



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 107868071 B

(45) 授权公告日 2021.07.20

(21) 申请号 201711170821.X

A61K 31/352 (2006.01)

(22) 申请日 2013.11.01

A61K 31/444 (2006.01)

(65) 同一申请的已公布的文献号

A61K 31/4433 (2006.01)

申请公布号 CN 107868071 A

A61K 31/4427 (2006.01)

(43) 申请公布日 2018.04.03

A61P 25/00 (2006.01)

(30) 优先权数据

A61P 25/18 (2006.01)

61/722,339 2012.11.05 US

A61P 25/24 (2006.01)

61/845,399 2013.07.12 US

A61P 25/16 (2006.01)

A61P 25/28 (2006.01)

A61P 9/10 (2006.01)

(62) 分案原申请数据

201380062367.X 2013.11.01

(56) 对比文件

CN 102143744 A, 2011.08.03

(73) 专利权人 爱默蕾大学

CN 103108633 A, 2013.05.15

地址 美国佐治亚州

CN 101155800 A, 2008.04.02

(72) 发明人 叶克强

US 20020128494 A1, 2002.09.12

(74) 专利代理机构 北京安信方达知识产权代理有限公司 11262

US 20030125264 A1, 2003.07.03

代理人 牟静芳 郑霞

Sung-Wuk Jang et al. A selective TrkB agonist with potent neurotrophic activities by 7,8-dihydroxyflavone.《PNAS》.2010,第107卷(第6期),第2687-2692页.

(51) Int.Cl.

审查员 胡振

C07D 311/30 (2006.01)

权利要求书2页 说明书33页 附图4页

C07D 405/14 (2006.01)

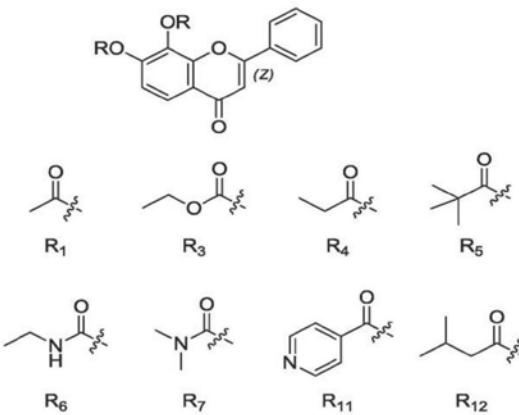
(54) 发明名称

海默氏病。在某些实施例中,所考虑的是,在此披露的7,8-取代的黄酮衍生物是7,8-二羟黄酮的前药和类似物。

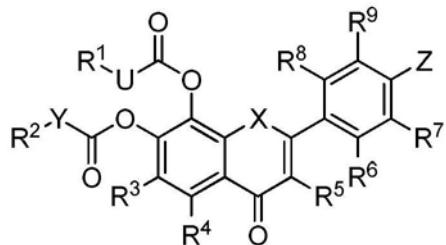
7,8-二羟黄酮和7,8-取代的黄酮衍生物、组合物及其相关方法

(57) 摘要

本申请涉及7,8-二羟黄酮和7,8-取代的黄酮衍生物、组合物及其相关方法。在某些实施例中,本披露涉及7,8-二羟黄酮和7,8-取代的黄酮衍生物,诸如通过在此提供的化学式所描述的那些,涉及药用组合物、及其相关方法。在某些实施例中,本披露涉及通过向对其有需要的受试者给予有效量的包括在此所披露的化合物的药用组合物来治疗或预防与BDNF和TrkB活性相关的疾病或病症的方法,这些疾病或病症诸如精神病学障碍、抑郁症、创伤后应激障碍、和自闭症谱系障碍、中风、瑞特综合征、帕金森氏病、以及阿尔茨



1. 一种具有化学式I的化合物：



化学式I

或其盐,其中

X是0;

U和Y各自是O、S、NH或N-C₁₋₁₀烷基;

Z是氢、二甲基氨基或吗啉基;

R¹是C₁₋₁₀烷基;

R²是C₁₋₁₀烷基;

R³、R⁴、R⁵、R⁶、R⁷、R⁸和R⁹是氢;或R³、R⁴、R⁶、R⁷、R⁸和R⁹是氢,R⁵是卤素;或R³、R⁵、R⁶、R⁷、R⁸和R⁹是氢,R⁴是卤素。

2. 如权利要求1所述的化合物,其中U和Y是NH或N-C₁₋₁₀烷基。

3. 如权利要求1所述的化合物,其中U和Y是氧。

4. 如权利要求1所述的化合物,其中R¹和R²是C₁₋₆烷基。

5. 如权利要求1所述的化合物,其中Z是吗啉基。

6. 一种药用组合物,包括一种如权利要求1-5中所述的化合物以及一种药学上可接受的赋形剂。

7. 如权利要求6所述的药用组合物,其中该药用组合物处于片剂、胶囊、丸剂、或注射用溶液的形式。

8. 如权利要求6或7所述的药用组合物在生产一种用于预防或治疗BDNF和TrkB相关疾病或病症的药物中的用途,其中向对其有需要的受试者给予所述药物。

9. 如权利要求8所述的用途,其中该受试者被诊断为患有该疾病或病症、表现出该疾病或病症的症状、或处于该疾病或病症的风险中。

10. 如权利要求8所述的用途,其中该疾病或病症是抑郁症、精神分裂症、强迫症、神经性厌食症、神经性贪食症、焦虑、肌萎缩侧索硬化、自闭症谱系障碍、创伤后应激障碍、阿尔茨海默氏病、亨廷顿氏病、瑞特综合征、癫痫症、帕金森氏病、痴呆、糖尿病性神经病、周围神经病、肥胖症、或中风。

11. 如权利要求8所述的用途,其中该疾病是抑郁症,并且该药用组合物是与抗抑郁药组合给予的。

12. 如权利要求11所述的用途,其中该抗抑郁药是一种选择性5羟色胺再摄取抑制剂,一种5-羟色胺-去甲肾上腺素再摄取抑制剂,一种去甲肾上腺素能的和特异的5-羟色胺能的抗抑郁药,一种去甲肾上腺素再摄取抑制剂,一种去甲肾上腺素-多巴胺再摄取抑制剂,一种选择性5-羟色胺再摄取增强剂,一种去甲肾上腺素-多巴胺去抑制剂,一种三环抗抑郁药,或一种单胺氧化酶抑制剂。

