



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 102176826 B

(45) 授权公告日 2014. 08. 20

(21) 申请号 200980140350. 5

A61K 31/41 (2006. 01)

(22) 申请日 2009. 08. 28

A01N 43/64 (2006. 01)

(30) 优先权数据

审查员 魏秀丽

61/093, 293 2008. 08. 29 US

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2011. 04. 11

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/US2009/055427 2009. 08. 28

(87) PCT国际申请的公布数据

W02010/025407 EN 2010. 03. 04

(73) 专利权人 康瑟特制药公司

地址 美国马萨诸塞州

(72) 发明人 S·哈比森

(74) 专利代理机构 北京尚诚知识产权代理有限公司

公司 11322

代理人 龙淳 李巍

(51) Int. Cl.

C07B 59/00 (2006. 01)

C07D 487/06 (2006. 01)

权利要求书3页 说明书17页 附图3页

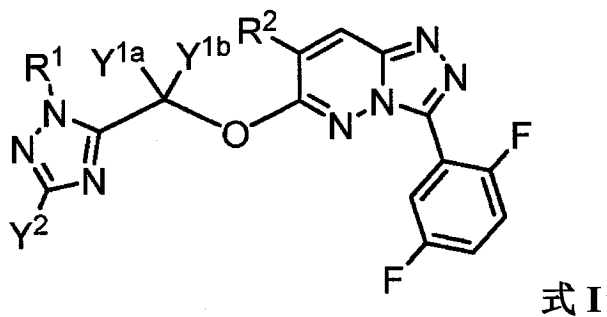
(54) 发明名称

取代的三唑并吡嗪衍生物

(57) 摘要

本发明涉及新型的取代的三唑并吡嗪、其衍生物、及其药学上可接受的盐。本发明也提供包含本发明化合物的组合物、以及此种组合物在治疗通过施用 α 1-GABA-A 受体拮抗剂和 / 或 α 2、 α 3 和 α 5GABA-A 受体激动剂有益地治疗的疾病和病况的方法中的用途。

1. 一种式 I 的化合物：



或其药学上可接受的盐,其中:

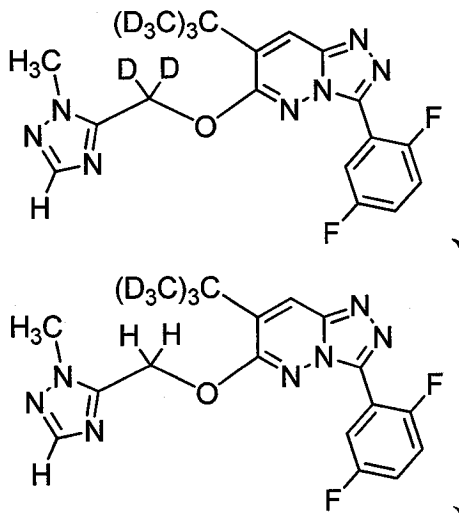
R^1 为 CH_3 或 CD_3 ;

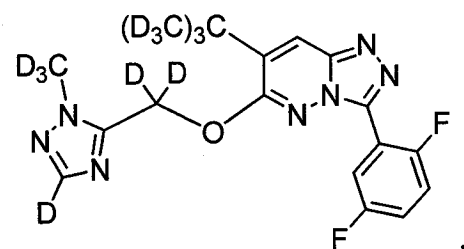
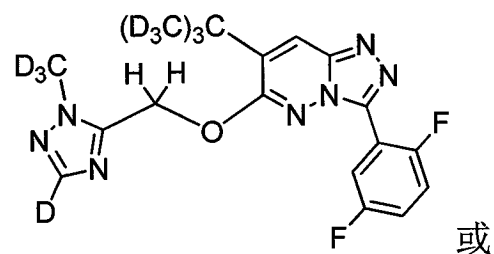
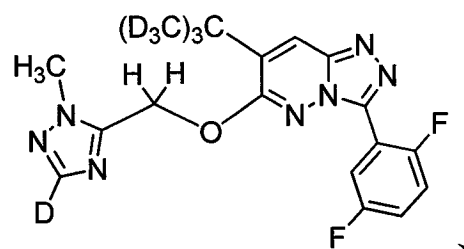
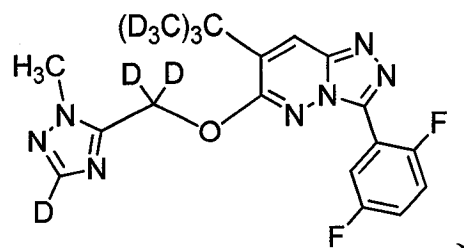
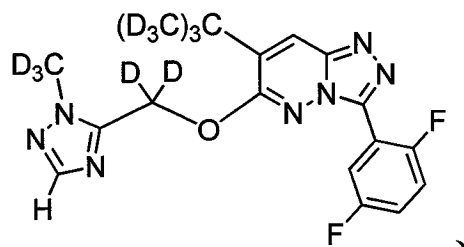
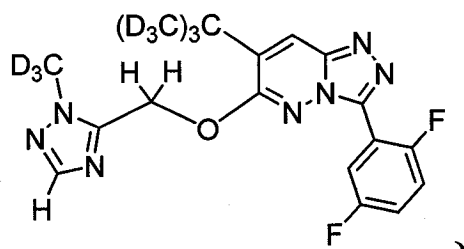
R^2 为 $-C(CD_3)_3$; 并且

Y^{1a} 、 Y^{1b} 和 Y^2 各自独立地为氢或氘。

2. 根据权利要求 1 所述的化合物,其中 Y^{1a} 和 Y^{1b} 相同。

3. 根据权利要求 1 所述的化合物,其选自下面列出的化合物中的任何一个:





或其药学上可接受的盐。

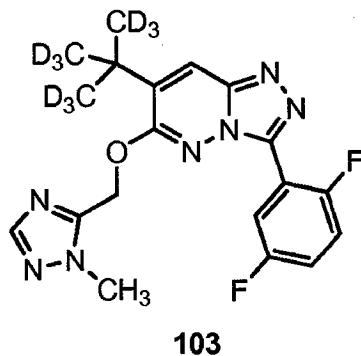
4. 根据权利要求 1 至 3 中任一项所述的化合物,其中在上面所列实施方式中的任何一个中任何未被指定为氘的原子均以其天然同位素丰度存在。

5. 一种无热原组合物,包括根据权利要求 1 所述的化合物和可接受的载体。

6. 根据权利要求 5 所述的组合物,其调配用于药物施用,其中所述载体为药学上可接受的载体。

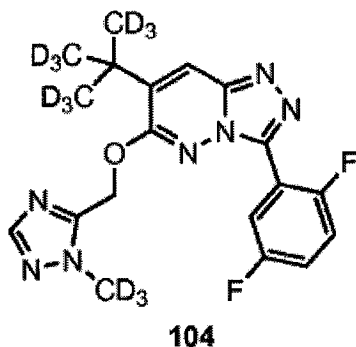
7. 根据权利要求 6 所述的组合物,其还包括用于治疗或预防选自中枢神经系统障碍、神经性疼痛、炎性疼痛和偏头痛相关性疼痛的疾病或病况的第二治疗剂。

8. 化合物



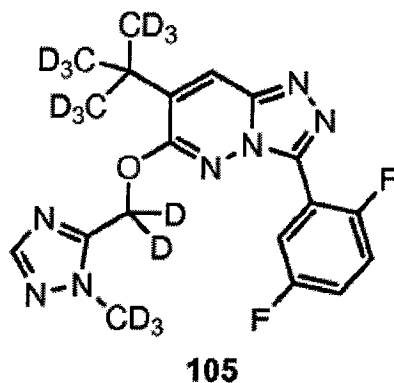
或其药学上可接受的盐,其中在上面所列实施方式中的任何一个中任何未被指定为氘的原子均以其天然同位素丰度存在。

9. 化合物



或其药学上可接受的盐,其中在上面所列实施方式中的任何一个中任何未被指定为氘的原子均以其天然同位素丰度存在。

10. 化合物



或其药学上可接受的盐,其中在上面所列实施方式中的任何一个中任何未被指定为氘的原子均以其天然同位素丰度存在。

11. 一种无热原组合物,包括根据权利要求 8、9 或 10 所述的化合物和可接受的载体。

12. 根据权利要求 11 所述的组合物,其调配用于药物施用,其中所述载体为药学上可接受的载体。

取代的三唑并吡嗪衍生物

[0001] 相关申请的交叉参考

[0002] 本申请要求于 2008 年 8 月 29 日提交的美国临时申请第 61/093,293 号的优先权，其内容引入本文以供参考。

技术领域

[0003] 本发明涉及新型的取代的三唑并吡嗪、其衍生物、及其药学上可接受的盐。本发明也提供包含本发明化合物的组合物、以及此种组合物在通过施用 $\alpha 1$ -GABA-A 受体拮抗剂有益地治疗的疾病和病况的治疗方法中的用途。

背景技术

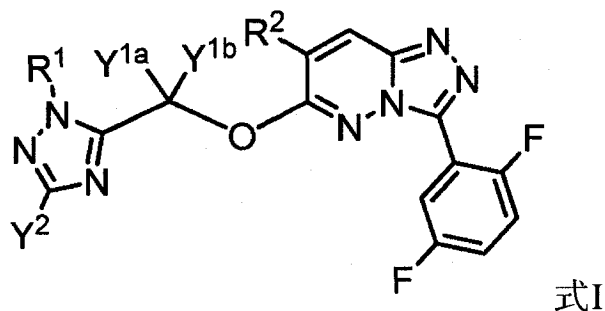
[0004] L-838417 也称为 7-叔丁基-3-(2,5-二氟苯基)-6-(1-甲基-1H-1,2,4-三唑-5-基甲氧基)[1,2,4]三唑并[4,3-b]吡嗪，其作为 $\alpha 1$ 亚型的拮抗剂，并作为 $\alpha 2$ 、 $\alpha 3$ 和 $\alpha 5$ 亚型的功能选择性变构激动剂，作用于 GABA-A 受体的苯并二氮杂䓬位点。

[0005] L-838417 目前是中枢神经系统障碍的临床前候选物。尽管 L-838417 具有有益的活性，仍然需要作为 $\alpha 1$ -GABA-A 受体拮抗剂的新化合物。

发明内容

[0006] 本发明提供了式 I 的化合物：

[0007]



