学上可接受载体混合。本发明的用于肠胃外施用的药物组合物优选地含有环苯扎林类似物的水溶性盐。还可以向用于肠胃外施用的药物组合物中添加稳定剂、抗氧化剂和防腐剂。适合的抗氧化剂包含亚硫酸盐、抗坏血酸、柠檬酸及其盐和EDTA钠盐。适合的防腐剂包含苯扎氯铵、对羟基苯甲酸甲酯或丙酯和氯丁醇。

[0099] 在制备本发明的用于口服的药物组合物时,环苯扎林类似物可以与一种或多种固体或液体非活性成分组合以形成片剂、胶囊、丸剂、粉剂、颗粒剂或其它适合的口服剂型。例如,环苯扎林类似物和或阿米替林类似物可以与如溶剂、填料、粘合剂、湿润剂、崩解剂、溶液缓凝剂、吸收促进剂、湿润剂吸收剂或润滑剂等至少一种药学上可接受载体组合。在一个实施例中,环苯扎林类似物与羧甲基纤维素钙、硬脂酸镁、甘露醇或淀粉组合,并且通过常规的压片法制成片剂。

[0100] 可以调配本发明的药物组合物,以提供包含薄膜调配物和口服溶解片剂的口腔吸收,从而提供比口服/GI途径更快的吸收并且通过作为CYP3A基底的细胞色素P-450 3A4绕过环苯扎林的首过肝代谢。优选地,本发明的控制释放的药物组合物能够在快速起效时将环苯扎林类似物释放到受试者体内,以便在给定时间段内保持基本恒定的或期望的药理学活性,减少或消除食物对吸收的影响,并且为从体内消除药物和代谢物提供缩短的终末消除阶段。

[0101] 还可以调配本发明的药物组合物,以在向受试者施用组合物之后提供对环苯扎林类似物和或阿米替林类似物的控制释放。优选地,本发明的控制释放的药物组合物能够以期望的速率将环苯扎林类似物释放到受试者体内,以便在给定的时间段内保持基本恒定的或期望的药理学活性。如本文所使用的,“控制释放的组分”是在暴露于某种生理化合物或条件时诱导将环苯扎林类似物控制释放到受试者体内的化合物,如脂质或脂质、脂质体和/或微球体的混合物。例如,控制释放的组分可以是可生物降解的,通过暴露于某个pH或温度、暴露于水环境或暴露于酶而活化。

[0102] 本发明的控制释放的药物组合物的调配物在本领域的技术范围内。适于在本发明中使用的控制释放的调配物在例如美国专利号5,674,533(液体剂型)、美国专利号5,591,767(储液器透皮贴剂)、美国专利号5,120,548(包括可膨胀聚合物的装置)、美国专利号5,073,543(神经节苷脂脂质体载体)、美国专利号5,639,476(涂有疏水性丙烯酸聚合物的稳定固体调配物),以及用于在十二指肠中快速释放的肠溶包衣胶囊,其全部公开内容通过引用并入本文。肠溶包衣胶囊可以含有环苯扎林类似物游离碱或游离碱前体,如与磷酸二钾组合的环苯扎林类似物盐/甘露醇共晶。环苯扎林类似物的游离碱形式应该比盐形式更快地渗透十二指肠腔,实现高于任何盐形式的最高血浆浓度。

[0103] 可生物降解的微粒还可以用于调配适于在本发明中使用的控制释放的药物组合物,例如如美国专利号5,354,566和5,733,566中所述,其全部公开内容通过引用并入本文。

[0104] 在一个实施例中,本发明的控制释放的药物组合物包括环苯扎林类似物和控制释放的组分。如本文所使用的,“控制释放的组分”是在暴露于某种生理化合物或条件时诱导将环苯扎林控制释放到受试者体内的化合物,如聚合物、聚合物基质、凝胶、渗透膜、脂质体和/或微球体。例如,控制释放的组分可以是可生物降解的,通过暴露于某个pH或温度、暴露

于水环境或暴露于酶而活化。通过暴露于某个温度而活化的控制释放的组分的实例是溶胶-凝胶。在此实施例中，将环苯扎林类似物并入在室温下为固体的溶胶-凝胶基质中。将此溶胶-凝胶基质植入体温高到足以诱导溶胶-凝胶基质形成凝胶的受试者中，从而将活性成分释放到受试者体内。

[0105] 在一个实施例中，本发明的药物组合物可以包括环苯扎林类似物和形成胶束的组分。胃和近端小肠中含有环苯扎林类似物的胶束会促进吸收。通过暴露于某个温度而活化的胶束组分的实例见于美国专利号6,761,903;6,720,001;6,383,471;6,309,663;6,267,985;和6,248,363中，其通过引用并入本文。在此实施例中，将环苯扎林类似物并入软凝胶胶囊。此类组分可以模仿被称为“食物效应”的吸收增加，并且此类调配物可以通过消除饮食来源中的“食物效应”来提供更加可预测的吸收。

[0106] 本发明的组合物可以通过鼻用喷雾剂或者吸入剂施用。此类组合物是根据药物调配领域熟知的技术制备的，并且可以使用苯甲醇或其它合适的防腐剂、用于提高生物利用度的吸收促进剂、碳氟化合物和/或本领域已知的其它增溶剂或分散剂制备为盐水中的溶液。

[0107] 在对人类进行预防或治疗时，活性成分(即环苯扎林类似物或其代谢物)的预防或治疗剂量的量值将随痛苦的类型、患者痛苦的严重程度和施用途径而变化。剂量和剂量频率也将根据个体患者的年龄、体重和反应而变化。然而，剂量不等于或超过每天5毫克。在优选的实施例中，睡觉时或睡前几个小时服用一剂，有助于实现令人精神焕发的深度睡眠。睡眠时间可以是一天中人睡眠时间最长的任何时间。

[0108] 上述治疗方法中的任何治疗方法可以与心理治疗干预组合，以改善治疗结果。特别需要关注心理治疗干预，其旨在改变创伤记忆、减少对创伤记忆的情绪反应，并且包含：心理疏泄、认知行为疗法和眼球运动脱敏和再加工、系统脱敏、放松训练、生物反馈、认知加工疗法、应激预防训练、自信训练、暴露疗法、应激预防训练与暴露疗法的组合、暴露疗法与放松训练的组合以及认知疗法。在每种情况下，干预的目标涉及改变创伤记忆或减少对创伤记忆的情绪反应。预期的结果通常是得到改善，表现在减少侵入性战斗记忆、生理反应、焦虑、抑郁和疏离感方面。