13. 如权利要求12所述的用途,其中所述选择性5羟色胺再摄取抑制剂选自西酞普兰、依他普仑、氟西汀、氟伏沙明、帕罗西汀、舍曲林和维拉佐酮;所述5-羟色胺-去甲肾上腺素再摄取抑制剂选自地文拉法辛、度洛西汀、米那普仑和文拉法辛;所述去甲肾上腺素能的和特异的5-羟色胺能的抗抑郁药选自米安色林抑郁药和米氮平;所述去甲肾上腺素再摄取抑制剂选自阿托西汀、马吲哚、瑞波西汀和维洛沙嗪;所述去甲肾上腺素-多巴胺再摄取抑制剂为丁氨苯丙酮;所述选择性5-羟色胺再摄取增强剂选自噻奈普汀和安咪奈丁;所述去甲肾上腺素-多巴胺去抑制剂为阿戈美拉汀;所述三环抗抑郁药选自阿米替林、氯米帕明、多塞平、丙咪嗪、三甲丙咪嗪、去甲丙咪嗪、去甲阿米替林和普罗替林;且所述单胺氧化酶抑制剂选自异卡波肼、吗氯贝胺、苯乙肼、司来吉兰和反苯环丙胺。

14. 如权利要求1-5中任一项所述的化合物在生产一种用于治疗或预防BDNF和TrkB相关疾病或病症的药物中的用途。

7,8-二羟黄酮和7,8-取代的黄酮衍生物、组合物及其相关方法

[0001] 本申请是申请日为2013年11月1日,申请号为201380062367.X,发明名称为“7,8-二羟黄酮和7,8-取代的黄酮衍生物、组合物及其相关方法”的申请的分案申请。

[0002] 相关申请的交叉引用

[0003] 本申请要求了于2012年11月5日提交的美国临时申请号61/722,339以及于2013年7月12日提交的美国临时申请号61/845,399的优先权,这两个申请均通过引用以其全文结合在此。

[0004] 领域

[0005] 在某些实施例中,本披露涉及7,8-二羟黄酮和7,8-取代的黄酮衍生物,诸如通过在此提供的化学式所描述的那些,涉及药用组合物及其相关方法。在某些实施例中,本披露涉及通过向对其有需要的受试者给予有效量的包括在此所披露的化合物的药用组合物来治疗或预防与BDNF和TrkB活性相关的疾病或病症的方法,这些疾病或病症诸如精神病学障碍、抑郁症、创伤后应激障碍和自闭症谱系障碍、中风、瑞特综合征、帕金森氏病以及阿尔茨海默氏病。在某些实施例中,所考虑的是,在此披露的7,8-取代的黄酮衍生物是7,8-二羟黄酮的前药和类似物。

[0006] 背景

[0007] 神经营养蛋白是调节外周和中枢神经系统的发育和维持的生长因子。脑源性神经营养因子(BDNF)是神经营养蛋白家族的一员,该家族包括神经生长因子(NGF)、NT-3和NT-4/5。结合至其同源受体TrkB的BDNF通过酪氨酸残基的构象变化和自身磷酸化触发其二聚化,从而导致三种重要信号通路-丝裂原活化蛋白(MAPK)、磷脂酰肌醇3-激酶(PI3K)和磷脂酶C-γ1(PLC-γ1)的活化。不同研究已经显示出BDNF和TrkB与以下项病症之间的联系,这些病症诸如抑郁症、精神分裂症、强迫症、阿尔茨海默氏病、亨廷顿氏病、瑞特综合征、和痴呆、以及神经性厌食症和神经性贪食症。参见德威维迪(Dwivedi),《神经精神性疾病与治疗》(Neuropsychiatric Disease and Treatment),2009,5:433-49;修(Xiu)等人,《神经精神药理学与生物精神病学进展》(Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry),2009,33(8):1508-12;马伊纳(Maina)等人,《情感障碍杂志》(Journal of Affective Disorders),2010,122(1-2):174-8;祖卡托(Zuccato)等人,《自然评论神经学》(Nature Reviews Neurology),2009,5(6):311-22;扎亚茨(Zajac)等人,2010,《海马》(Hippocampus)20(5):621-36;泽埃夫(Zeev)等人,《神经学》(Neurology),2009,72(14):1242-7;阿兰西奥(Arancio)等人,2007,《神经生物学当前观点》(Current Opinion in Neurobiology),17(3):325-30;梅卡德尔(Mercader)等人,《神经精神生物学》(Neuropsychobiology),2007,56(4):185-90;卡普兰(Kaplan)等人,《进食障碍国际杂志》(International Journal of Eating Disorders),2008,41(1):22-8。BDNF信号传导的表观遗传增强复苏了衰老中的突触可塑性。参见曾(Zeng)等人,《神经科学杂志》(J.Neuroscience),2011,31(49):17800-17810。7,8-二羟基黄酮逆转了阿尔茨海默氏病的小鼠模型中的记忆缺陷和BACE1升高。参见德维和奥诺(Devi&Ohno),《神经精神药理学》(Neuropharmacology),2011,59(1):10-17。BDNF信号传导的表观遗传增强复苏了衰老中的突触可塑性。参见曾(Zeng)等人,《神经科学杂志》(J.Neuroscience),2011,31(49):17800-17810。7,8-二羟基黄酮逆转了阿尔茨海默氏病的小鼠模型中的记忆缺陷和BACE1升高。参见德维和奥诺(Devi&Ohno),《神经精神药理学》(Neuropharmacology),2011,59(1):10-17。

学》(Neuropsychopharmacology) 2012, 37 (2) :434-44。

[0008] 已经报道某些7,8-二羟基黄酮衍生物促进神经发生并且展示有效的抗抑郁作用。参见刘(Liu)等人,《药物化学杂志》(J Med Chem),2010,53 (23),第8274-8286页。还参见WO/2010/011836、WO/2010/107866和WO 2011/156479。因为7,8-二羟基黄酮衍生物是包含儿茶酚和苯基的化合物,它们在氧化作用、葡糖醛酸化、硫酸化或甲基化之后易于在循环系统中被清除。因此,需要鉴定具有改进的药物代谢动力学特性的改进的黄酮衍生物。

[0009] 类黄酮化合物的保健益处已经报道于许多参考文献中,包括神经保护和抗癌特性。参见基鲁塔(Chiruta)等人,2012,《药物化学杂志》(Journal of Medicinal Chemistry),55,378-89;苏萨(Sousa)等人,2012,《欧洲有机化学杂志》(European Journal of Organic Chemistry),1,132-43;西瓦库马(Sivakumar)等人,PCT申请号US 2010/0179210。先前也已经合成了3-羟基喹诺酮化合物的衍生物,有报道披露了其荧光性和生物学活性。参见尤先科(Yushchenko)等人,2006,《四面体通讯》(Tetrahedron Letters), 47,905-8;克雷西(Krejci)等人,PCT申请号US 2010/0022587。