[0008] 或其药学上可接受的盐，其中：

[0009] R^1 是 CH_3 、 CDH_2 、 CD_2H 、或 CD_3 ；

[0010] R^2 是具有 0 至 9 个氘原子的叔丁基；

[0011] 每个 Y 均独立地为氢或氘；并且

[0012] 当 R^1 是 CH_3 并且每个 Y 均为氢时， R^2 具有 1 至 9 个氘原子。

[0013] 在本发明的一个方面， R^1 为 CH_3 或 CD_3 。

[0014] 在本发明的一个方面， R^2 为 $-C(CH_3)_3$ 或 $-C(CD_3)_3$ 。

[0015] 在本发明的一个方面， Y^{1a} 和 Y^{1b} 相同。

[0016] 在本发明的一个方面， R^2 为 $-C(CD_3)_3$ 。

[0017] 在本发明的一个方面，式 I 的化合物选自下表中列出的化合物中的任何一个：

[0018]

化合物	R ¹	R ²	Y ^{1a}	Y ^{1b}	Y ²
101	CD ₃	-C(CH ₃) ₃	D	D	H
102	CH ₃	-C(CD ₃) ₃	D	D	H
103	CH ₃	-C(CD ₃) ₃	H	H	H
104	CD ₃	-C(CD ₃) ₃	H	H	H
105	CD ₃	-C(CD ₃) ₃	D	D	H
106	CD ₃	-C(CH ₃) ₃	H	H	H
107	CH ₃	-C(CH ₃) ₃	D	D	H
108	CD ₃	-C(CH ₃) ₃	D	D	D
109	CH ₃	-C(CD ₃) ₃	D	D	D
110	CH ₃	-C(CD ₃) ₃	H	H	D
111	CD ₃	-C(CD ₃) ₃	H	H	D
112	CD ₃	-C(CD ₃) ₃	D	D	D
113	CD ₃	-C(CH ₃) ₃	H	H	D
114	CH ₃	-C(CH ₃) ₃	D	D	D

[0019] 或其药学上可接受的盐。

[0020] 在本发明的一个方面,在上面所列实施方式中的任何一个中任何未被指定为氘的原子均以其天然同位素丰度存在。

[0021] 在本发明的另一个方面,提供了一种无热原组合物,包括根据权利要求 1 所述的化合物和可接受的载体。

[0022] 在本发明的另一个方面,该组合物调配用于药物施用,其中所述载体为药学上可接受的载体。

[0023] 在本发明的另一个方面,该组合物还包括用于治疗或预防选自中枢神经系统障碍、神经性疼痛、炎性疼痛和偏头痛相关性疼痛的疾病或病况的第二治疗剂。

[0024] 在本发明的又一个方面,提供了式 I 的化合物在以下方面的用途:a. 抑制细胞中 GABA-A 受体的 α-1 亚型;或 b. 使细胞中 GABA-A 受体的 α 2、α 3 和 α 5 亚型中的一种或多种活化。

[0025] 在本发明的又一个方面,提供了本发明的组合物在治疗选自中枢神经系统障碍、

神经性疼痛、炎性疼痛和偏头痛相关性疼痛的疾病或病况中的用途。

[0026] 在本发明的又一个方面,提供了本发明的组合物在治疗选自焦虑或痉挛的疾病或病况中的用途。

附图说明

[0027] 图 1 描述了本发明化合物在人肝微粒体中随时间的稳定性。

[0028] 图 2 描述了本发明化合物在大鼠肝微粒体中随时间的稳定性。

[0029] 图 3 描述了在静脉内施用给大鼠后本发明化合物在血浆中的浓度变化。

[0030] 图 4 描述了在经口施用给大鼠后本发明化合物在血浆中的浓度变化。

具体实施方式

[0031] 定义

[0032] 术语“治疗”表示降低、抑制、减弱、减小、遏制或稳定疾病(例如本文叙述的疾病或障碍)的发展或进展。

[0033] “疾病”是指损害或干扰细胞、组织或器官的正常功能的任何病况或障碍。

[0034] 应认识到,所合成化合物中的天然同位素丰度存在一些变化,这取决于合成中所使用的化学材料的来源。因此,L-838417 的制剂将固有地含有少量氘同位素异数体(isotopologue)。尽管存在这种变化,天然丰度稳定的氢和碳同位素浓度与本发明化合物的稳定同位素取代的程度相比,很小且是无关紧要的。参见,例如,Wada,E 等人,Seikagaku, 1994,66:15;Gannes, LZ 等人,Comp Biochem Physiol Mol Integr Physiol,1998,119:725。在本发明化合物中,当指定特定位置具有氘时,应理解这一位置处氘的丰度基本上大于氘的天然丰度,即 0.015%。指定具有氘的位置通常在所述化合物中指定为氘的每个原子上具有至少 3000 的最低同位素富集系数(掺入 45%的氘)。

[0035] 如本文使用的术语“同位素富集系数”是指特定同位素的同位素丰度与天然丰度之间的比率。

[0036] 在其它实施方式中,本发明化合物对于每个指定的氘原子具有如下的同位素富集系数:至少 3500(在每个指定的氘原子上有 52.5%的氘掺入)、至少 4000(60%的氘掺入)、至少 4500(67.5%的氘掺入)、至少 5000(75%的氘)、至少 5500(82.5%的氘掺入)、至少 6000(90%的氘掺入)、至少 6333.3(95%的氘掺入)、至少 6466.7(97%的氘掺入)、至少 6600(99%的氘掺入),或者至少 6633.3(99.5%的氘掺入)。

[0037] 在本发明化合物中,未特别指定为特定同位素的任何原子意味着表示该原子的任何稳定同位素。除非另有说明,否则当一个位置特别指定为“H”或“氢”时,该位置应理解为具有天然丰度同位素组成的氢。同样除非另有说明,否则当一个位置特别指定为“D”或“氘”时,该位置应理解为具有丰度比氘的天然丰度,即 0.015%,大至少 3340 倍的氘(即,至少 50.1%的氘掺入)。

[0038] 术语“同位素异数体”指的是仅在其同位素组成上区别于本发明的具体化合物的物质。

[0039] 如本文使用的术语“化合物”是指除了在分子的组成原子中可能存在同位素变化之外,具有相同的化学结构的分子集合。因而,本领域技术人员将清楚,由含有所指出的氘

原子的特定化学结构表示的化合物还包含较少量的同位素异数体,该同位素异数体在该结构中的指定氘位置中的一个或多个上具有氢原子。此种同位素异数体在本发明化合物中的相对量取决于许多因素,包括用来制备该化合物的氘化试剂的同位素纯度和氘在用来制备该化合物的各个合成步骤中的掺入效率。然而,如上所述,此种同位素异数体的相对量将小于该化合物的 49.9%。

[0040] 本发明也包括本文公开的化合物的盐。

[0041] 本发明化合物的盐在酸和该化合物的碱性基团,如氨基官能团之间形成,或者在碱和该化合物的酸性基团,如羧基官能团之间形成。根据另一个实施方式,该化合物是药学上可接受的酸加成盐。

[0042] 如本文使用的术语“药学上可接受的”是指如下组分,其在合理的医学判断范围内适于与人和其它哺乳动物的组织接触使用而没有不当毒性、刺激、过敏反应等,并与合理的利益/风险比相称。“药学上可接受的盐”是指在施用给接受者之后能够直接或间接提供本发明化合物的任何无毒性盐。“药物学上可接受的补偿离子”是在施用给接受者之后从该盐中释放出的无毒性盐的离子部分。

[0043] 通常用来形成药学上可接受的盐的酸包括无机酸如氢二硫化物 (hydrogen bisulfide)、盐酸、氢溴酸、氢碘酸、硫酸和磷酸,以及有机酸如对甲苯磺酸、水杨酸、酒石酸、酸式酒石酸 (bitartaric acid)、抗坏血酸、马来酸、苯磺酸 (besylic acid)、富马酸、葡萄糖酸、葡糖醛酸、甲酸、谷氨酸、甲磺酸、乙磺酸、苯磺酸 (benzenesulfonic acid)、乳酸、草酸、对溴苯基磺酸、碳酸、琥珀酸、柠檬酸、苯甲酸和乙酸,以及相关的无机和有机酸。此种药学上可接受的盐因而包括硫酸盐、焦硫酸盐、硫酸氢盐、亚硫酸盐、亚硫酸氢盐、磷酸盐、磷酸一氢盐、磷酸二氢盐、偏磷酸盐、焦磷酸盐、氯化物、溴化物、碘化物、乙酸盐、丙酸盐、癸酸盐 (decanoate)、辛酸盐、丙烯酸盐、甲酸盐、异丁酸盐、癸酸盐 (caprate)、庚酸盐、丙炔酸盐 (propiolate)、草酸盐、丙二酸盐、琥珀酸盐、辛二酸盐、癸二酸盐、富马酸盐、马来酸盐、丁炔-1,4-二酸盐、己炔-1,6-二酸盐、苯甲酸盐、氯苯甲酸盐、甲基苯甲酸盐、二硝基苯甲酸盐、羟基苯甲酸盐、甲氧基苯甲酸盐、邻苯二甲酸盐、对苯二甲酸盐、磺酸盐、二甲苯磺酸盐、苯基乙酸盐、苯基丙酸盐、苯基丁酸盐、柠檬酸盐、乳酸盐、 β -羟基丁酸盐、羟乙酸盐、马来酸盐、酒石酸盐、甲磺酸盐、丙磺酸盐、萘-1-磺酸盐、萘-2-磺酸盐、扁桃酸盐和其它盐。在一个实施方式中,药学上可接受的酸加成盐包括与无机酸如盐酸和氢溴酸形成的那些、以及尤其是与有机酸如马来酸形成的那些。

[0044] 本发明化合物(例如,式 I 的化合物)可以含有例如由于氘取代或其它原因形成的不对称碳原子。因此,本发明化合物可作为单独的对映体、或两个对映体的混合物存在。因此,本发明化合物可作为外消旋混合物或部分消旋 (scalemic) 混合物存在,或作为基本不含另一种可能的立体异构体的单独的各个立体异构体存在。如本文使用的术语“基本不含其它立体异构体”是指存在少于 25% 的其它立体异构体,优选少于 10% 的其它立体异构体,更优选少于 5% 的其它立体异构体,最优选少于 2% 的其它立体异构体,或者少于“X”% 的其它异构体(其中 X 是 0 与 100 之间的数字,包括 0 和 100 在内)。获得或合成给定化合物的单独对映体的方法在本领域中是已知的,且可以根据实际情况应用于最终化合物或起始原料或中间体。