[0109] 用于测量细胞色素CYP3A4、CYP1A2、CYP3A和CYP2G6的药物基因组学试验可以用于预测个体化医学中某些患者对环苯扎林类似物的代谢。因此，本发明是一种用于选择有效剂量的环苯扎林类似物向需要此类治疗的人类施用以校正环苯扎林代谢的变化的方法。所述方法包括从所述人类获得基本样品并识别所述人类的CYP1A2、CYP3A4、CYP3A或CYP2G6基因型，例如通过使用基因芯片或PCR技术，以识别基因中一种或多种基因的等位基因。不同的等位基因以不同的速度代谢环苯扎林。对于具有被识别用于快速代谢环苯扎林类似物的细胞色素等位基因的个人，施用较高剂量的环苯扎林类似物。对于具有被识别用于缓慢代谢环苯扎林类似物的等位基因的个人，施用较低剂量的环苯扎林类似物。可以将基因测试与产物一起作为试剂盒出售给医生/实验室测试服务。

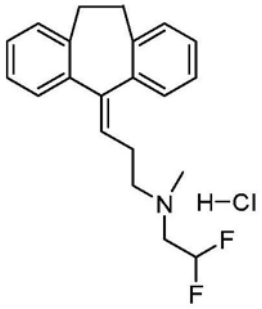
[0110] 现在将关于以下展示本申请的一些具体方面和实施例的实例描述本公开。然而，应理解，下文描述的特殊性并不取代前面对本公开的方面和实施例的详细描述/概述的一般性。

[0111] 实例

[0112] 实例1-4和7-18中三烷基胺最终产物的纯化。作为游离碱，可以任选地对三烷基胺最终产物进行如下纯化：1)使用硅胶色谱己烷-乙酸乙酯、己烷-乙醚、二氯甲烷-乙酸乙酯、二氯甲烷-甲醇。可以任选地按容量的1-3％向溶剂中添加如三乙胺、三甲胺或DIPEA等挥发性三烷基胺以改善分离。

[0113] 2)对C18二氧化硅或苯基二氧化硅使用反相色谱。作为盐(包含但不限于草酸盐、氯化物或苯甲酸盐)，可以通过从适合的溶剂或溶剂混合物中重结晶来纯化三烷基胺最终产物，所述溶剂或溶剂混合物包含但不限于异丙醇、甲醇、乙醇及其与乙酸乙酯、氯仿和/或甲苯的混合物。

[0114] 实例1——TXAA-1、(2,2-二氟-乙基)-[3-(10,11-二氢-二苯并[a,d]环庚烯-5-亚基)-丙基]-甲基-胺;盐酸盐的制备

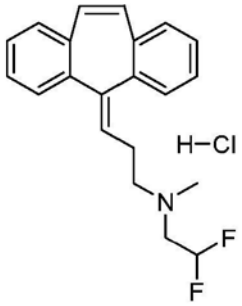
[0115] 

[0116] 将去甲替林HCl(1.80g,6.00mmol)悬浮在无水THF(20mL)中，在室温(RT)下加入DIEA(2.30mL,13.2mmol)得到悬浮液。将反应混合物短暂地加热到温和回流，之后保留悬浮液。将悬浮液冷却到5℃，在5℃下逐滴添加三氟-甲磺酸2,2-二氟-乙酯(1.414mL，6.60mmol)，然后让反应混合物缓慢升温到RT，并且在RT下搅拌14小时，之后得到具有少量悬浮液的琥珀色溶液。真空蒸发溶剂得到固体，所述固体用乙醚(Et_2O)(200mL)提取，用水(40mL)、盐水(40mL)洗涤，用$MgSO_4$干燥，真空蒸发溶剂得到油，所述油在二氯甲烷(DCM)(6mL)中溶解，并且使用Hex-EtOAc(乙酸乙酯)通过SiO_2色谱进行纯化，得到琥珀色油(1.05g,3.2mmol)。将此油溶于Et_2O(3.0mL)中，冷却到5℃，边搅拌边逐滴添加Et_2O(6.4mL，6.4mmol)中的1M HCl，以得到树胶。真空蒸发溶剂以得到树胶，然后进一步真空蒸发所述树胶(0.5mm Hg)，得到作为吸湿泡沫的标题化合物(1.150g,53％)。LCMS：$C_{21}H_{23}F_2N$的预期质量:327.18。实验值:328.2(M+H)。^1H NMR(dmso-d6):6.60(1H,t,J＝54Hz)，5.78(1H,t,J＝7Hz)，

[0117] TLC:DCM-MeOH-$HNEt_2$,90:10:3,SM,Rf 0.35,产物,Rf 0.80。

[0118] TLC:Hex-EtOAc,80:20,SM.Rf 0.0,产物,Rf 0.38。

[0119] 实例2——TXCB-1、(3-二苯并[a,d]环庚烯-5-亚基-丙基)-(2,2-二氟-乙基)-甲基-胺;盐酸盐的制备

[0120] 

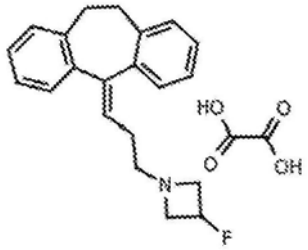
[0121] 将去环苯扎林(1.57g,6.00mmol)悬浮在无水四氢呋喃(THF)(20mL)中,在RT下加入N,N-二异丙基乙胺(DIEA)(1.25mL,7.20mmol)得到悬浮液。将反应混合物短暂加热到温和回流以得到浑浊液,将所述浑浊液冷却到5℃,在5℃下逐滴添加三氟-甲磺酸2,2-二氟-乙酯(1.414mL,6.60mmol),然后让反应混合物缓慢升温到RT,并且在RT下搅拌15小时,之后得到悬浮液。真空蒸发溶剂以得到油,所述油用Et_2O(120mL)提取,用水(20mL)、盐水(20mL)洗涤,用$MgSO_4$干燥。真空蒸发溶剂以得到油,所述油在DCM(6mL)中溶解,并用Hex-EtOAc通过SiO_2色谱进行纯化,得到琥珀色油(1.70g,5.21mmol)。将此油溶于Et_2O(5.0mL)中,冷却到5℃,边搅拌边逐滴添加Et_2O(12mL,12mmol)中的1M HCl,以得到树胶。真空蒸发溶剂以得到树胶,然后进一步真空蒸发所述树胶(0.5mm Hg),得到作为吸湿泡沫的标题化合物(1.514g,70%)。LCMS:$C_{21}H_{23}F_2N$的预期质量:325.16。实验值:326.2(M+H)。^1H NMR(dmso-d6):6.5(1H,br),5.47(1H,t,7Hz),