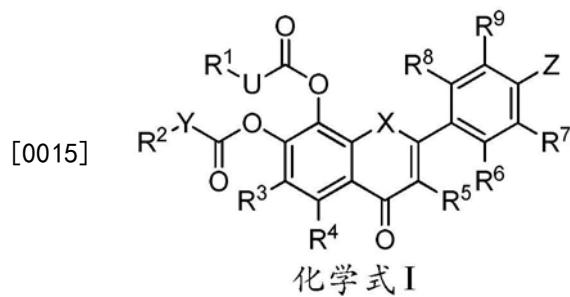
[0010] 前药是一种药理学物质,其被给予并且随后通过正常的代谢过程被转化为一种有活性的药理学试剂。酶参与基于酯的前药的生物转化。参见利德埃尔(Liederer)&博查特(Borchardt),《药物科学杂》(J Pharm Sci),2006,95 (6) :1177-95。

[0011] 特此引用的参考文件并非对现有技术的承认。

[0012] 概述

[0013] 在某些实施例中,本披露涉及7,8-二羟黄酮和7,8-取代的黄酮衍生物,诸如通过在此提供的化学式所描述的那些,涉及药用组合物及其相关方法。在某些实施例中,本披露涉及通过向对其有需要的受试者给予有效量的包括在此所披露的化合物的药用组合物来治疗或预防与BDNF和TrkB活性相关的疾病或病症的方法,这些疾病或病症诸如精神病学障碍、抑郁症、创伤后应激障碍和自闭症谱系障碍、中风、瑞特综合征、帕金森氏病以及阿尔茨海默氏病。在某些实施例中,所考虑的是,在此披露的7,8-取代的黄酮衍生物是7,8-二羟黄酮的前药和类似物。

[0014] 在某些实施例中,本披露涉及一种包括化学式I的化合物:



[0016] 或其盐,其中

[0017] X是O、S或NH;

[0018] U和Y各自是O、S、NH、N烷基、或CH₂;

[0019] Z是任选地被一个或多个相同或不同的R¹⁵取代的氢、氨基、二氨基烷基、或杂环基,诸如吡咯烷基;

[0020] R¹独立地选自烷基、卤素、硝基、氰基、羟基、氨基、巯基、甲酰基、羧基、氨甲酰基、烷氧基、烷硫基、烷氨基、(烷基)₂氨基、烷基亚磺酰基、烷基磺酰基、芳基磺酰基、碳环基、

或芳基,其中R¹任选地被一个或多个相 同或不同的R¹⁵取代;

[0021] R²是烷基、卤素、硝基、氰基、羟基、氨基、巯基、甲酰基、羧基、氨 甲酰基、烷氧基、烷硫基、烷氨基、(烷基)₂氨基、烷基亚磺酰基、烷基磺酰 基、芳基磺酰基、碳环基、芳基、或杂环基,其中R²任选地被一个或多个相 同或不同的R¹⁵取代;

[0022] R³、R⁴、R⁵、R⁶、R⁷、R⁸、和R⁹各自单独且独立地是氢、烷基、卤素、硝基、氰基、羟基、氨基、巯基、甲酰基、羧基、氨甲酰基、烷氧基、烷硫 基、烷基氨基、(烷基)₂氨基、烷基亚磺酰基、烷基磺酰基、芳基磺酰基、碳 环基、芳基、或杂环基,其中R³、R⁴、R⁵、R⁶、R⁷、R⁸、和R⁹任选地被一个 或多个相同或不同的R¹⁵取代;

[0023] R¹⁵独立地选自烷基、卤素、硝基、氰基、羟基、氨基、巯基、甲酰基、羧基、氨甲酰基、烷氧基、烷硫基、烷氨基、(烷基)₂氨基、烷基亚磺酰基、烷基磺酰基、芳基磺酰基、碳环基、芳基、或杂环基,其中R¹⁵任选地被一个或多个相 同或不同的R¹⁶取代;并且

[0024] R¹⁶是卤素、硝基、氰基、羟基、三氟甲氧基、三氟甲基、氨基、甲酰 基、羧基、氨甲酰基、巯基、氨磺酰基、甲基、乙基、甲氨基、乙氨基、乙酰基、乙酰氨基、甲氨基、乙氨基、二甲氨基、二乙氨基、N-甲基-N-乙氨基、乙酰氨基、N-甲基氨基甲酰基、N-乙基氨基甲酰基、N,N-二甲基氨基甲酰 基、N,N-二乙基氨基甲酰基、N-甲基-N-乙基氨基甲酰基、甲硫基、乙硫基、甲基亚磺酰基、乙基亚磺酰基、甲磺酰基、乙基磺酰基、甲氨基羧基、乙氨基羧 基、N-甲基氨基磺酰基、N-乙基氨基磺酰基、N,N-二甲基氨基磺酰基、N,N-二乙基 氨磺酰基、N-甲基-N-乙基氨基磺酰基、碳环基、芳基、或杂环基。

[0025] 在某些实施例中,本披露考虑到包括以大于90%、95%或98%的纯度 (按重量计) 存在的、在此披露的化合物的组合物。

[0026] 在某些实施方案中,本披露涉及包括在此披露的化合物和一种药学上可 接受的赋形剂的药用组合物。在某些实施例中,该药用组合物处于片剂、胶 囊、丸剂、或注射用溶液的形式。在某些实施例中,所考虑的是,该药用组合物包括按重量计大于0.1%、1%、5%、10%、20%、30%、40%、或50%的 在此所披露的化合物。

[0027] 在某些实施例中,本披露涉及预防或治疗BDNF和TrkB相关疾病或病 症的方法,这些方法包括向对其有需要的受试者给予有效量的一种在此所披 露的药用组合物。在一些实施例中,该受试者被诊断为患有该疾病或病症、展示出其症状、或处于其风险中。在一些实施例中,该疾病或病症是抑郁 症、精神分裂症、强迫症、神经性厌食症、神经性贪食症、焦虑、肌萎缩侧 索硬化、自闭症谱系障碍、阿尔茨海默氏病、亨廷顿氏病、瑞特综合征、癫 痫症、帕金森氏病、痴呆、糖尿病性神经病、周围神经病、肥胖症、外周神 经损伤、疼痛、或中风。

[0028] 在某些实施例中,该疾病是抑郁症并且该药用组合物是与一种抗抑郁药 组合给 予的,该抗抑郁药诸如一种选择性5羟色胺再摄取抑制剂诸如西酞普 兰、依他普仑、氟西汀、氟伏沙明、帕罗西汀、舍曲林、或维拉佐酮,一种 5-羟色胺-去甲肾上腺素再摄取抑制剂 诸如地文拉法辛、度洛西汀、米那普 仑、文拉法辛,一种去甲肾上腺素能的和特异的5-羟色 胺能的抗抑郁药诸如 米安色林和米氮平,一种去甲肾上腺素再摄取抑制剂诸如阿托西汀、马吲 哒、瑞波西汀、维洛沙嗪,一种去甲肾上腺素-多巴胺再摄取抑制剂诸如丁氨 苯丙酮,一种选择性5-羟色胺再摄取增强剂诸如噻奈普汀和安咪奈丁,一种 去甲肾上腺素-多巴胺去抑制剂诸如阿戈美拉汀,一种三环抗抑郁药诸如阿米 替林、氯米帕明、多塞平、丙咪嗪、