[0045] 除非另有说明,当公开的化合物通过结构命名或描述而不指明立体化学性质,并

具有一个或多个手性中心时,应理解为表示该化合物的所有可能的立体异构体。

[0046] 如本文使用的术语“稳定化合物”是指如下化合物,其具有足以允许其制造的稳定性,并维持该化合物的完整性充足的时间足以用于本文详述的目的(例如,调配成治疗产品、用于生产治疗化合物的中间体、可分离或可储存的中间化合物,治疗响应于治疗剂的疾病或病况)。

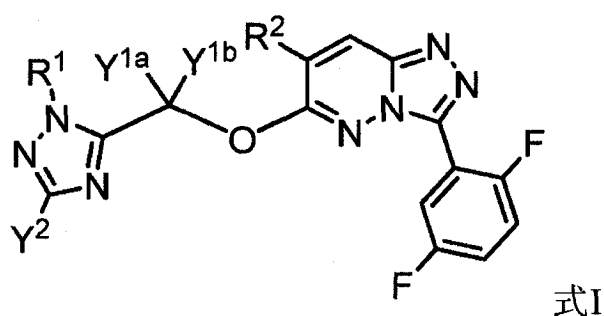
[0047] “D”指氘。“立体异构体”指对映体和非对映体。“叔”、“t”和“t-”分别指三级。“US”指美国。

[0048] 在整个说明书中,变量可以泛指(例如“每个R”)或可以特指(例如, R^1 、 R^2 、 R^3 等)。除非另有说明,当变量泛指时,意思是包括这个特定变量的所有具体实施方式。

[0049] 治疗化合物

[0050] 本发明提供了式 I 的化合物:

[0051]



[0052] 或其药学上可接受的盐,其中:

[0053] R^1 是 CH_3 、 CDH_2 、 CD_2H 、或 CD_3 ;

[0054] R^2 是具有 0 ~ 9 个氘原子的叔丁基;

[0055] 每个 Y 均独立地为氢或氘;并且

[0056] 当 R^1 是 CH_3 并且每个 Y 为氢时, R^2 具有 1 ~ 9 个氘原子。

[0057] 本发明的一个实施方式提供了式 I 的化合物,其中 R^1 为 CH_3 或 CD_3 。在这个实施方式的一个方面, Y^{1a} 和 Y^{1b} 为氢。在另一方面, Y^{1a} 和 Y^{1b} 为氘。在另一方面, Y^2 为氢。在另一方面, Y^2 为氘。在另一方面, R^2 为 $-C(CH_3)_3$ 或 $-C(CD_3)_3$ 。作为这个方面的实例, R^2 为 $-C(CD_3)_3$ 。

[0058] 另一个实施方式提供了其中 R^2 为 $-C(CH_3)_3$ 或 $-C(CD_3)_3$ 的化合物。作为实例, R^2 为 $-C(CD_3)_3$ 。在这个实施方式的一方面, Y^{1a} 和 Y^{1b} 为氢。在另一方面, Y^{1a} 和 Y^{1b} 为氘。在另一方面, Y^2 为氢。在另一方面, Y^2 为氘。

[0059] 另一个实施方式提供了其中 Y^{1a} 和 Y^{1b} 相同的化合物。在这个实施方式的一方面, Y^{1a} 和 Y^{1b} 为氘。在这个实施方式的一方面, R^2 为 $-C(CD_3)_3$ 。

[0060] 在又一个实施方式中,该化合物选自下表 1 中列出的化合物中的任何一个。

[0061] 表 1: 式 I 的化合物的实例

[0062]

化合物	R^1	R^2	Y^{1a}	Y^{1b}	Y^2
101	CD_3	$-C(CH_3)_3$	D	D	H

102	CH ₃	-C(CD ₃) ₃	D	D	H
103	CH ₃	-C(CD ₃) ₃	H	H	H
104	CD ₃	-C(CD ₃) ₃	H	H	H
105	CD ₃	-C(CD ₃) ₃	D	D	H
106	CD ₃	-C(CH ₃) ₃	H	H	H
107	CH ₃	-C(CH ₃) ₃	D	D	H
108	CD ₃	-C(CH ₃) ₃	D	D	D
109	CH ₃	-C(CD ₃) ₃	D	D	D
110	CH ₃	-C(CD ₃) ₃	H	H	D
111	CD ₃	-C(CD ₃) ₃	H	H	D
112	CD ₃	-C(CD ₃) ₃	D	D	D
113	CD ₃	-C(CH ₃) ₃	H	H	D
114	CH ₃	-C(CH ₃) ₃	D	D	D

[0063] 在某些实施方式中,该化合物选自化合物 102、103、104、105、109、110、111 和 112 中的任何一个,或其药学上可接受的盐。在其它实施方式中,该化合物选自化合物 102、103 和 105 中的任何一个,或其药学上可接受的盐。在一个方面,该化合物选自化合物 103 或化合物 105,或其药学上可接受的盐。

[0064] 在另一组实施方式中,在上面所列实施方式中的任何一个中任何未被指定为氘的原子均以其天然同位素丰度存在。

[0065] 按照本文公开的示例合成和实施例,普通技术的合成化学家可以很容易合成式 I 的化合物。其它相关的步骤和中间体在例如 PCT 专利公开第 WO 98/04559 和 WO 00/44752 号中公开。

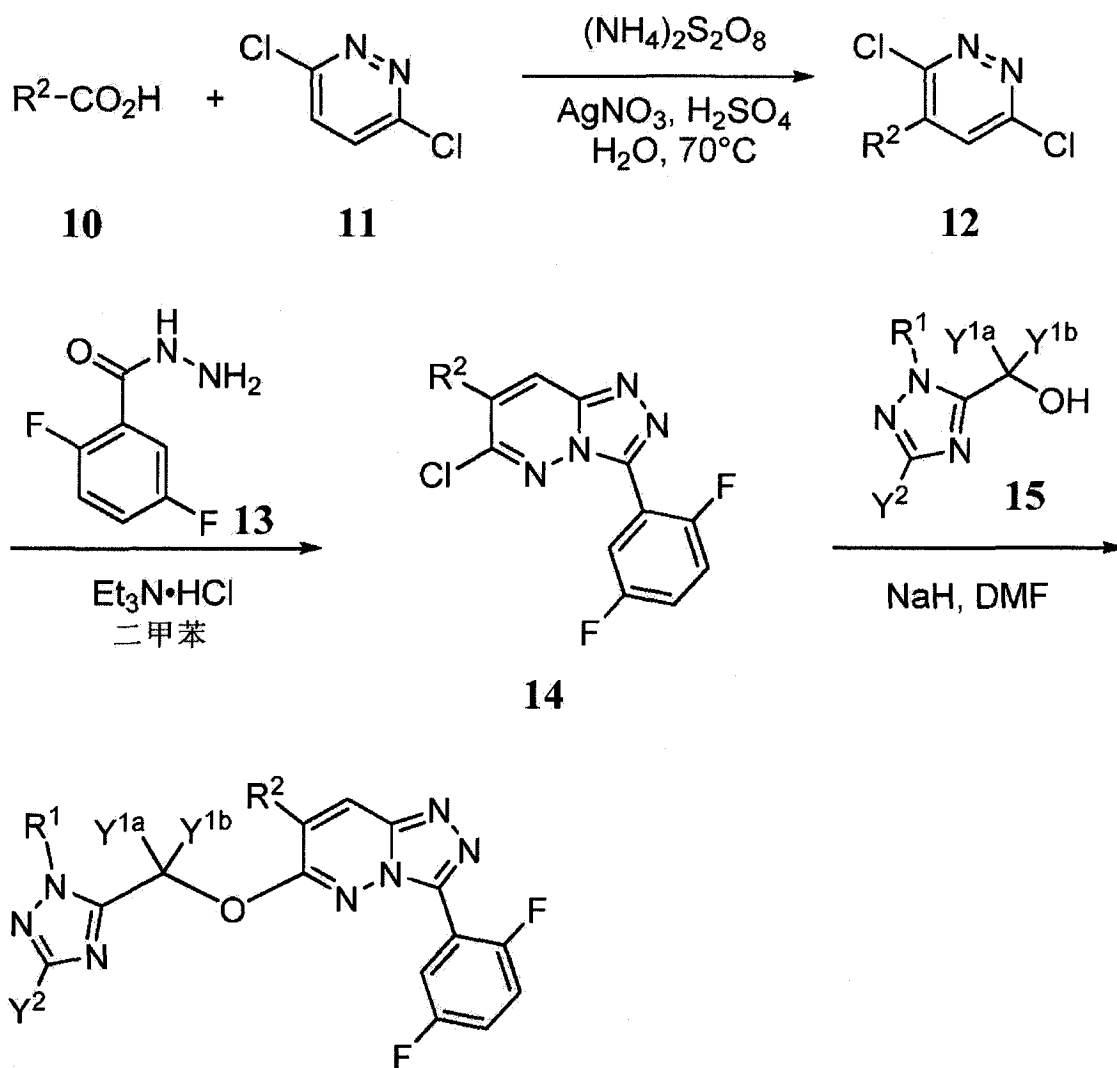
[0066] 此种方法可以利用相应的氘化试剂、和任选的其它含有同位素的试剂和 / 或中间体执行,从而合成本文叙述的化合物,或借助本领域中已知用于向化学结构中引入同位素原子的标准合成方案进行。某些中间体可以经过或不经过纯化(例如,过滤、蒸馏、升华、结晶、研磨、固相萃取、和色谱)使用。

[0067] 示例合成

[0068] 式 I 的化合物可以按照下面示出的方案制备。

[0069] 方案 1. 式 I 的化合物的通用路线

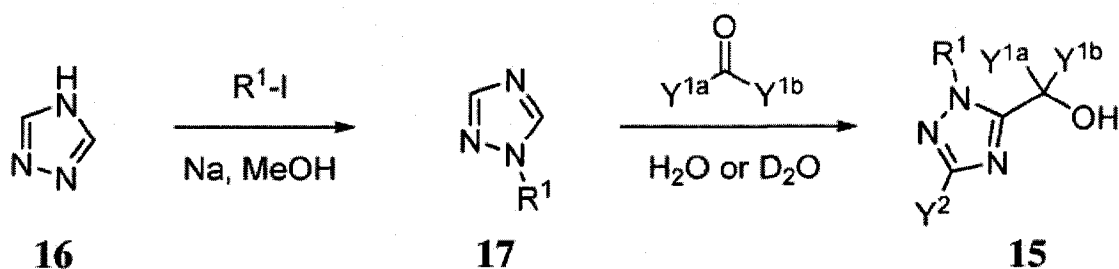
[0070]