[0122] TLC:DCM-MeOH-$HNEt_2$,95:5:3,SM,Rf 0.30,产物,Rf 0.85。

[0123] TLC:Hex-EtOAc,80:20,SM.Rf 0.0,产物,Rf 0.40。

[0124] 可替代地,通过如Yoshida等人所述在25℃下将3倍过量的N-(2,2-二氟乙基)-甲胺(Yoshida等人,《生物有机和药物化学(Bioorganic and Medicinal Chemistry)》,2006,第14卷pp 8506-8518)与11-(3-溴亚丙基)-二苯并环庚烯(Novo Nordisk A/S-US5595989)组合持续72小时来制造期望的分子。

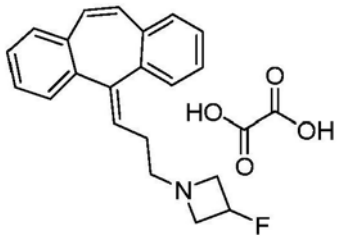
[0125] 实例3——TXAA-2、1-[3-(10,11-二氢-二苯并[a,d]环庚烯-5-亚基)-丙基]-3-氟-氮杂环丁烷、草酸盐的制备

[0126] 

[0127] 使用密封的厚壁玻璃反应容器,将3-氟-氮杂环丁烷;盐酸盐(0.974g,8.73mmol)、碳酸铯(6.64g,20.4mmol)以及5-(3-溴-亚丙基)-10,11-二氢-5H-二苯并[a,d]环庚烯(1.823g,5.82mmol)在Nordisk A/S——美国专利号5,595,989中的合成悬浮在无水乙腈(17.6mL)中并在75℃下搅拌16小时以得到白色悬浮液。将反应混合物冷却到RT,过滤出固体,用乙腈洗涤三次,浓缩滤液得到油,将所述油在Et_2O(120mL)与水(60mL)之间分配。用盐水(60mL)洗涤有机层,用$MgSO_4$干燥有机层,浓缩溶剂得到油,所述油进一步在RT下真空蒸发14小时(0.1mm Hg),以去除3-氟-氮杂环丁烷得到油(1.88g,大约4.1mmol,LCMS纯度大约为70%)。将油溶于Et_2O(41mL)中,使用注射泵在RT下向搅拌的混合物逐滴添加Et_2O中的

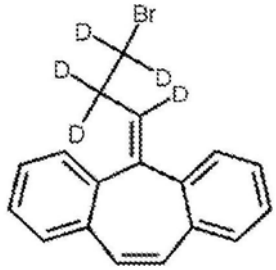
0.156M草酸(26.3mL,4.11mmol)超过40分钟,得到白色悬浮液。过滤固体,用Et_2O洗涤三次,得到蓬松的白色固体状草酸盐(1.63g,4.10mmol,LCMS纯度90%)。将此固体在1N NaOH(41mL)与Et_2O(100mL)之间分配,用水(50mL)、盐水(50mL)洗涤有机层,用$MgSO_4$干燥有机层,浓缩溶剂以得到油状游离碱。将此油溶于Et_2O(41mL)中,并且以与所述方式相同的方式用Et_2O中0.156M草酸(26.3mL,4.11mmol)处理以得到蓬松的白色固体状标题化合物(1.38g,60%)。LCMS:$C_{21}H_{22}FN$的质量计算:307.17,测量值:308.3(M+H)^{1}H NMR(DMSO-d_6):

[0128] 实例4——TXCB-2、1-(3-二苯并[a,d]环庚烯-5-亚基-丙基)-3-氟-氮杂环丁烷、草酸盐的制备

[0129] 

[0130] 使用密封的厚壁玻璃反应容器,将3-氟-氮杂环丁烷;盐酸盐(977g,8.76mmol)、碳酸铯(6.66g,20.45mmol)以及5-(3-溴-亚丙基)-10,11-二氢-5H-二苯并[a,d]环庚烯(1.818g,5.84mmol)在Nordisk A/S——美国专利号5,595,989中的合成悬浮在无水乙腈(17.6mL)中并在75℃下搅拌16小时以得到白色悬浮液。将反应混合物冷却到RT,过滤固体,用乙腈洗涤三次,浓缩滤液得到油,将所述油在Et_2O(120mL)与水(60mL)之间分配。用盐水(60mL)洗涤有机层,用$MgSO_4$干燥有机层,浓缩溶剂得到油,所述油进一步在RT下真空蒸发14小时(0.1mm Hg),以去除3-氟-氮杂环丁烷得到油(1.643g,大约3.39mmol,LCMS纯度大约为63%)。将油溶于Et_2O(41mL)中,使用注射泵在RT下向搅拌的混合物逐滴添加Et_2O中的0.156M草酸(26.3mL,4.11mmol)超过40分钟,得到白色悬浮液。过滤固体,用Et_2O洗涤三次,得到白色固体状草酸盐(1.60g,4.04mmol,LCMS纯度90%)。将此固体在1N NaOH(41mL)与Et_2O(100mL)之间分配,用水(50mL)、盐水(50mL)洗涤有机层,用$MgSO_4$干燥有机层,浓缩溶剂以得到油状游离碱(1.151g,3.77mmol)。将此油溶于Et_2O(38mL)中,并且以与所述方式相同的方式用Et_2O中0.156M草酸(24.2mL,3.77mmol)处理以得到白色固体状标题化合物(1.25g,54%)。LCMS:$C_{21}H_{20}FN$的质量计算:305.16,测量值:306.2(M+H),^{1}H NMR(DMSO-d_6):^{13}C NMR(DMSO-d_6):

[0131] 实例5——5-(3-溴-d5-亚丙基)-5H-二苯并[a,d]环庚烯的制备

[0132] 