三甲丙咪嗪、去甲丙咪嗪、去甲阿米替林、普罗替林,一种单胺氧化酶抑制剂诸如异卡波肼、吗氯贝胺、苯乙肼、司来吉兰、反苯环丙胺。

[0029] 在某些实施例中,本披露考虑了通过与一种痴呆药剂组合给予在此所披露的7,8-二羟基黄酮和衍生物来治疗或预防痴呆、阿尔茨海默氏病、或帕金森氏病,该痴呆药剂诸如左旋多巴、卡比多巴、普拉克索、罗替戈汀、罗匹尼罗、安坦、苄托品(cogenti)、金刚烷胺、丙炔苯丙胺、多奈哌齐、加兰他敏、美金刚、卡巴拉汀、他克林、以及维生素E。在某些实施例中,本披露考虑了包括这些治疗的组合的药学试剂。

[0030] 在一些实施方案中,本披露涉及在此披露的化合物在生产一种用于治疗或预防BDNF和TrkB相关疾病或病症的药物中的用途。

[0031] 在某些实施例中,本披露考虑了生产在此所披露的化合物的方法,该方法包括将在形成这些化合物的条件下,将起始材料与7,8-二羟基黄酮或衍生物混合。

[0032] 附图简要说明

[0033] 图1展示了本披露的不同实施例。

[0034] 图2示意性地展示了一种制备本披露的实施例的方法。

[0035] 图3展示了本披露的不同实施例。

[0036] 图4显示了指示R₁₃提高7,8-DHF口服生物利用度和大脑浓度的数据。顶图,在口服给予亲本化合物或R₁₃前药后的大脑7,8-DHF浓度。中图和底图,在口服给予亲本化合物或R₁₃后的7,8-DHF血浆和大脑浓度比较。

[0037] 图5显示了指示经由口服给予,给予R₇后的血浆7,8-DHF浓度高于亲本7,8-DHF的数据。将两个月龄小鼠口服给予78mg/kg的R₇,并且将小鼠在不同的时间点(n=3)处死,然后收获血浆并且通过HPLC/MS进行分析。R7与亲本药物的AUC_{最后}的比率是7.2倍。

[0038] 图6显示了指示R7给予触发小鼠大脑中的TrkB活化及其下游的Akt信号传导活化的数据。口服给予R7(78mg/kg,等于大约50mg/kg的7,8-DHF)。将小鼠以不同间隔处死。将大脑裂解物通过免疫印迹用包括p-TrkB 816、总TrkB、p-Akt和总Akt的不同抗体进行分析。

[0039] 详细讨论

[0040] 术语

[0041] 除非另外定义,在此所使用的所有技术术语和科学术语具有与本披露所属领域内普通技术人员通常所理解的相同的意思。在本文中的术语存在多个定义的情况下,除非另外说明,此部分中的定义优先。

[0042] 还应理解的是,在此使用的术语仅是出于描述具体实施例的目的,并且不旨在限制,因为本披露的范围将仅由所附权利要求书限制。

[0043] 如将对于本领域技术人员清楚的是,在阅读本披露时,在此描述和展示的单独实施例的每一个具有离散的组成部分和特征,这些组成部分和特征能够在不偏离本披露的范围或精神的情况下易于与任何其他若干实施例的特征分离或组合。

[0044] 除非另外说明,本披露的实施例将采用有机合成化学、生物化学、生物学、分子生物学、药理学等的技术,这些技术是在本领域的技术之内。此类技术在文献中得到充分解释。

[0045] 必须指出,如在说明书和所附权利要求书中所使用,单数形式“一个/一种(a/an)”和“该(the)”包括复数指示物,除非上下文另外清楚地规定。在本说明书和随后的权

利要求书中,将参考一些术语,这些术语将被定义为具有以下含义,除非相反意图是显而易见的。

[0046] 如在此所使用,“黄酮”是指包括2-苯基-4H-色烯-4-酮环系统的任何化合物。

[0047] 如本文所使用,“烷基”意指一种非环状直链或支链、不饱和或饱和烃,诸如包含从1至10个碳原子、典型地1至6个碳原子的那些。在任何实施例内,在此的烷基可以是指具有1至6个碳的烷基(C_{1-6} 烷基)。代表性饱和直链烷基包括甲基、乙基、正丙基、正丁基、正戊基、正己基、正庚基、正辛基、正壬基等;而饱和支链烷基包括异丙基、仲丁基、异丁基、叔丁基、异戊基等。不饱和烷基类包含在相邻碳原子之间的至少一个双键或者三键(分别被称为“链烯基”或者“炔基”)。代表性直链和支链烯基包括乙烯基、丙烯基、1-丁烯基、2-丁烯基、异丁烯基、1-戊烯基、2-戊烯基、3-甲基-1-丁烯基、2-甲基-2-丁烯基、2,3-二甲基-2-丁烯基等。而代表性直链和支链炔基包括乙炔基、丙炔基、1-丁炔基、2-丁炔基、1-戊炔基、2-戊炔基、3-甲基-1-丁炔基等。

[0048] 非芳香族单环或多环烷基在此被称为“碳环”或“碳环基”基团。代表性的饱和碳环包括环丙基、环丁基、环戊基、环己基等;而不饱和的碳环包括环戊烯基和环己烯基等。

[0049] “杂碳环”或“杂碳环基”基团是可以是饱和或不饱和(但不为芳香族)、单环或多环的、包含从1至4个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的碳环,并且其中这些氮和硫杂原子可任选地被氧化,并且该氮杂原子可任选地被季铵化。杂碳环包括吗啉基、吡咯烷酮基、吡咯烷基、哌啶基、乙内酰脲基、戊内酰胺基、环氧乙烷基、氧杂环丁烷基、四氢呋喃基、四氢吡喃基、四氢吡啶基、四氢嘧啶基、四氢苯硫基、四氢硫代吡喃基、四氢嘧啶基、四氢苯硫基、四氢硫代吡喃基等。