[0071] 式 I 的化合物的合成一般可以如路线 1 所示完成。中间体 12 通过 3,6-二氯吡啶 11 与适当氧化的特戊酸 10 的自由基烷基化制备。D9-特戊酸可以商购获得,其用于制备其中 R^2 为 $C(CD_3)_3$ 的那些化合物。适当氧化的 3,6-二氯-4-叔丁基吡啶 12 随后与 2,5-二氟苯并酰肼 13 缩合从而提供 14。该氯化物用由适当氧化的 (2-甲基-2H-1,2,4-三唑-3-基) 甲醇 15 和 NaH 产生的阴离子取代,提供式 I 的化合物。或者,14 到式 I 的化合物的转变通过在 THF 中使用 n -BuLi,或在 DMSO 中使用碳酸铯,或在技术人员已知的其它类似条件下完成。

[0072] 方案 2. 化合物 15 的合成

[0073]



[0074] 方案 2 示出 15 的氘化类似物的制备。如 Dallacker F 等人, Chemiker-Zeitung 1986, 110 :101-108 和 Dallacker F 等人, Chemiker-Zeitung 1986, 110, p. 275-281 所描述, 使 1,2,4- 三唑 (16) 与 R^1-I 反应从而提供适当氘化的甲基三唑 17, 其然后用甲醛或氘化甲醛处理从而提供 15。本领域技术人员可以理解, 氘交换可以潜在地发生在这些条件下从而提供其中 Y^2 为氘的化合物。

[0075] 上文所示的具体步骤和化合物不是限制性的。本文的方案中的化学结构描绘了由本文的化学式中相应位置的化学基团定义 (部分、原子等) 所相应地限定的变量, 无论是否由相同的变量名称 (即, R^1 、 R^2 、 R^3 等) 加以识别。化合物结构中的化学基团用于另一种化合物合成的合适性在本领域普通技术人员知识范围之内。

[0076] 合成式 I 的化合物及其合成前体的另外方法, 包括本文的方案中未明确示出的路线中的那些方法, 在本领域化学家的普通技能范围之内。可用于合成适用化合物的合成化学变换和保护基团方法 (保护和脱保护) 在本领域中是已知的, 并包括例如以下文献中所述的那些: Larock R, Comprehensive Organic Transformations, VCH Publishers (1989); Greene TW 等人, Protective Groups in Organic Synthesis, 3rd Ed., John Wiley and Sons (1999); Fieser L 等人, Fieser and Fieser's Reagents for Organic Synthesis, John Wiley and Sons (1994); 和 Paquette L, ed., Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis, John Wiley and Sons (1995) 及其后续版本。

[0077] 本发明设想的取代基和变量的组合仅为导致形成稳定化合物的那些。

[0078] 组合物

[0079] 本发明也提供了包含有效量的式 I (例如, 包括本文的任何化学式) 化合物或所述化合物的药学上可接受的盐; 和可接受的载体的无热原组合物。优选地, 本发明的组合物调配用于药物用途 (“药物组合物”), 其中载体是药学上可接受的载体。载体为 “可接受的” 的意思是, 与制剂的其它成分相容, 并且在其为药学上可接受的载体的情况下, 在药剂中的使用量对其接受者无害。

[0080] 药学上可接受的载体包括可用在本发明的药物组合物中的佐剂和赋形剂。药学上可接受的载体包括盐、电解质、增溶剂、溶剂、缓冲剂、乳化剂、调味剂、着色剂、增甜剂、填料、润滑剂、稀释剂、悬浮剂、增稠剂、分散剂、湿润剂、生物利用度增强剂和吸收促进剂中的一种或多种。具体的药学上可接受的载体包括, 但不限于, 1,3- 丁二醇、2- 辛基十二醇、阿拉伯胶、氧化铝、硬脂酸铝、蜂蜡、苯甲醇、磷酸盐、纤维素类物质、鲸蜡硬脂醇 (cetearyl alcohol)、鲸蜡醇酯蜡 (cetyl esters wax)、可可油、胶体二氧化硅、玉米淀粉、磷酸氢二钠、乳化蜡、环氧乙烷-环氧丙烷嵌段共聚物、明胶、甘油、甘氨酸、人血清白蛋白、离子交换剂、等渗氯化钠、乳糖、卵磷脂、液体石油、长链醇、LUTROLTM、硬脂酸镁、三硅酸镁、甘露醇、矿物油、油酸及其甘油酯衍生物、橄榄油或蓖麻油, 尤其是它们的聚氧乙烯化形式、饱和植物脂肪酸的偏甘油酯混合物、PLURONICTM、聚丙烯酸酯、聚乙二醇、聚乙烯-聚氧丙烯-嵌段共聚物、聚山梨酸酯 60、聚乙烯基吡咯烷酮、磷酸氢钾、山梨酸钾、丙二醇、硫酸鱼精蛋白、林格氏 (Ringer's) 溶液、血清蛋白、羧甲基纤维素钠、氯化钠、山梨酸、山梨醇酐单硬脂酸酯、蔗糖、黄芪胶、吐温 80、水、蜡、白凡士林、羊毛脂和锌盐。

[0081] 本发明的药物组合物包括适于经口、直肠、经鼻、局部 (包括经颊和舌下)、阴道、肠胃外 (包括皮下、肌内、静脉内和皮内) 和透皮施用的那些。每种类型的组合物中使用的

适当的药学上可接受载体的选择在本领域中是众所周知的。类似地,将活性成分与载体合并在一起从而形成单位剂型的各种本发明药物组合物的方法在本领域中也是众所周知的。参见,例如, Remington :The Science and Practice of Pharmacy, Lippincott Williams & Wilkins, Baltimore, MD (20th ed. 2000)。

[0082] 在另一个实施方式中,本发明的组合物还包括第二治疗剂。第二治疗剂可以选自当与作用机制和 L-838417 相同的化合物一起施用时已知具有或证实有利特性的任何化合物或治疗剂。

[0083] 优选地,第二治疗剂为可用于治疗或预防选自以下的疾病或病况的药剂:包括焦虑和痉挛在内的中枢神经系统障碍;以及神经性疼痛、炎性疼痛和偏头痛相关性疼痛。

[0084] 在另一个实施方式中,本发明提供了本发明化合物和一种或多种任何上述第二治疗剂的独立剂型,其中该化合物和第二治疗剂彼此关联。如本文使用的术语“彼此关联”是指该独立剂型包装在一起或以其它方式彼此附着,以便很容易看出该独立剂型意欲一起出售和施用(彼此在 24 小时以内,相继或同时)。

[0085] 在本发明的药物组合物中,本发明化合物以有效量存在。如本文使用的术语“有效量”是指这样的量,当按合适的用药方案施用,其足以减轻或改善待治疗障碍的严重性、持续时间或进展,阻止待治疗障碍的发展,使待治疗障碍的衰退,或者增强或改进另一种疗法的预防或治疗效果。

[0086] 动物和人的剂量(以每平方米体表的毫克数计)的相互关系在 Freireich 等人, (1966) Cancer Chemother. Rep 50 :219 中描述。体表面积可以从患者的身高和体重近似地确定。参见,例如, Scientific Tables, Geigy Pharmaceuticals, Ardsley, N. Y., 1970, 537。

[0087] 在一个实施方式中,本发明化合物每次治疗的有效量范围可以为约 0.01 ~ 约 5000mg。在更具体的实施方式中,该范围为约 0.1 ~ 2500mg, 或为 0.2 ~ 1000mg, 或更具体地为约 1 ~ 500mg。治疗通常是每日施用 1 ~ 3 次。

[0088] 本领域技术人员可认识到,有效剂量还将依据待治疗的疾病、疾病严重性、施用途径、患者的性别、年龄和一般健康状况、赋形剂的使用、与诸如使用其它药剂的其它治疗处理共同使用的可能性、以及治疗医生的判断而变化。例如,选择有效剂量的指导可以参考关于 L-838417 的处方信息来确定。

[0089] 对于包含第二治疗剂的药物组合物,该第二治疗剂的有效量为仅使用这一药剂的单一治疗方案中正常利用的剂量的约 20% ~ 100%。优选地,该有效量为正常单一治疗剂量的 70% ~ 100%。这些第二治疗剂的正常单一治疗剂量在本领域中是众所周知的。参见,例如 Wells 等人, eds., Pharmacotherapy Handbook, 2nd Edition, Appleton and Lange, Stamford, Conn. (2000); PDR Pharmacopoeia, Tarascon Pocket Pharmacopoeia 2000, Deluxe Edition, Tarascon Publishing, Loma Linda, Calif. (2000), 每个参考文献都完整地引入本文以供参考。

[0090] 预计上面提及的第二治疗剂中的一些将与本发明化合物发挥协同作用。当这种情况发生时,允许减少单一治疗中需要的第二治疗剂和 / 或本发明化合物的有效剂量。这具有以下优点:使第二治疗剂或本发明化合物的毒副作用最小化,协同增效,提高施用或使用的方便性,和 / 或降低化合物制剂或配方的总费用。

[0091] 治疗方法

[0092] 在另一个实施方式中,本发明提供了抑制细胞中 GABA-A 受体的 α -1 亚型的方法,包括使细胞与本文的一种或多种式 I 的化合物接触。在另一个实施方式中,本发明提供了使细胞中 GABA-A 受体的 α 2、 α 3 和 α 5 亚型中的一种或多种活化的方法。

[0093] 根据另一个实施方式,本发明提供了治疗罹患或易患由 L-838417 有益地治疗的疾病的患者的方法,包括向所述患者施用有效量的式 I 化合物或其盐、或本发明组合物的步骤。此种疾病在本领域中是众所周知的,并公开在,但不局限于如下专利和公开申请中: WO 1998004559、WO 2000044752、WO 2006061428。此种疾病包括,但不限于,包括焦虑和痉挛在内的中枢神经系统障碍;以及神经性疼痛、炎性疼痛和偏头痛相关性疼痛。