[0133] 将干燥THF中的D5-环丙基溴化镁的溶液(由D5环丙基溴(8.0g,0.067mol)、镁屑(1.3g,0.053mol)和干燥THF(35ml)制备)置于氮气气氛下。逐滴添加干燥THF(15ml)中的二苯并环庚烯的溶液(6.0g,0.028mol),并且在添加完成时,对混合物回流加热30分钟。在冰浴上冷却反应混合物,并且小心添加饱和氯化铵(35ml)。将混合物用水(50ml)稀释,并且用

乙醚(2×50ml)提取。将组合的有机提取物用水洗涤,用(Na_2SO_4)干燥,并且真空蒸发溶剂得到粗的5-羟基-5-(d5-环丙基)-二苯并环庚烯。

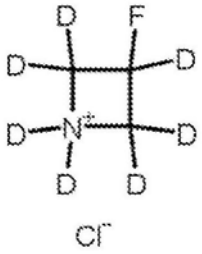
[0134] 将此醇(10毫摩尔)与CBr_4(20毫摩尔)、三苯基膦(Ph_3P)(20毫摩尔)、N,N-二异丙基乙胺(DIPEA)(20毫摩尔)和三丁基膦(1毫摩尔)在甲苯(20mL)中组合并在100℃下加热1小时。将反应除去溶剂,并通过已烷-乙酸乙酯中的二氧化硅色谱纯化产物。(改编自N.Sakai,T.Maruyama,T.Konakahara,《合成有机化学快报(Synlett)》,2009,2105-2106)。

[0135] 可替代地,可以通过以下方式执行此转换:1.通过在CD_3OD中反复溶解并除去溶剂来用OD替代5-羟基-5-(d5-环丙基)-二苯并环庚烯的OH;和2.根据Anderson等人,US5595989(1995)所述处理三甲基甲硅烷基溴。

[0136] 溴环丙烷-d5可从多伦多研究化学品公司(Toronto Research Chemicals)#B682763处商购

[0137] 二苯并环庚烯可从西格玛奥德里奇公司(Sigma Aldrich)处商购。

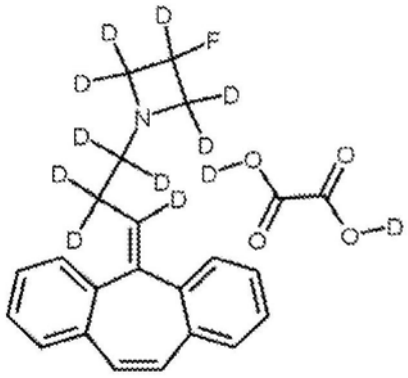
[0138] 实例6——3-氟-五氘代-氮杂环丁烷、氘代氯化盐的制备

[0139] 

[0140] 使用Bartnik和Marchand,《合成有机化学快报》1997pp 1029-1039中的程序将表氯醇-d5和二苯基甲胺转换成N-二苯基甲基-3-羟基-d5-氮杂环丁烷氘代氯化物。中和后,根据Singh和Shreeve,《氟化学杂志(J.Fluorine Chemistry)》VI16 pp 23-26(2002),用双(2-甲氧基乙基)氨基三氟化硫(脱氧氟)处理N-二苯基甲基-3-羟基-d5-氮杂环丁烷,形成N-二苯基甲基-3-氟-d5-氮杂环丁烷。根据Bartnik和Marchand,《合成有机化学快报》1997pp 1029-1039,使用Pd/C在氯化氘中用氘进行脱保护,形成3-氟-五氘代-氮杂环丁烷、氘代氯化盐。

[0141] 表氯醇-d5可从Santa Cruz Biotechnology处商购。

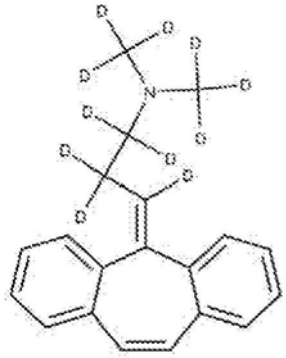
[0142] 实例7——TXCB-2-D11、1-(3-二苯并[a,d]环庚烯-5-亚基-d5-丙基)-3-氟-五氘代-氮杂环丁烷、氘代草酸盐的制备

[0143] 

[0144] 使用实例4中的程序将5-(3-溴-d5-亚丙基)-5H-二苯并[a,d]环庚烯(来自实例5)与3-氟-五氘代-氮杂环丁烷,氘代氯化盐(来自实例6)组合以制造1-(3-二苯并[a,d]环庚

烯-5-亚基-d5-丙基)-3-氟-五氘代-氮杂环丁烷。将此游离碱与氘代草酸组合以制成标题化合物。

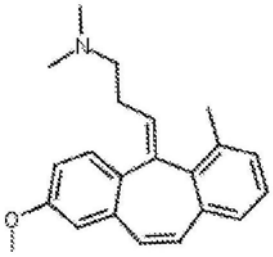
[0145] 实例8——双(甲基-D3)-11,12,12,13,13-五氘代-环苯扎林的制备

[0146] 

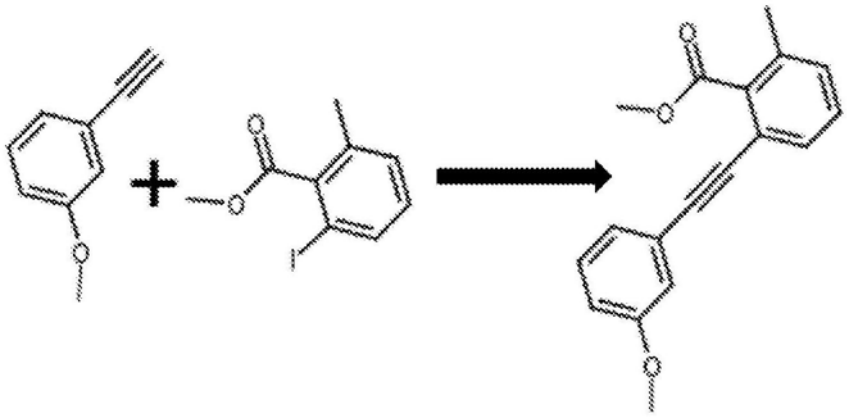
[0147] 将5-(3-溴-d5-亚丙基)-5H-二苯并[a,d]环庚烯(来自实例5与二甲胺-d7氘代氯化物组合以用实例4中的程序制成D-11环苯扎林。将此游离碱与氘代草酸组合以制成标题化合物。