[0050] “芳基”意指芳香族碳环单环或者多环,诸如苯基或萘基。多环环系统可以(但不是必需)包含一个或多个非芳香族环,只要一个环是芳香族即可。

[0051] 如在此所用,“杂芳基”是指具有1至4个选自氮、氧和硫的杂原子并且包含至少1个碳原子的一个芳香族杂碳环,包括单环与多环环系统两者。多环环系统可以(但不是必需)包含一个或多个非芳香族环,只要一个环是芳香族即可。代表性的杂芳基是呋喃基、苯并呋喃基、苯硫基、苯并苯硫基、吡咯基、吲哚基、异吲哚基、氮杂吲哚基、吡啶基、喹啉基、异喹啉基、噁唑基、异噁唑基、苯并噁唑基、吡唑基、咪唑基、苯并咪唑基、噻唑基、苯并噻唑基、异噻唑基、哒嗪基、嘧啶基、吡嗪基、三嗪基、噌啉基、酞嗪基、以及喹唑啉基。所考虑的是,术语“杂芳基”的使用包括N-烷基化衍生物,诸如1-甲基咪唑-5-基取代基。

[0052] 如在此所用,“杂环”或“杂环基”是指具有1至4个选自氮、氧以及硫的杂原子并且包含至少1个碳原子的单环和多环环系统。这些单环和多环环系统可以是芳香族、非芳香族或芳香族与非芳香族环的混合物。杂环包括杂碳环、杂芳基等。

[0053] “烷硫基”是指通过一个硫桥附接的具有指定数目的碳原子的如上所定义的一个烷基。烷硫基的一个实例是甲硫基(即 $-S-CH_3$)。

[0054] “烷氧基”是指通过一个氧桥附接的具有指定数目的碳原子的如上所定义的一个烷基。烷氧基的实例包括,但并不限于,甲氧基、乙氧基、正丙氧基、异丙氧基、正丁氧基、仲丁氧基、叔丁氧基、正戊氧基以及仲戊氧基。优选的烷氧基是甲氧基、乙氧基、正丙氧基、异丙氧基、正丁氧基、仲丁氧基以及叔丁氧基。

[0055] “烷氨基”是指通过一个氨基桥附接的如上所定义的一个烷基基团。烷氨基的一

个实例是甲基氨基(即-NH-CH₃)。

[0056] “烷氧基羰基”是指通过一个羧基桥接的如上所定义的一个烷基(即-(C=O)O烷基)。

[0057] “烷基氨基甲酰基”是指通过一个羧基桥接的如上所定义的一个烷基(即-(C=O)NH烷基)。

[0058] “烷酰基”是指通过一个羧基桥接的如上所定义的一个烷基(即-(C=O)烷基)。

[0059] “烷基磺酰基”是指通过一个磺酰基桥接的如上所定义的一个烷基(即-S(=O)₂烷基),诸如甲磺酰基等,并且“芳基磺酰基”是指通过一个磺酰基桥接的一个芳基(即-S(=O)₂芳基)。

[0060] “烷基磺酰胺”是指通过一个氨磺酰基桥接的如上所定义的一个烷基(即-S(=O)₂NH烷基),并且“芳基磺酰胺”是指通过一个氨磺酰基桥接的一个烷基(即-S(=O)₂NH芳基)。

[0061] “烷基亚磺酰基”是指通过一个亚磺酰基桥接的如上所定义的一个烷基(即-S(=O)烷基)。

[0062] 术语“卤素(halogen)”和“卤素(halo)”是指氟、氯、溴以及碘。

[0063] 术语“被取代”是指其中至少一个氢原子被取代基置换的一个分子。当被取代时,这些基团中的一个或多个是“取代基”。该分子可被多重取代。在氧代取代基(“=O”)的情况下,两个氢原子被置换。在此上下文内的实例取代基可以包括卤素、羟基、烷基、烷氧基、硝基、氰基、氧代、碳环基、碳环烷基、杂碳环基、芳基、芳基烷基、杂芳基、杂芳基烷基、-NR_aR_b、-NR_aC(=O)R_b、-NR_aC(=O)NR_aR_b、-NR_aC(=O)OR_b、-NR_aSO₂R_b、-C(=O)R_a、-C(=O)OR_a、-C(=O)NR_aR_b、-OC(=O)NR_aR_b、-OR_a、-SR_a、-SOR_a、-S(=O)₂R_a、-OS(=O)₂R_a以及-S(=O)₂OR_a。在此上下文中的R_a和R_b可以相同或不同并且独立地为氢、卤素、羟基、烷基、烷氧基、烷基、氨基、烷氨基、二烷氨基、碳环基、碳环烷基、杂碳环基、杂碳环烷基、芳基、芳基烷基、杂芳基、以及杂芳基烷基。

[0064] 如在此所用的术语“任选地被取代”意指取代是任选的并且因此指定原子有可能未被取代。

[0065] 如在此所用,“盐”是指披露的化合物的衍生物,其中该母体化合物被修饰制成其酸或碱盐。盐的实例包括,但并不限于,碱性残基的矿物盐或者有机酸盐,诸如胺、烷基胺、或二烷基胺;酸性残基的碱性或有机盐,诸如羧酸等。在优选实施例中,这些盐是常规的无毒性的药学上可接受的盐,包括形成的母体化合物的季铵盐、以及无毒性无机或有机酸的季铵盐。优选的盐包括衍生自无机酸的那些,诸如盐酸、氢溴酸、硫酸、氨基磺酸、磷酸、硝酸等;以及制备自有机酸的盐,诸如乙酸、丙酸、琥珀酸、乙醇酸、硬脂酸、乳酸、苹果酸、酒石酸、柠檬酸、抗坏血酸、扑酸、马来酸、羟基马来酸、苯乙酸、谷氨酸、苯甲酸、水杨酸、对氨基苯磺酸、2-乙酰氧基苯甲酸、富马酸、甲苯磺酸、甲磺酸、乙二磺酸、草酸、羟乙磺酸等。

[0066] “受试者”是指任何动物,优选人类患者、牲畜或家养宠物。

[0067] 如本文所用,术语“预防(prevent)”和“预防(preventing)”包括复发、扩散或发作的预防。并不预期将本发明限定于完全预防。在一些实施例中,该发作被延缓,或该疾病的严重性被降低。

[0068] 如本文所使用,术语“治疗(treat)”和“治疗(treating)”并不限于该受试者(例

如患者)被治愈以及该疾病被根除的情况。相反,本披露的实施例还考虑到仅仅减轻症状,和/或延缓疾病的进展的治疗。

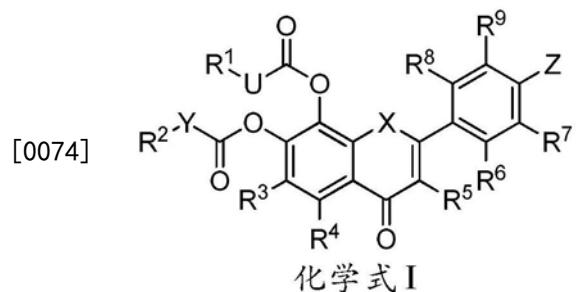
[0069] 如在此所用,当用于描述与一种另外的治疗一起给予时,术语“与...组合”意指该药剂可以在该另外的治疗之前、与其一起、或之后、或其组合被给予。