[0094] 本文叙述的方法还包括患者经鉴别为需要特殊规定的治疗的那些。需要此种治疗的患者鉴别可由患者或健康护理专业人员判断,并且可以是主观的(例如,意见)或客观的(例如,通过测试或诊断方法可测量的)。

[0095] 在另一个实施方式中,上述治疗方法的任何一个均包括向所述患者共同施用一种或多种第二治疗剂的另外步骤。第二治疗剂可从已知可用于与 L-838417 共同施用的任何第二治疗剂中选择。第二治疗剂的选择也取决于待治疗的特定疾病或病况。本发明方法中可采用的第二治疗剂的实例为上面提出的那些用于包括本发明化合物和第二治疗剂的联合组合物中的治疗剂。

[0096] 如本文使用的术语“共同施用的”是指,第二治疗剂可以与本发明化合物一起施用作为单个剂型的一部分(如包含本发明化合物和上述第二治疗剂的本发明的组合物)或作为单独的多个剂型。或者,另外的药剂可以在本发明化合物施用之前施用,与本发明化合物相继施用,或在本发明化合物施用之后施用。在此种联合治疗处理中,本发明化合物和第二治疗剂均通过常规方法施用。向患者施用包含本发明化合物和第二治疗剂的本发明组合物,不排除在疗程中的另一时间向所述患者单独施用相同的治疗剂、任何其它的第二治疗剂或任何本发明化合物。

[0097] 这些第二治疗剂的有效量是本领域技术人员所众所周知的,用药指导可以在本文引用的专利和公开的专利申请、和 Wells 等人, eds., Pharmacotherapy Handbook, 2nd Edition, Appleton and Lange, Stamford, Conn. (2000)、PDR Pharmacopoeia, Tarascon Pocket Pharmacopoeia 2000, Deluxe Edition, Tarascon Publishing, Loma Linda, Calif. (2000)、以及其它医学教科书中找到。然而,第二治疗剂的最佳有效量范围的确定完全在本领域技术人员的能力范围内。

[0098] 在本发明的一个实施方式中,在向接受者施用第二治疗剂的情况下,本发明化合物的有效量低于其在不施用该第二治疗剂情况下的有效量。在另一个实施方式中,第二治疗剂的有效量低于其在不施用本发明化合物的情况下的有效量。这样,与任一药剂高剂量相关的不期望的副作用可以最小化。其它潜在的优点(包括但不限于改善给药方案和/或降低药物成本)对本领域技术人员将是明显的。

[0099] 在又一个方面,本发明提供了式 I 的化合物单独或与上述第二治疗剂中的一种或多种一起在制造呈单个组合物或呈单独剂型的药剂中的用途,该药剂用于治疗或预防上面列出的疾病、障碍或症状的患者。本发明的另一个方面是用于治疗或预防本文叙述的疾病、障碍或其症状的患者的式 I 化合物或包括式 I 化合物的药物组合物。

[0100] 药物试剂盒

[0101] 本发明也提供了用于治疗包括焦虑和痉挛在内的中枢神经系统障碍；以及神经性疼痛、炎性疼痛和偏头痛相关性疼痛的试剂盒。这些试剂盒包括 (a) 包含式 I 化合物或其盐的药物组合物，其中所述药物组合物在容器内；和 (b) 描述使用该药物组合物治疗包括焦虑和痉挛在内的中枢神经系统障碍；以及神经性疼痛、炎性疼痛和偏头痛相关性疼痛的方法的说明书。

[0102] 该容器可以是能够盛放所述药物组合物的任何器皿或其它密封或可密封的器具。实例包括瓶、安培瓶、其中各分部或腔室均包括单剂量的所述组合物的分割或多腔室的装持瓶 (holders bottles)、其中各分部均包括单剂量的所述组合物的分割箔袋、或分配单剂量的所述组合物的分配器。该容器可以为由药学上可接受的材料制成的本领域中已知的任何常规形状或形式，例如纸或纸板盒、玻璃或塑料瓶或罐，可再密封袋（例如，用于容纳置于不同容器中的片剂的“再装品 (refill)”）、或具有用于根据治疗方案压出包装的单独剂量的泡罩包装。所采用的容器可取决于涉及的确切剂型，例如传统纸板盒一般不用来盛放液体悬浮剂。在单个包装中能够一起使用多于一个的容器从而销售单个剂型是可行的。例如，片剂可以容纳在瓶子中，该瓶子又容纳在盒子中。在一个实施方式中，该容器为泡罩包装。

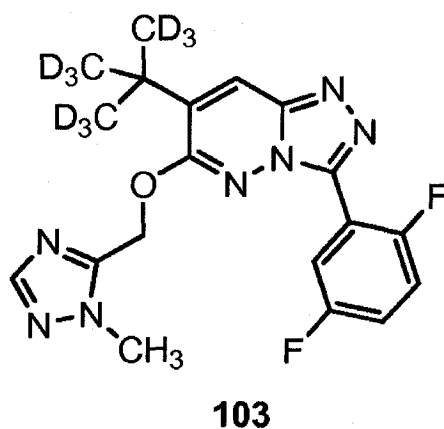
[0103] 本发明的试剂盒还可以包括施用或量出单位剂量的药物组合物的装置。如果所述组合物是可吸入组合物，则此种装置可以包括吸入器；如果所述组合物是可注射组合物，则可以包括注射器和针；如果所述组合物是口服液体组合物，则可以包括带有或不带有体积标记的注射器、匙、泵或器皿；或者适合于该试剂盒中存在的组合物的剂型的任何其它测量或递送装置。

[0104] 在某些实施方式中，本发明的试剂盒可以在容器的单独器皿中包含含有第二治疗剂的药物组合物，如上面列出的用于与本发明化合物共同施用的那些药物之一。

[0105] 实施例

[0106] 实施例 1. 合成 7-(叔丁基- d_9)-3-(2,5-二氟苯基)-6-((1-甲基-1H-1,2,4-三唑-5-基)甲氧基)-[1,2,4]三唑并[4,3-b]哒嗪 (化合物 103)。化合物 103 如上面方案 1 中总体概述的，由适当氘化的中间体制备。

[0107]



[0108] 步骤 1. 4-(叔丁基- d_9)-3,6-二氯哒嗪 (12a)。将浓硫酸 (5.7 mL, 108 mmol) 加入到新纯化的 3,6-二氯哒嗪 11 (5.4 g, 33.5 mmol) 在蒸馏水 (130 mL) 中的悬浮液中。将该混合物升温至 65°C，并加入三甲基乙酸- d_9 10a (6.0 g, 54 mmol, CDN 同位素, 99 原子% D)，接着加

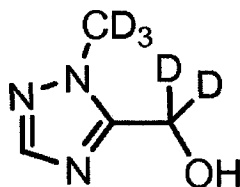
入硝酸银 (1.1g, 7mmol)。在 10-15 分钟的时间内向该混合物中加入过氧二硫酸铵 (12.3g, 54mmol) 在蒸馏水 (35mL) 中的溶液, 同时保持反应温度为 65-75℃。搅拌该混合物 30 分钟并冷却到室温。将该混合物倒在冰 (100g) 上并用浓氢氧化铵将该混合物调节至 pH = 9-10。用二氯甲烷 (2×30mL) 萃取该含水混合物。所合并的萃取液用 1N 氢氧化钠 (10mL) 洗涤, 经 Na₂SO₄ 干燥, 过滤并在减压下浓缩。粗产物通过以 10% 的乙酸乙酯 / 庚烷洗脱的硅胶柱色谱纯化, 从而得到 6.1g (80%) 无色油状的 12a。

[0109] 步骤 2. 7-(叔丁基-d₉)-6-氯-3-(2,5-二氟苯基)-[1,2,4] 三唑并 [4,3-b] 哒嗪 (14a)。将 12a (6g, 28mmol)、13 (7.2g, 42mmol, 商购) 和三乙胺盐酸盐 (5.8g, 42mmol) 在二甲苯 (30mL) 中的混合物于 150℃ 加热搅拌 36 小时。在冷却到室温之后, 减压下浓缩该混合物。残留物用二氯甲烷 (40mL) 研磨, 过滤, 并在减压下浓缩滤液。粗产物通过以 20-50% 的乙酸乙酯 / 庚烷洗脱的硅胶柱色谱纯化, 从而得到 5.6g (60%) 灰白色固体状的 14a。

[0110] 步骤 3. 7-(叔丁基-d₉)-3-(2,5-二氟苯基)-6-((1-甲基-1H-1,2,4-三唑-5-基)甲氧基)-[1,2,4] 三唑并 [4,3-b] 哒嗪 (化合物 103)。将矿物油中的 60% 的氢化钠 (0.17, 4.3mmol) 加入到 (1-甲基-1H-1,2,4-三唑-5-基) 甲醇 15a (0.45g, 4.0mmol, 商购) 在 DMF (20mL) 中的溶液中。将该混合物搅拌 15 分钟, 并加入 14a (1.2g, 3.6mmol)。将该混合物在室温下搅拌 3 小时, 然后用水 (100mL) 稀释。过滤收集沉淀, 用水洗涤数次。粗产物通过以 5% 的甲醇 / 二氯甲烷洗脱的硅胶柱色谱纯化。该产物通过从乙酸乙酯-庚烷 (1 : 1) 重结晶而进一步纯化从而得到 1.25g (78%) 白色固体状的化合物 103。¹H-NMR (300MHz, CDCl₃) : δ 3.91 (s, 3H), 5.55 (s, 2H), 7.23-7.28 (m, 2H), 7.62-7.68 (m, 1H), 7.93 (s, 1H), 8.00 (s, 1H)。¹³C-NMR (75MHz, CDCl₃) : δ 34.55, 35.66, 59.37, 115.58 (dd, J₁ = 16.6, J₂ = 9.2), 117.63 (dd, J₁ = 25.8, J₂ = 6.6), 117.72 (dd, J₁ = 24.5, J₂ = 12.2), 118.72 (dd, J₁ = 24.0, J₂ = 8.5), 121.74, 137.85, 143.47, 145.00, 149.49, 151.13, 155.70 (d, J = 160.9), 159.01 (d, J = 155.9), 158.70。HPLC (方法: Waters Atlantis T3 2.1x50mm 3μm C18-RP 柱-梯度法, 14min 内 5-95% ACN+0.1% 甲酸 (1.0mL/min), 其中 4min 内保持在 95% ACN; 波长: 254nm; 保留时间: 5.41min; 纯度 99.3%。MS (M+H) : 409.2。元素分析 (C₁₉H₁₀D₉F₂N₇O) : 计算值: C = 55.88, H = 4.69, N = 24.01。实测值: C = 55.98, H = 4.53, N = 23.98。