[0148] 二甲胺-D7氘代氯化物(MDL编号MFCD04118250)二甲胺-d7可从多伦多研究化学品公司、西格玛奥德里奇公司处商购。

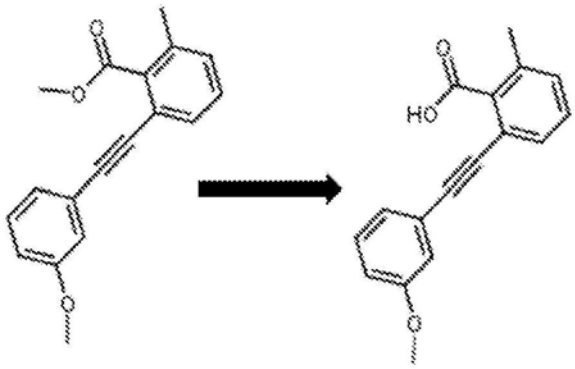
[0149] 实例9——5-甲基-2-甲氧基-环苯扎林:

[0150] 

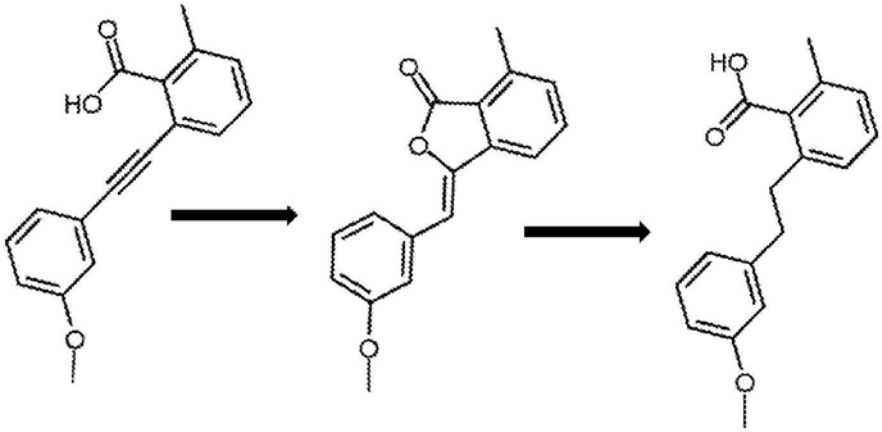
[0151] 5-甲基-2-甲氧基-环苯扎林的制备

[0152] 

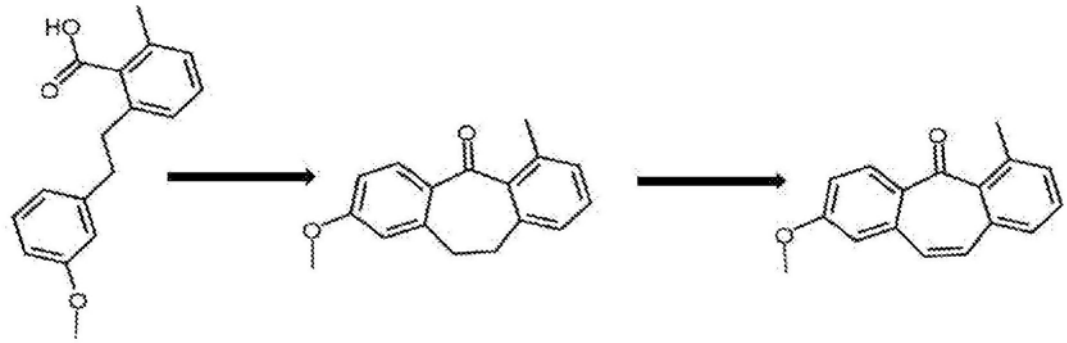
[0153] 甲基2-[2-(3-甲氧基苯基)乙炔基]-6-苯甲酸甲酯将1.2当量的3-甲氧基苯乙炔与2-甲基-6-碘苯甲酸甲酯在3当量的TBAF和3mol%PdC12(PPh3)2存在的情况下组合,并在80℃下搅拌,直到通过TLC完成反应。(可替代地,2-甲基-6-溴苯甲酸甲酯可以用来替代2-甲基-6-碘苯甲酸甲酯。)使用己烷-乙酸乙酯作为溶剂,通过硅胶色谱分离产物。(Y.Liang,Y.-X.Xie,J.-H.Li,《有机化学杂志(J.Org.Chem.)》,2006,77,379-381)。

[0154] 

[0155] 2-[2-(3-甲氧基苯基)乙炔基]-6-甲基苯甲酸用1当量的LiOH在1:1H20/THF中裂解酯。混合物在0℃下搅拌1小时，然后置于25℃或20小时。粗产物用HCL酸化，除去溶剂，在NaHC03水溶液中溶解，冷却并酸化到pH 2以使产物沉淀。

[0156] 

[0157] 2-[2-(3-甲氧基苯基)乙基]-6-甲基苯甲酸

[0158] 

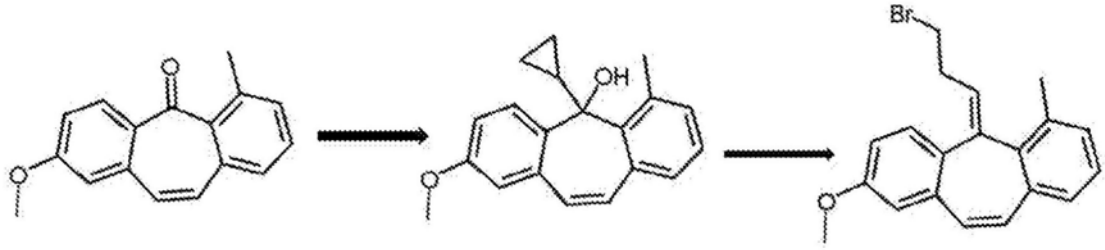
[0159] 使用《杂环化合物(Heterocycles)》V91,pp 2172-9(2015)中的方法通过Re(CO)$_5$Cl将酸转化成中间物(3Z)-3-[(3甲氧基苯基)亚甲基]-7-甲基-1,3-二氢-2-苯并呋喃-1-酮。根据Noda等人,JOC V59 pp 7968-7975,用SiO2色谱法纯化此中间物，并且用雷尼镍和氢气将其还原成最终产物。