[0070] 如在此所用,术语“衍生物”是指保留所鉴别类似物的足够功能特征的结构上类似的化合物。该衍生物可以是结构上类似的,因为它缺乏一个或多个原子、被取代、是一种盐、呈不同的水合/氧化状态,或因为该分子内的一个或多个原子被转换,诸如(但不限于)氧原子被硫原子置换或氨基被羟基置换。该衍生物可以是一种前药。衍生物可通过在合成或有机化学教科书中所呈现的任何种类的合成方法或适当改动来制备,诸如马奇的高等有机化学:反应、机理以及结构(March's Advanced Organic Chemistry:Reactions, Mechanisms, and Structure),威利出版社(Wiley),第6版(2007);迈克尔(Michael B.)史密斯(Smith)或有机合成中的多米诺反应(Domino Reactions in Organic Synthesis),威利出版社(Wiley)(2006)卢茨F.蒂策(Lutz F.Tietze)中所提供的那些,这些化学教科书通过引用结合在此。

[0071] 一种“赋形剂”是指添加至一种药用组合物中以进一步促进一种化合物的给予的一种惰性物质。赋形剂的实例包括(但不限于)碳酸钙、磷酸钙、不同的糖和不同类型的淀粉、纤维素衍生物、明胶、植物油以及聚乙二醇。

[0072] 化合物

[0073] 在某些实施例中,本披露涉及具有化学式I的化合物:



[0075] 或其盐,其中

[0076] X是O、S、或NH;

[0077] U和Y各自是O、S、NH、N烷基、或CH₂;

[0078] Z是任选地被一个或多个相同或不同的R¹⁵取代的氢、氨基、二氨基烷基、或杂环基,诸如吡咯烷基;

[0079] R¹是烷基、卤素、硝基、氰基、羟基、氨基、巯基、甲酰基、羧基、氨甲酰基、烷氧基、烷硫基、烷氨基、(烷基)₂氨基、烷基亚磺酰基、烷基磺酰基、芳基磺酰基、碳环基、或芳基,其中R¹任选地被一个或多个相同或不同的R¹⁵取代;

[0080] R²是烷基、卤素、硝基、氰基、羟基、氨基、巯基、甲酰基、羧基、氨甲酰基、烷氧基、烷硫基、烷氨基、(烷基)₂氨基、烷基亚磺酰基、烷基磺酰基、芳基磺酰基、碳环基、芳基、或杂环基,其中R²任选地被一个或多个相同或不同的R¹⁵取代;

[0081] R³、R⁴、R⁵、R⁶、R⁷、R⁸、和R⁹各自单独且独立地是氢、烷基、卤素、硝基、氰基、羟基、氨基、巯基、甲酰基、羧基、氨甲酰基、烷氧基、烷硫基、烷氨基、(烷基)₂氨基、烷基亚磺酰基

基、烷基磺酰基、芳基磺酰基、碳环基、芳基、或杂环基,其中R³、R⁴、R⁵、R⁶、R⁷、R⁸、和R⁹任选地被一个或多个相同或不同的R¹⁵取代;

[0082] R¹⁵独立地选自烷基、卤素、硝基、氰基、羟基、氨基、巯基、甲酰基、羧基、氨甲酰基、烷氧基、烷硫基、烷氨基、(烷基)₂氨基、烷基亚磺酰基、烷基磺酰基、芳基磺酰基、碳环基、或芳基,其中R¹⁵任选地被一个或多个相同或不同的R¹⁶取代;并且

[0083] R¹⁶是卤素、硝基、氰基、羟基、三氟甲氧基、三氟甲基、氨基、甲酰基、羧基、氨甲酰基、巯基、氨磺酰基、甲基、乙基、甲氧基、乙酰基、乙酰氧基、甲氨基、乙氨基、二甲氨基、二乙氨基、N-甲基-N-乙氨基、乙酰基氨基、N-甲基氨基甲酰基、N-乙基氨基甲酰基、N,N-二甲基氨基甲酰基、N,N-二乙基氨基甲酰基、N-甲基-N-乙基氨基甲酰基、甲硫基、乙硫基、甲基亚磺酰基、乙基亚磺酰基、甲磺酰基、乙基磺酰基、甲氧基羰基、乙氧基羰基、N-甲基氨基磺酰基、N-乙基氨基磺酰基、N,N-二甲基氨基磺酰基、N,N-二乙基氨基磺酰基、N-甲基-N-乙基氨基磺酰基、碳环基、芳基、或杂环基。

[0084] 在某些实施例中,-0(C=O)-U-R¹和/或-0(C=O)-Y-R²是一种氨基酸酯或多肽酯。

[0085] 在某些实施例中,X是0。

[0086] 在某些实施例中,R⁷和R⁹之一或两者均是一种卤素。

[0087] 在某些实施例中,Z是通过一个氮杂原子键合至该苯环上的氢或一种非芳香族的杂环基。

[0088] 在某些实施例中,U和Y是NH或N烷基。

[0089] 在某些实施例中,U和Y是氧。

[0090] 在某些实施方式中,R¹和R²是烷基。

[0091] 在某些实施例中,U和Y是NH或N烷基;并且R¹和R²是烷基。

[0092] 在某些实施例中,R³、R⁴、R⁵、R⁶、R⁷、R⁸、和R⁹是氢。

[0093] 在某些实施例中,该化合物选自:

[0094] 4-氧代-2-苯基-4H-色烯-7,8-二基双(甲基氨基甲酸酯);

[0095] 4-氧代-2-苯基-4H-色烯-7,8-二基二丙酸酯;

[0096] 4-氧代-2-苯基-4H-色烯-7,8-二基双(2,2-二甲基丙酸酯);

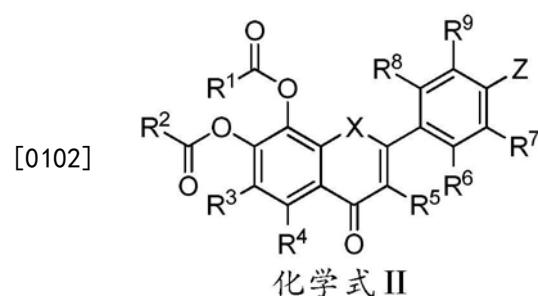
[0097] (4-氧代-2-苯基-4H-色烯-7,8-二基)二碳酸二乙酯;