[0111] 实施例 2. 合成 (1-(甲基-d₃)-1H-1,2,4-三唑-5-基)-1,1-d₂-甲醇 (15b)。中间体 15b 如上面方案 2 中总体概述的, 由适当氘化的中间体制备。

[0112]



15b

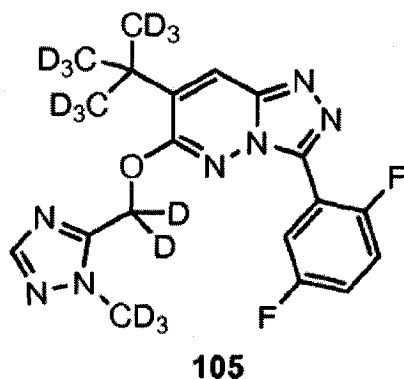
[0113] 步骤 1. 1-(甲基-d₃-1H-1,2,4-三唑 (17a))。在氮气氛围下, 在装配有机械搅拌器的烧瓶中, 将 1,2,4-三唑 16 (6.0g, 87mmol) 加入到无水 THF (60mL) 中, 接着加入碘甲烷-d₃ (6.5mL, 1.05mol, Cambridge Isotopes, 99 原子% D)。将该浑浊的混合物冷却到 0℃, 并在 20 分钟内加入 1,8-二氮杂二环 [5.4.0] 十一碳-7-烯“DBU” (13.2mL, 0.87mmol)。让该混合物缓慢地升温至室温, 并搅拌过夜。然后通过硅藻土填料 (Celite pad) 过滤该混合

物,并在减压下浓缩滤液从而得到 7.3g (> 100%) 黄色油状的粗产物 17a。GCMS 显示纯度为 90%。区域异构体 (regioisomer) 的比例为 12 : 1。

[0114] 步骤 2. (1-(甲基-d₃)-1H-1,2,4-三唑-5-基)-1,1-d₂-甲醇 (15b)。于 170℃ 下在密封管中加热 17a (5g, 58mmol) 和多聚甲醛-d₂ (10g, 333mmol, Cambridge Isotopes, 99 原子% D) 的混合物 5 小时。将该混合物冷却到室温,并用二氯甲烷 (20mL) 稀释。过滤除去固体,并在减压下浓缩滤液。粗产物通过以 75% 的 THF/庚烷洗脱的短硅胶柱色谱纯化,从而得到 4.8g (71%) 灰白色固体状的 15b。

[0115] 实施例 3. 合成 7-(叔丁基-d₉)-3-(2,5-二氟苯基)-6-((1-(甲基-d₃)-1H-1,2,4-三唑-5-基)-1,1-d₂-甲氧基)-[1,2,4]三唑并[4,3-b]哒嗪 (化合物 105)。化合物 105 如上面方案 1 中总体概述的,由适当氘化的中间体制备。

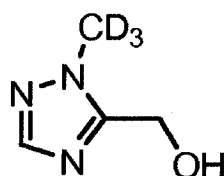
[0116]



[0117] 7-(叔丁基-d₉)-3-(2,5-二氟苯基)-6-((1-(甲基-d₃)-1H-1,2,4-三唑-5-基)-1,1-d₂-甲氧基)-[1,2,4]三唑并[4,3-b]哒嗪 (化合物 105)。将矿物油中的 60% 的氢化钠 (0.08, 2.1mmol) 加入到 15b (0.24g, 2.0mmol) 在 DMF (20mL) 中的溶液中。将该混合物搅拌 15 分钟,并加入 14a (0.6g, 1.8mmol, 参见实施例 1)。将该混合物在室温下搅拌 3 小时,然后用水 (100mL) 稀释。过滤收集沉淀,并用水洗涤数次。粗产物通过以 5% 的甲醇 / 二氯甲烷洗脱的硅胶柱色谱纯化。该产物从乙酸乙酯 / 庚烷 (1 : 1) 重结晶而进一步纯化从而得到 0.52g (70%) 白色固体状的化合物 105。¹H-NMR (300MHz, CDCl₃) : δ 7.23-7.28 (m, 2H), 7.63-7.67 (m, 1H), 7.92 (s, 1H), 8.00 (s, 1H)。¹³C-NMR (75MHz, CDCl₃) : 在 35.66 和 59.37 处无信号。HPLC (方法: Waters Atlantis T3 2.1x50mm 3μm C18-RP 柱-梯度方法, 14min 内 5-95% ACN+0.1% 甲酸 (1.0mL/min), 其中 4min 内保持在 95% ACN; 波长: 254nm; 保留时间: 5.40min; 纯度 99.0%。MS (M+H) : 414.3。元素分析 (C₁₉H₅D₁₄F₂N₇O) : 计算值: C = 55.20, H = 4.63, N = 23.72, F = 9.19。实测值: C = 54.88, H = 4.45, N = 23.46, F = 9.59。

[0118] 实施例 4. 合成 (1-(甲基-d₃)-1H-1,2,4-三唑-5-基)-甲醇 (15c)。中间体 15c 如上面方案 2 中总体概述的,由适当氘化的中间体制备。

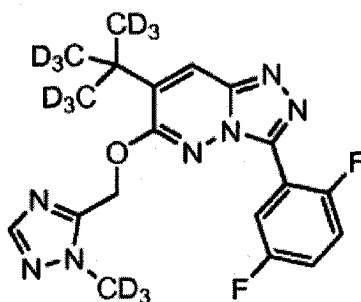
[0119]

**15c**

[0120] (1-(甲基-d₃)-1H-1,2,4-三唑-5-基)-甲醇(15c)。于 170℃下在密封管中加热 17a(5g, 58mmol, 参见实施例 2) 和多聚甲醛(10g, 333mmol) 的混合物 5 小时。将该混合物冷却到室温, 并用二氯甲烷(20mL) 稀释。过滤除去固体, 并在减压下浓缩滤液。粗产物通过以 5% 甲醇 / 二氯甲烷洗脱的短硅胶柱色谱纯化从而得到 5.0g(75%) 灰白色固体状的 15c。

[0121] 实施例 5. 合成 7-(叔丁基-d₉)-3-(2,5-二氟苯基)-6-((1-(甲基-d₃)-1H-1,2,4-三唑-5-基)-甲氧基)-[1,2,4] 三唑并[4,3-b] 哒嗪(化合物 104)。化合物 104 如上面方案 1 中总体概述的, 由适当氘化的中间体制备。

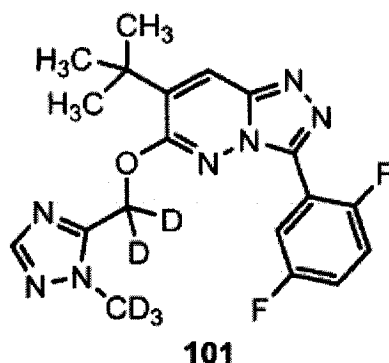
[0122]

**104**

[0123] 7-(叔丁基-d₉)-3-(2,5-二氟苯基)-6-((1-(甲基-d₃)-1H-1,2,4-三唑-5-基)-甲氧基)-[1,2,4] 三唑并[4,3-b] 哒嗪(化合物 104)。将矿物油中的 60% 的氢化钠(0.17, 4.3mmol) 加入到 15c(0.46g, 4.0mmol) 在 DMF(20mL) 中的溶液中。将该混合物搅拌 15 分钟, 并加入 14a(1.2g, 3.6mmol, 参见实施例 1)。将该混合物在室温下搅拌 3 小时, 然后用水(100mL) 稀释。过滤收集沉淀, 用水洗涤数次。粗产物通过以 5% 甲醇 / 二氯甲烷洗脱的硅胶柱色谱纯化。该产物通过从乙酸乙酯 / 庚烷(1 : 1) 重结晶而进一步纯化从而得到 1.31g(88%) 白色固体状的化合物 104。¹H-NMR(300MHz, CDCl₃) : δ 5.55(s, 2H), 7.23-7.28(m, 2H), 7.62-7.67(m, 1H), 7.93(s, 1H), 8.00(s, 1H)。¹³C-NMR(75MHz, CDCl₃) : δ 34.55, 59.36, 115.53(dd, J₁ = 16.6, J₂ = 8.8), 117.63(dd, J₁ = 24.4, J₂ = 12.8), 117.71(dd, J₁ = 24.1, J₂ = 8.0), 118.77(dd, J₁ = 23.9, J₂ = 8.5), 121.75, 137.85, 143.48, 145.00, 149.50, 151.15, 155.76(d, J = 163.5), 159.08(d, J = 156.9), 158.71。HPLC(方法: Waters Atlantis T3 2.1x50mm 3μm C18-RP 柱-梯度法, 14min 内 5-95% ACN+0.1% 甲酸(1.0mL/min), 其中 4min 内保持在 95% ACN; 波长: 254nm) : 保留时间: 5.40min; 纯度 99.6%。MS(M+H) : 412.2。元素分析(C₁₉H₇D₁₂F₂N₇O) : 计算值: C = 55.47, H = 4.67, N = 23.83。实测值: C = 55.49, H = 4.76, N = 23.87。

[0124] 实施例 6. 合成 7-叔丁基-3-(2,5-二氟苯基)-6-((1-(甲基-d₃)-1H-1,2,4-三唑-5-基)-1,1-d₂-甲氧基)-[1,2,4] 三唑并[4,3-b] 哒嗪(化合物 101)。化合物 101 如上面方案 1 中总体概述的, 由适当氘化的中间体制备。

[0125]