[0160] 2-甲氧基-5-甲基二苯并环庚烯-11-酮

[0161] 用多磷酸(PPA)将2-[2-(3-甲氧基苯基)乙基]-6-甲基苯甲酸环化成2-甲氧基-5-甲基二苯并环庚烯-11-酮。通过在CC14中用NBS氯化，然后用三乙胺除去HCl，来将此中间物脱氢成最终产物。与NBS发生反应后，紧随其后地进行温度调整，以避免甲基的氯化。这两个步骤详见Noda等人,JOC V59 pp7968-7975)。

[0162] 任选地，作为替代性方案，可以通过在氩气下在THF中用0.8当量的三甲基铝通过

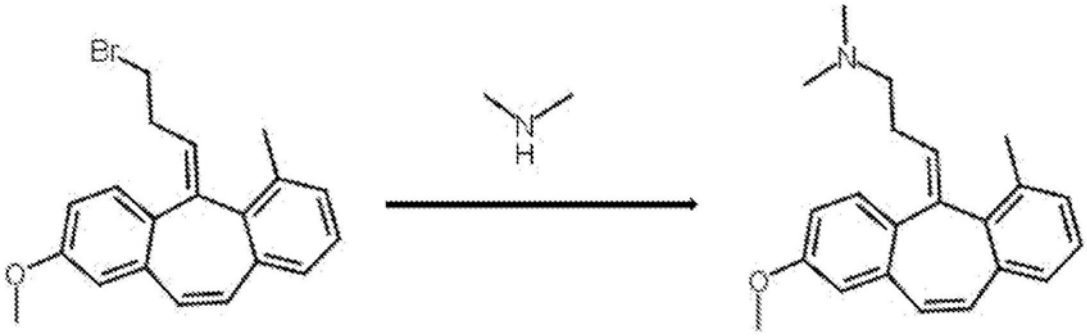
Fe(acac)3(5mol%)和4-(双(2-(二苯基磷酰基)苯基)磷酰基)-N,N-二甲基苯胺(NMe2-TP)(5mol%)催化来甲基化2-甲氧基二苯并环庚烯-11-酮,然后用二氧化硅色谱法分离5-甲基和4-甲基2-甲氧基二苯并环庚烯-11-酮来制成2-甲氧基-5-甲基二苯并环庚烯-11-酮。(程序改编自Shang等人JACS V138 pp10132-10135(2016))。

[0163] 

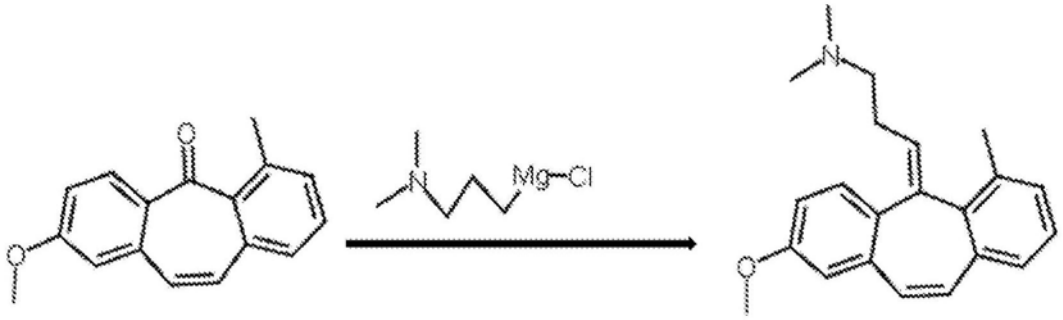
[0164] (E)-11-(3-溴亚丙基)-2-甲氧基-5-甲基二苯并环庚烯将2-甲氧基-5-甲基二苯并环庚烯-11-酮与环丙基溴化镁在THF中组合形成2-甲氧基-5-甲基11-环丙基-二苯并环庚烯-2-醇:将干燥THF中的环丙基溴化镁的溶液(由环丙基溴(8.0g,0.067mol)、镁屑(1.3g,0.053mol)和干燥THF(35ml)制备)置于氮气气氛下。逐滴添加干燥THF(15ml)中的2-甲氧基-5-甲基二苯并环庚烯-11-酮的溶液(6.0g,0.028mol),并且在添加完成时,对混合物回流加热30分钟。在冰浴上冷却反应混合物,并且小心添加饱和氯化铵(35ml)。将混合物用水(50ml)稀释,并且用乙醚(2×50ml)提取。

[0165] 将组合的有机提取物用水洗涤,用(Na2 SO4)干燥,并且真空蒸发溶剂得到8.6g的粗形式的2-甲氧基-5-甲基11-环丙基-二苯并环庚烯-2-醇。(Novo Nordisk A/S-US5595989)。任选地,通过二氧化硅色谱纯化此材料。用三丁基膦、CBr4和DIPEA将醇转换成标题产物(改编自N.Sakai,T.Maruyama,T.Konakahara,Synlett,2009,pp 2105-2106)。

[0166] 可替代地,可以使用浓缩的溴化氢水溶液(NovoNordisk A/S-US5595989)。(当合成某些氘化的类似物时,HBr方法可能导致H/D同位素交换。)

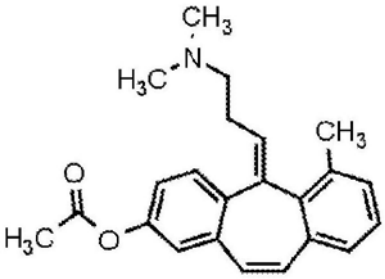
[0167] 

[0168] 5-甲基-2-甲氧基-环苯扎林使用密封的厚壁玻璃反应容器,将二甲胺盐酸盐(16mmol)、碳酸铯(6.66g,20.45mmol)和(E)-11-(3-溴亚丙基)-2-甲氧基-5-甲基二苯并环庚烯(5.84mmol)悬浮在无水乙腈(17.6mL)中并在75℃下搅拌16小时以得到白色悬浮液。将反应混合物冷却到RT,过滤固体,用乙腈洗涤三次,浓缩滤液得到油,将所述油在Et2O(120mL)与水(60mL)之间分配。用盐水(60mL)洗涤有机层,用MgSO4干燥有机层,浓缩溶剂得到油,所述油在RT下进一步真空蒸发14小时(0.1mm Hg),得到期望的产物。与HBr或另一种酸形成盐,然后产物可以重结晶。

[0169] 

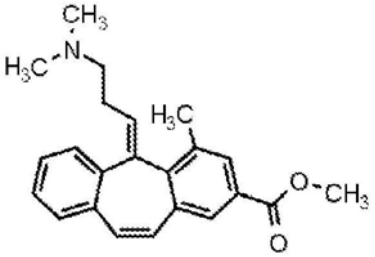
[0170] 任选地，可以通过采用用于环苯扎林的程序，在1锅法(1pot)程序中从2-甲氧基-5-甲基二苯并环庚烯-11-酮和二甲基氨基丙基氯化镁中制成所述产物(Jain等人，2011，WO 2012098563A2)。在单个容器中，2-甲氧基-5-甲基二苯并环庚烯-11-酮与二甲基氨基丙基氯化镁在0-15℃下反应30-90分钟。通过在约70-80℃的温度下加热2-3小时，反应物料在15-25％w/v的盐酸水溶液下进行水解和脱水反应。反应完成后，通过用Na2CO3水溶液中和反应物料，并且用二氯甲烷提取产物。完全除去溶剂后，油状物在异丙醇中溶解，并且通过缓慢加入IPA HCl溶液在0-10℃下连续搅拌2-3小时以完全沉淀从而使混合物酸化。过滤沉淀物，用异丙醇重结晶，并干燥以得到粗产物。任选地，通过从异丙醇中重结晶、在含有1-3％三乙胺的溶剂中通过硅胶色谱法或同时使用两种方法来纯化产物。

[0171] 实例10——5-甲基-2-乙酰氧基-环苯扎林(5-Me-2-AcO-Cbp)的制备：

[0172] 

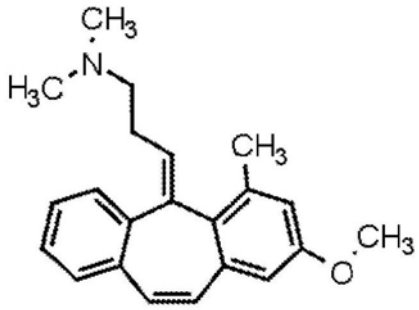
[0173] 在如THF、二氧六环或DMF等极性非质子溶剂中，在存在DIPEA时用乙酸酐处理5-甲基-2-羟基-环苯扎林(实例14)，以形成最终产物。通过在存在1-3％三乙胺时的硅胶色谱、C18二氧化硅反相色谱或草酸盐重结晶来纯化产物。

[0174] 实例11——5-甲基-7-甲氧基羰基-环苯扎林(5-Me-7-OMe-Cbp)的制备

[0175] 

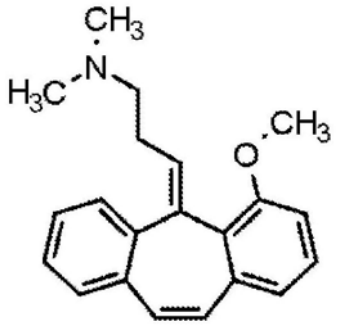
[0176] 在压力容器中，在25℃大气压下，将t-Bu2PCl(0.3毫摩尔)和MeOH(20mL)搅拌5小时。加入作为HCl盐的5-甲基-7-溴-环苯扎林(实例17，20毫摩尔)和$Pd(OAc)_2$(0.1毫摩尔)，并且在20巴CO下于115℃下搅拌溶液18小时。(Wang等人，《化学通讯(Chem.Comm.)》V53，pp 7469-7472)。通过在存在1-3％三乙胺时的硅胶色谱、C18二氧化硅反相色谱或草酸盐重结晶来纯化产物。

[0177] 实例12——5-甲基-7-甲氧基-环苯扎林(5-Me-7-OMe-Cbp)的制备

[0178] 

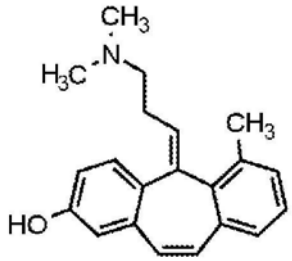
[0179] 使用实例9中的程序，在初始步骤中用苯乙炔替代3-甲氧基苯乙炔，并用2-甲基-4-甲氧基-6-碘苯甲酸甲酯替代2-甲基-6-碘苯甲酸甲酯。

[0180] 实例13——5-甲氧基-环苯扎林(5-MeO-Cpb)的制备：

[0181] 

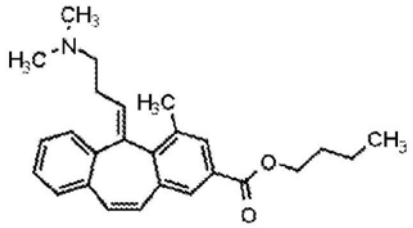
[0182] 使用实例9中的程序，在初始步骤中用苯乙炔替代3-甲氧基苯乙炔，并用2-甲氧基-6-碘苯甲酸甲酯替代2-甲基-6-碘苯甲酸甲酯。

[0183] 实例14——5-甲基-2-羟基-环苯扎林(2-OH-5-Me-Cbp)的制备

[0184] 

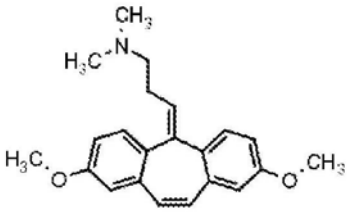
[0185] 使用三溴化硼选择性地使5-甲基-2-甲氧基-环苯扎林(来自实例9)脱甲基。可替代地，可以使用二苯基磷化锂。通过从如异丙醇等溶剂中重结晶，将粗产物纯化为草酸盐。可替代地，可以使用反相色谱。

[0186] 实例15——5-甲基-2-丁氧基羰基-环苯扎林(5-Me-7-BuOCO-Cbp)的制备

[0187] 

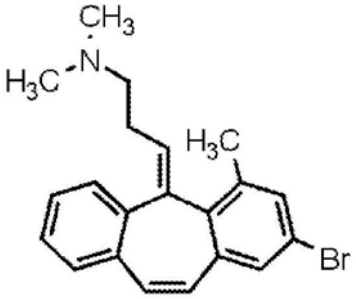
[0188] 使用实例11中的程序用正丁醇替代甲醇制备产物。

[0189] 实例16:2,7-二甲氧基-环苯扎林(2,7-DiOMe-Cbp)的制备

[0190] 