[0126] 7-叔丁基-3-(2,5-二氟苯基)-6-((1-(甲基-d₃)-1H-1,2,4-三唑-5-基)-1,1-d₂-甲氧基)-[1,2,4]三唑并[4,3-b]哒嗪(化合物101)。将矿物油中的60%氢化钠(0.08, 2.1mmol)加入到15b(0.24g, 4.0mmol, 参见实施例2)在DMF(10mL)中的溶液中。将该混合物搅拌15分钟,并加入已知化合物7-叔丁基-6-氯-3-(2,5-二氟苯基)-[1,2,4]三唑并[4,3-b]哒嗪14b(0.58g, 1.8mmol, 如专利申请W0 1998004559中描述的制备)。将该混合物在室温下搅拌3小时,然后用水(100mL)稀释。过滤收集沉淀,并用水洗涤数次。粗产物通过以75% THF/庚烷洗脱的硅胶柱色谱纯化。该产物通过从乙酸乙酯/庚烷(1:1)重结晶而进一步纯化从而得到0.53g(72%)白色固体状的化合物101。¹H-NMR(300MHz, CDCl₃): δ 1.41(s, 9H), 7.23-7.28(m, 2H), 7.62-7.68(m, 1H), 7.92(s, 1H), 8.00(s, 1H)。¹³C-NMR(75MHz, CDCl₃): 在28.96处有信号,在35.66和59.36处无信号。HPLC(方法:Waters Atlantis T3 2.1x50mm 3 μm C18-RP柱-梯度法,14min内5-95% ACN+0.1%甲酸(1.0mL/min),其中4min内保持在95% ACN;波长:254nm):保留时间:5.42min;纯度99.7%。MS(M+H):405.3。元素分析(C₁₉H₁₄D₅F₂N₇O):计算值:C=56.43, H=4.74, N=24.25, F=9.40。实测值:C=56.22, H=4.73, N=23.87, F=9.35。

[0127] 实施例7. 代谢稳定性评价。人肝微粒体(20mg/mL)和大鼠肝微粒体(20mg/mL)从Xenotech, LLC(Lenexa, KS)获得。还原形式的β-烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸(NADPH)、氯化镁(MgCl₂)和二甲亚砜(DMSO)购自Sigma-Aldrich。

[0128] 代谢稳定性的测定:在DMSO中配制7.5mM测试化合物(L-838417、化合物101、化合物103、化合物104和化合物105)的贮存液。将该7.5mM贮存液在乙腈(ACN)中稀释至12.5 μM。将20mg/mL肝微粒体(人或肝)在含有3mM MgCl₂的pH 7.4的0.1M磷酸钾缓冲液中稀释至2.5mg/mL。将稀释的微粒体(375 μL)一式三份加入到96孔深孔聚丙烯板的孔中。将10 μL 12.5 μM的测试化合物加入到该微粒体中,并将该混合物预热10分钟。通过加入125 μL预热的NADPH溶液引发反应。最终反应体积为0.5mL,并包含在pH 7.4, 0.1M的磷酸钾缓冲溶液和3mM MgCl₂中的0.5mg/mL人肝微粒体、0.25 μM测试化合物和2mM NADPH。在37℃下孵化该反应混合物,并在0、5、10、20和30分钟时移出50 μL的等分试样,并将其加入到含有50 μL冰冷的ACN以及内标的浅孔96孔板中从而终止反应。将该板在4℃下贮存20分钟,之后将100 μL水加入到该板的孔中,之后离心从而使沉淀的蛋白质成粒(pellet)。将上清液转移到另一96孔板中,并使用Applied Bio-systems API 4000质谱仪通过LC-MS/MS分析剩余母体(parent remaining)的量。使用7-乙氧基香豆素(1 μM)作为阳性对照(positive control)。

[0129] 数据分析:测试化合物的体外 $t_{1/2}$ s 由剩余母体% (ln) 与孵化时间关系的线性回归的斜率,使用下面公式计算:

[0130] 体外 $t_{1/2} = 0.693/k$, 其中 $k = -$ [剩余母体% (ln) 与孵化时间的线性回归的斜率]。

[0131] 使用 Microsoft Excel Software 进行数据分析。

[0132] 这些实验的结果在图 1(人肝微粒体)和 2(大鼠肝微粒体)中示出。如图 1 所示,在与人肝微粒体一起孵化 30 分钟之后,近 70% 的 L-838417 仍然是完整的。计算出 L-838417 的半衰期为 54.4 分钟。相比,每个化合物 101、103、104 和 105 在人肝微粒体中都是稳定的(在孵化 30 分钟之后大于 80% 的母体化合物仍然是完整的)。

[0133] 在大鼠肝微粒体中,近 70% L-838417 和化合物 101 在孵化 30 分钟之后仍然是完整的(图 2)。计算出 L-838417 的半衰期为 50.5 分钟,化合物 101 的半衰期为 52.7 分钟。每个化合物 103、104 和 105 的 80% 以上在孵化 30 分钟之后仍然是完整的,因此每个都被认为在大鼠微粒体中是稳定的。

[0134] 实施例 8. 在经口和静脉内施用给大鼠后化合物 103 和 105 的药代动力学和生物利用度分析。在三只雄性 Sprague-Dawley 大鼠(每只 200-250g)的颈静脉中插入导管,并通过该颈静脉导管施用单一药剂,其包含各 2mg/kg 的 L-838417、化合物 103 和化合物 105(在 10%二甲亚砜(DMSO)、10% N, N-二甲基乙酰胺(DMA)和 60%聚乙二醇(PG)中含有各 2mg/mL 的该三种化合物的 1 : 1 : 1 混合物)。通过经口强饲法,给三只另外的雄性 Sprague-Dawley 大鼠(每只 200-250g)施用单一药剂,其包含各 2mg/kg 的 L-838417、化合物 103 和化合物 105(在 10%二甲亚砜(DMSO)、10% N, N-二甲基乙酰胺(DMA)和 60%聚乙二醇(PG)中含有各 1mg/mL 的该三种化合物的 1 : 1 : 1 混合物)。

[0135] 在用药后的 2、5、15 和 30 分钟,以及 1、2、4 和 6 小时经后眼窝(retro-orbitally)收集静脉内治疗的试验大鼠的血液(0.25mL)。在用药后的 5、15、30 和 45 分钟,以及 1、2、4 和 6 小时经后眼窝收集经口治疗的试验大鼠的血液(0.25mL)。在上面提到的时间点,将血液收集到包含 K_2EDTA 作为抗凝剂的管子中。将血液样品储存在冰上,然后离心从而获得血浆。将血浆($\sim 0.125 \mu L$)等分装入深 96 孔板中,并储存在 $-80^\circ C$ 直至使用 Applied Bio-systems API 4000 质谱仪通过 LC-MS/MS 分析为止。

[0136] 这个研究的静脉内施用部分的结果在图 3 和下表 2 中示出。

[0137] 表 2. 在静脉内施用给 Sprague-Dawley 大鼠后 L-838417、化合物 103 和化合物 105 的药代动力学。

	L-838417	化合物103	相对 L-838417 的变化%	化合物 105	相对 L-838417 的变化%
$t_{1/2}$ (hr)	0.7 $\pm$ 0.04	1.25 $\pm$ 0.14	+79	1.27 $\pm$ 0.14	+81
[0138] CL (L/hr/kg)	1.1 $\pm$ 0.11	0.48 $\pm$ 0.05	-62	0.46 $\pm$ 0.05	-60
AUC ₀₋₆ (hr*ng/mL)	831 $\pm$ 86	1920 $\pm$ 200	+131	1957 $\pm$ 190	+136

[0139] 这些结果表明,在静脉内施用给大鼠后化合物 103 和 105 各具有比未氧化的

L-838417 长近 80% 的半衰期, 并产生比它高两倍的 AUC_{0-6} 。另外, 化合物 103 和 105 均明显地比 L-838417 慢近 60%。

[0140] 这个研究的经口施用部分的结果在图 4 和下表 3 中示出。

[0141] 表 3. 在经口施用给 Sprague-Dawley 大鼠后 L-838417、化合物 103 和化合物 105 的药代动力学。

[0142]

	L-838417	化合物103	相对L-838417 的变化%	化合物105	相对L-838417 的变化%
C_{max} (ng/mL)	128±40	277±76	+116	280±80	+119
AUC_{0-6} (hr*ng/mL)	491±95	1258±289	+156	1248±272	+154

[0143] 这些结果表明, 在经口施用给大鼠后化合物 103 和 105 表现出比 L-838417 高两倍的 C_{max} 。另外, 该结果表明, 在经口施用后化合物 103 和 105 产生比未氧化的 L-838417 高 2.5 倍的 AUC_{0-6} 。

[0144] 不需要进一步说明, 可以认为, 本领域的普通技术人员可以使用上述描述和说明性实施例, 制造和利用本发明化合物并实施要求保护的方法。应当理解, 前述讨论和实施例仅仅呈现某些优选实施方式的详细描述。对于本领域普通技术人员明显的是, 在不背离本发明的精神和范围的情况下, 可以做出各种修改和等价替换。上面讨论或引用的所有专利、期刊文章和其它文件都引入本文以供参考。