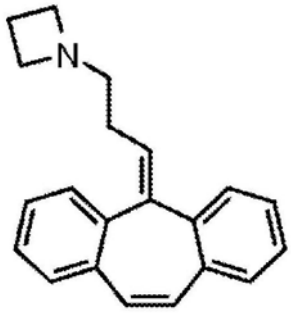
[0191] 使用实例9中的程序，在初始步骤中用4-甲氧基-2-碘苯甲酸甲酯替代2-甲基-6-碘苯甲酸甲酯。

[0192] 实例17：5-甲基-7-溴-环苯扎林(5-Me-7-Br-Cbp)的合成

[0193] 

[0194] 使用实例9中的程序，在初始薗头偶联步骤中用苯乙炔替代3-甲氧基苯乙炔，用2-甲基-4-溴-6-碘苯甲酸甲酯替代2-甲基-6-碘苯甲酸甲酯。所使用的条件导致与更多反应碘的选择性偶联，而在溴代时没有反应。

[0195] 实例18：1-(3-二苯并[a,d]环庚烯-5-亚基-丙基)-氮杂环丁烷(Cbp-Azetl)的合成

[0196] 

[0197] 使用实例4中的程序，用氮杂环丁烷替代3-氟氮杂环丁烷。

[0198] 可以从用5-(3-溴-亚丙基)-10,11-二氢-5H-二苯并[a,d]环庚烯(Novo Nordisk A/S-US5595989中的合成)替代5-(3-溴-亚丙基)-5H-二苯并[a,d]环庚烯开始来制成实例7、8和18的9,10二氢类似物。

[0199] 可以用2-甲氧基-5-甲基二苯并呋喃-11-酮替代2-甲氧基-5-甲基二苯并环庚烯-11-酮(即，通过跳过NCS、三乙胺脱氢步骤)来制成实例9-17的9,10二氢类似物。

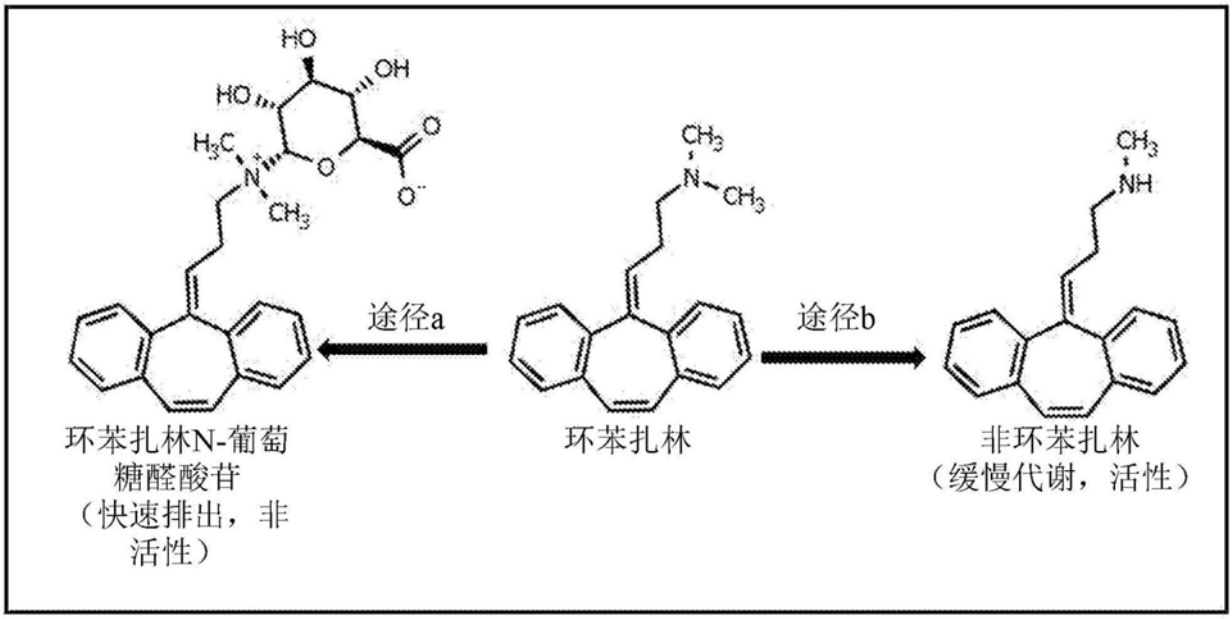

途径a
途径b
环苯扎林N-葡萄糖醛酸苷（快速排出，非活性）
环苯扎林
非环苯扎林（缓慢代谢，活性）

图1

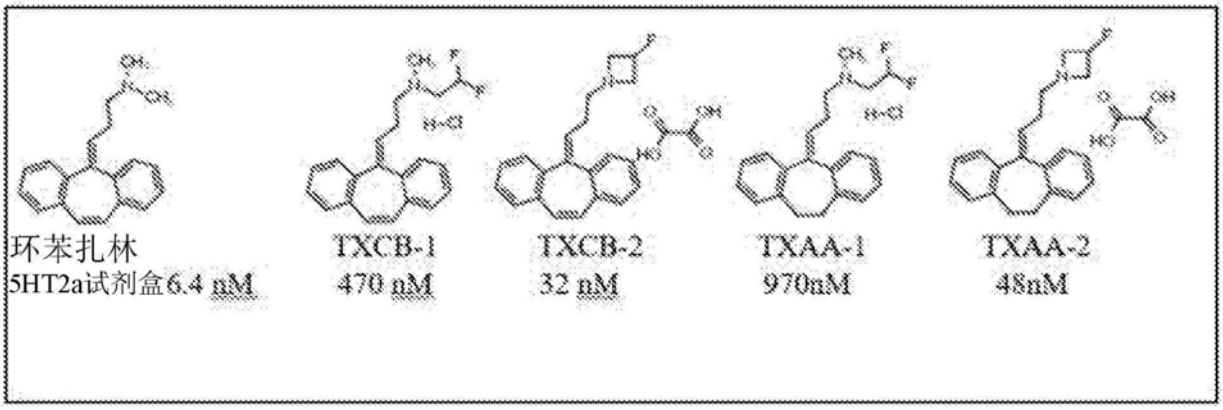

环苯扎林
5HT2a试剂盒6.4 nM
TXCB-1
470 nM
TXCB-2
32 nM
TXAA-1
970nM
TXAA-2
48nM

图2