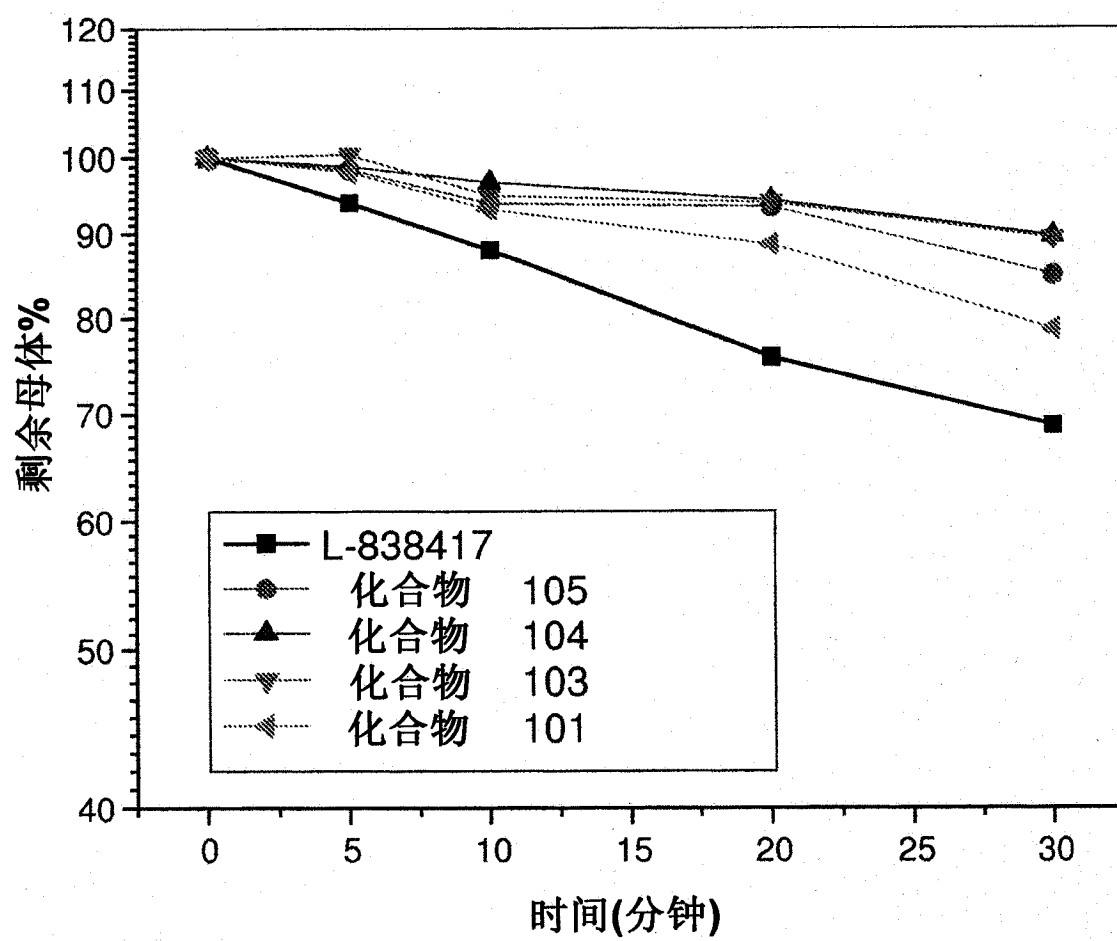


图 1

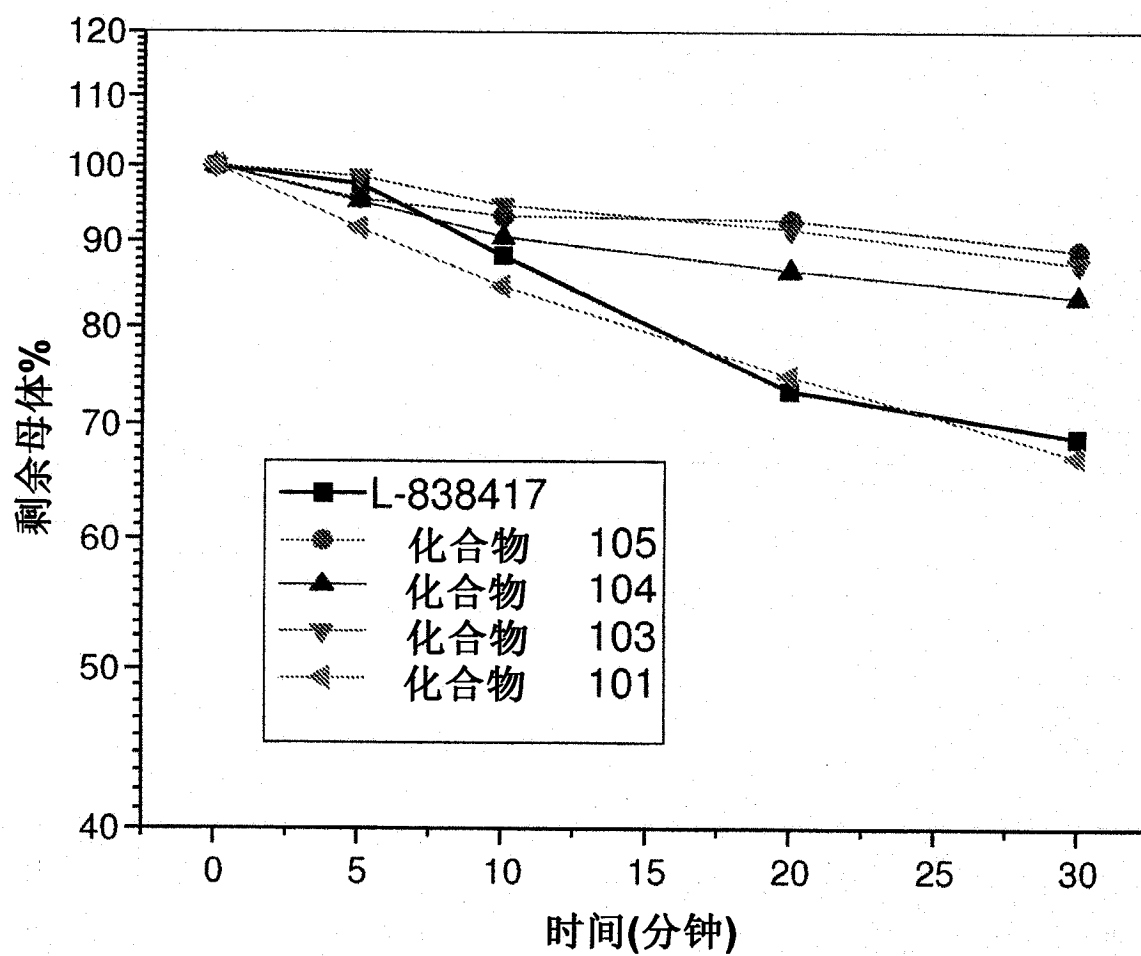


图 2

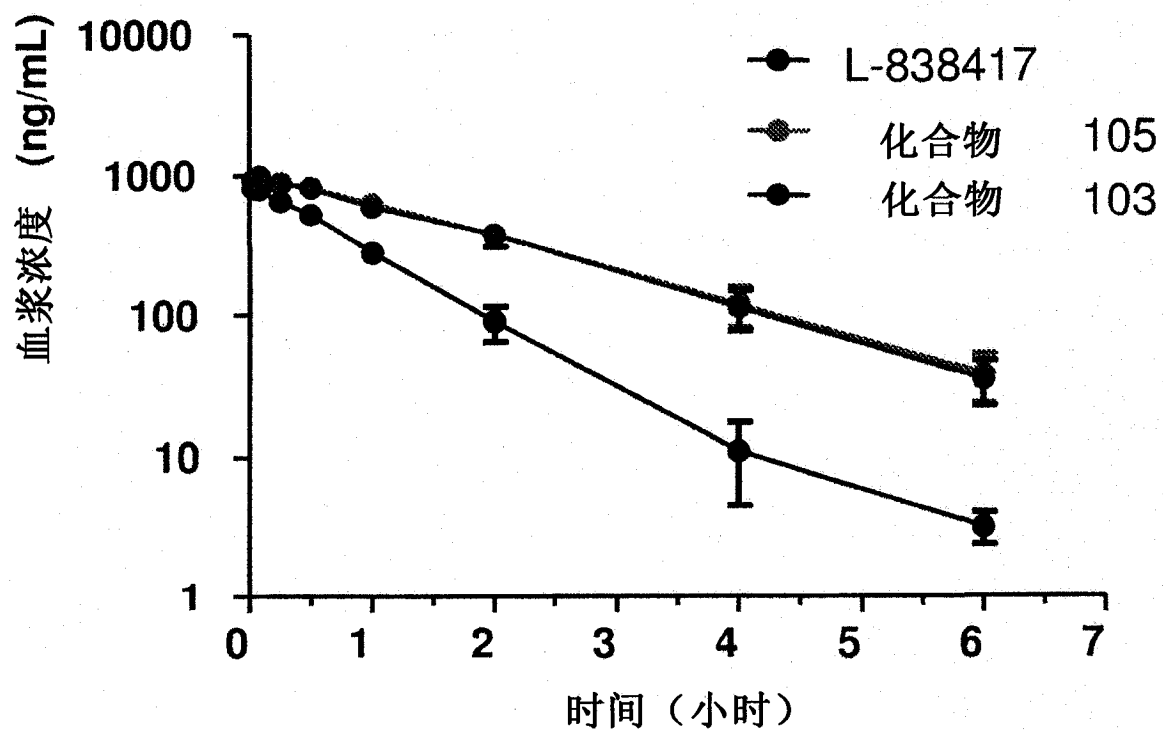


图 3

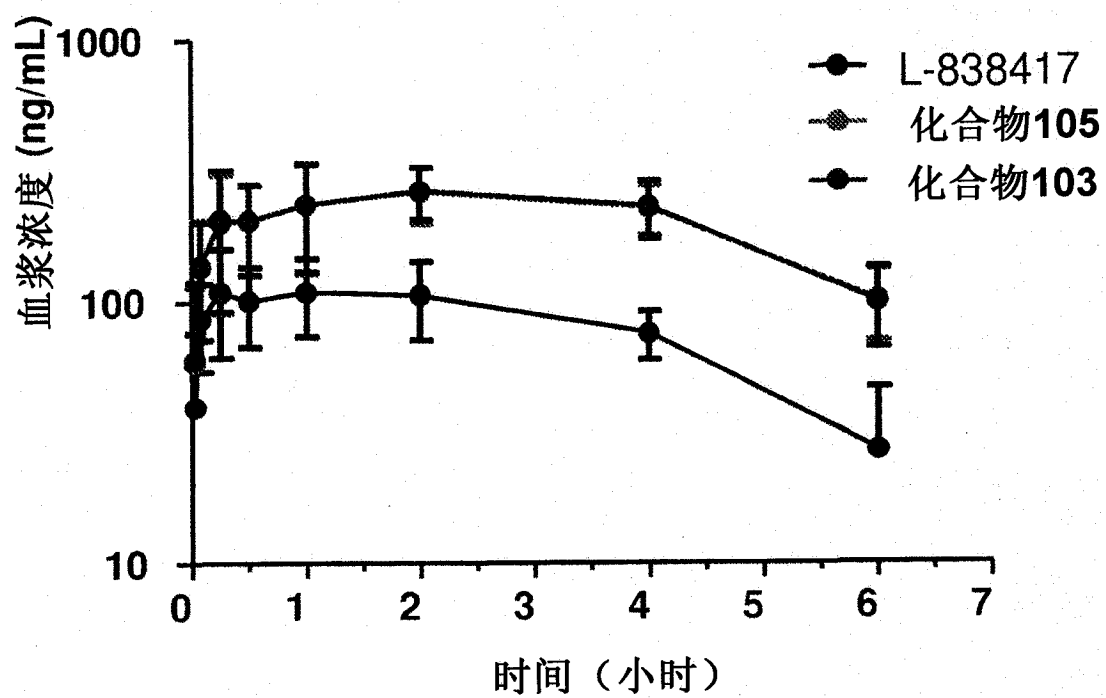


图 4