[0098] 4-氧代-2-苯基-4H-色烯-7,8-二基双(乙基氨基甲酸酯);

[0099] 4-氧代-2-苯基-4H-色烯-7,8-二基双(二甲基氨基甲酸酯);以及

[0100] 4-氧代-2-苯基-4H-色烯-7,8-二基双(3-甲基丁酸酯)或其盐。

[0101] 在某些实施例中,本披露涉及具有化学式II的化合物:



[0103] 或其盐,其中

[0104] X是O、S或NH;

[0105] Z是任选地被一个或多个相同或不同的R¹⁵取代的氢、氨基、二氨基烷基、或杂环基,诸如吡咯烷基;

[0106] R¹和R²是一种任选地被一个或多个相同或不同的R¹⁵取代的杂环基;或 R¹是烷基、卤素、硝基、氰基、羟基、氨基、巯基、甲酰基、羧基、氨甲酰基、烷氧基、烷硫基、烷氨基、(烷基)₂氨基、烷基亚磺酰基、烷基磺酰基、芳基磺酰基、碳环基、或芳基,其中R¹任选地被一个或多个相同或不同的R¹⁵取代;

[0107] R²是烷基、卤素、硝基、氰基、羟基、氨基、巯基、甲酰基、羧基、氨甲酰基、烷氧基、烷硫基、烷氨基、(烷基)₂氨基、烷基亚磺酰基、烷基磺酰基、芳基磺酰基、碳环基、芳基、或杂环基,其中R²任选地被一个或多个相同或不同的R¹⁵取代;

[0108] R³、R⁴、R⁵、R⁶、R⁷、R⁸、和R⁹各自单独且独立地是氢、烷基、卤素、硝基、氰基、羟基、氨基、巯基、甲酰基、羧基、氨甲酰基、烷氧基、烷硫基、烷氨基、(烷基)₂氨基、烷基亚磺酰基、烷基磺酰基、芳基磺酰基、碳环基、芳基,或杂环基,其中R³、R⁴、R⁵、R⁶、R⁷、R⁸、和R⁹任选地被一个或多个相同或不同的R¹⁵取代;

[0109] R¹⁵独立地选自烷基、卤素、硝基、氰基、羟基、氨基、巯基、甲酰基、羧基、氨甲酰基、烷氧基、烷硫基、烷氨基、(烷基)₂氨基、烷基亚磺酰基、烷基磺酰基、芳基磺酰基、碳环基、或芳基,其中R¹⁵任选地被一个或多个相同或不同的R¹⁶取代;并且

[0110] R¹⁶是卤素、硝基、氰基、羟基、三氟甲氧基、三氟甲基、氨基、甲酰基、羧基、氨甲酰基、巯基、氨磺酰基、甲基、乙基、甲氨基、乙氨基、乙酰基、乙酰氧基、甲氨基、乙氨基、二甲氨基、二乙氨基、N-甲基-N-乙氨基、乙酰基氨基、N-甲基氨基甲酰基、N-乙基氨基甲酰基、N,N-二甲基氨基甲酰基、N,N-二乙基氨基甲酰基、N-甲基-N-乙基氨基甲酰基、甲硫基、乙硫基、甲基亚磺酰基、乙基亚磺酰基、甲磺酰基、乙基磺酰基、甲氨基羰基、乙氨基羰基、N-甲基氨基磺酰基、N-乙基氨基磺酰基、N,N-二甲基氨基磺酰基、N,N-二乙基氨基磺酰基、N-甲基-N-乙基氨基磺酰基、碳环基、芳基、或杂环基。

[0111] 在某些实施例中, -O(C=O)-R¹和/或-O(C=O)-R²是一种氨基酸酯或多肽酯。

[0112] 在某些实施例中,X是O。

[0113] 在某些实施例中,R⁷和R⁹之一或两者均是一种卤素。

[0114] 在某些实施例中,Z是通过一个氮杂原子键合至该苯环上的氢或一种非芳香族的杂环基。

[0115] 在某些实施例中,R¹和R²是吡啶基。

[0116] 在某些实施例中,R³、R⁴、R⁵、R⁶、R⁷、R⁸、和R⁹是氢。

[0117] 在某些实施例中,该化合物是4-氧化-2-苯基-4H-色烯-7,8-二基二异烟酸酯。

[0118] 在某些实施例中,本披露涉及具有化学式III的化合物:



- [0120] 或其盐,其中
- [0121] n各自单独地且独立地是1至22;
- [0122] X是O、S或NH;
- [0123] Z是任选地被一个或多个相同或不同的R¹⁵取代的氢、氨基、二氨基烷 基、或杂环基,诸如吡咯烷基;
- [0124] R¹⁰、R¹¹、R¹²、和R¹³各自单独且独立地是氢、烷基、卤素、硝基、氰 基、羟基、氨基、巯基、甲酰基、羧基、氨甲酰基、烷氧基、烷硫基、烷基 氨基、(烷基)₂氨基、烷基亚磺酰基、烷基磺酰基、芳基磺酰基、碳环基、芳 基、或杂环基,其中R¹⁰、R¹¹、R¹²、和R¹³任选地被一个或多个相同或不同的R¹⁵取代;
- [0125] R³、R⁴、R⁵、R⁶、R⁷、R⁸、和R⁹各自单独且独立地是氢、烷基、卤素、硝基、氰基、羟基、氨基、巯基、甲酰基、羧基、氨甲酰基、烷氧基、烷硫 基、烷基氨基、(烷基)₂氨基、烷基亚磺酰基、烷基磺酰基、芳基磺酰基、碳 环基、芳基、或杂环基,其中R³、R⁴、R⁵、R⁶、R⁷、R⁸、和R⁹任选地被一个 或多个相同或不同的R¹⁵取代;
- [0126] R¹⁵独立地选自烷基、卤素、硝基、氰基、羟基、氨基、巯基、甲酰基、羧基、氨甲酰基、烷氧基、烷硫基、烷氨基、(烷基)₂氨基、烷基亚磺酰基、烷基磺酰基、芳基磺酰基、碳环基、或芳基,其中R¹⁵任选地被一个或多个相 同或不同的R¹⁶取代;并且
- [0127] R¹⁶是卤素、硝基、氰基、羟基、三氟甲氧基、三氟甲基、氨基、甲酰 基、羧基、氨甲酰基、巯基、氨磺酰基、甲基、乙基、甲氧基、乙 氧基、乙 酰基、乙酰氧基、甲氨基、乙氨基、二甲 氨基、二乙氨基、N-甲基-N-乙氨 基、乙酰基氨基、N-甲基氨甲酰基、N-乙基氨甲酰基、N,N- 二甲基氨甲酰 基、N,N-二乙基氨甲酰基、N-甲基-N-乙基氨甲酰基、甲硫基、乙硫基、甲基 亚磺酰基、乙基亚磺酰基、甲磺酰基、乙基磺酰基、甲氧基羰基、乙氧基羰 基、N-甲基氨磺酰基、N-乙基氨磺酰基、N,N-二甲基氨磺酰基、N,N-二乙基 氨磺酰基、N-甲基-N-乙基氨磺酰基、碳环基、芳基、或杂环基;
- [0128] R²⁰和R³⁰各自单独且独立地是氢、烷基、卤素、硝基、氰基、羟基、氨 基、巯基、甲酰 基、羧基、氨甲酰基、烷氧基、烷硫基、烷氨基、(烷基)₂氨基、烷基亚磺酰基、烷基磺酰基、芳基磺酰基、碳环基、芳基、或杂环 基,其中R²⁰和R³⁰任选地被一个或多个相同或不同的R⁴⁰取代;
- [0129] R⁴⁰独立地选自烷基、卤素、硝基、氰基、羟基、氨基、巯基、甲酰基、羧基、氨甲酰基、烷氧基、烷硫基、烷氨基、(烷基)₂氨基、烷基亚磺酰基、烷基磺酰基、芳基磺酰基、碳环基、或芳基,其中R⁴⁰任选地被一个或多个相 同或不同的R⁴¹取代;并且
- [0130] R⁴¹是卤素、硝基、氰基、羟基、三氟甲氧基、三氟甲基、氨基、甲酰 基、羧基、氨甲酰基、巯基、氨磺酰基、甲基、乙基、甲氧基、乙 氧基、乙 酰基、乙酰氧基、甲氨基、乙氨基、二甲 氨基、二乙氨基、N-甲基-N-乙氨 基、乙酰基氨基、N-甲基氨甲酰基、N-乙基氨甲酰基、N,N- 二甲基氨甲酰 基、N,N-二乙基氨甲酰基、N-甲基-N-乙基氨甲酰基、甲硫基、乙硫基、甲基 亚磺酰基、乙基亚磺酰基、甲磺酰基、乙基磺酰基、甲氧基羰基、乙氧基羰 基、N-甲基氨磺酰基、N-乙基氨磺酰基、N,N-二甲基氨磺酰基、N,N-二乙基 氨磺酰基、N-甲基-N-乙基氨磺酰基、碳环基、芳基、或杂环基。
- [0131] 在某些实施例中,n各自单独地且独立地是1、2或3。
- [0132] 在某些实施例中,R¹⁰和R¹¹以及所附接的原子聚在一起以形成一种任选 地被一个

或多个相同或不同的R¹⁵取代的杂环基。

[0133] 在某些实施例中, R¹²和R¹³以及所附接的原子聚在一起以形成一种任选地被一个或多个相同或不同的R¹⁵取代的杂环基。

[0134] 在某些实施例中, 本披露涉及具有化学式IV的化合物:



[0136] 或其盐, 其中

[0137] X是O、S或NH;

[0138] Z是任选地被一个或多个相同或不同的R¹⁵取代的氢、氨基、二氨基烷基、或杂环基, 诸如吡咯烷基;

[0139] R³、R⁴、R⁵、R⁶、R⁷、R⁸、和R⁹各自单独且独立地是氢、烷基、卤素、硝基、氰基、羟基、氨基、巯基、甲酰基、羧基、氨甲酰基、烷氧基、烷硫基、烷基氨基、(烷基)₂氨基、烷基亚磺酰基、烷基磺酰基、芳基磺酰基、碳环基、芳基、或杂环基, 其中R³、R⁴、R⁵、R⁶、R⁷、R⁸、和R⁹任选地被一个或多个相同或不同的R¹⁵取代;

[0140] R¹⁰、R¹¹、R¹²、和R¹³各自单独且独立地是氢、烷基、卤素、硝基、氰基、羟基、氨基、巯基、甲酰基、羧基、氨甲酰基、烷氧基、烷硫基、烷基氨基、(烷基)₂氨基、烷基亚磺酰基、烷基磺酰基、芳基磺酰基、碳环基、芳基、或杂环基, 其中R¹⁰、R¹¹、R¹²、和R¹³任选地被一个或多个相同或不同的R¹⁵取代; 或

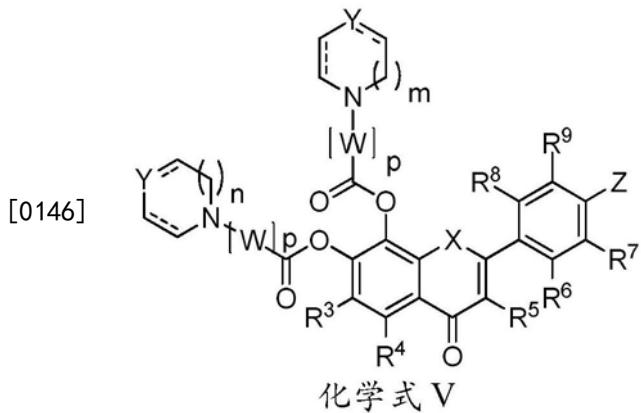
[0141] R¹⁰和R¹¹以及所附接的原子聚在一起以形成一种任选地被一个或多个相同或不同的R¹⁵取代的杂环基;

[0142] R¹²和R¹³以及所附接的原子聚在一起以形成一种任选地被一个或多个相同或不同的R¹⁵取代的杂环基;

[0143] R¹⁵独立地选自烷基、卤素、硝基、氰基、羟基、氨基、巯基、甲酰基、羧基、氨甲酰基、烷氧基、烷硫基、烷氨基、(烷基)₂氨基、烷基亚磺酰基、烷基磺酰基、芳基磺酰基、碳环基、或芳基, 其中R¹⁵任选地被一个或多个相同或不同的R¹⁶取代; 并且

[0144] R¹⁶是卤素、硝基、氰基、羟基、三氟甲氧基、三氟甲基、氨基、甲酰基、羧基、氨甲酰基、巯基、氨磺酰基、甲基、乙基、甲氧基、乙氧基、乙酰基、乙酰氧基、甲氨基、乙氨基、二甲氨基、二乙氨基、N-甲基-N-乙氨基、乙酰基氨基、N-甲基氨基甲酰基、N-乙基氨基甲酰基、N,N-二甲基氨基甲酰基、N,N-二乙基氨基甲酰基、N-甲基-N-乙基氨基甲酰基、甲硫基、乙硫基、甲基亚磺酰基、乙基亚磺酰基、甲磺酰基、乙基磺酰基、甲氨基羧基、乙氨基羧基、N-甲基氨基磺酰基、N-乙基氨基磺酰基、N,N-二甲基氨基磺酰基、N,N-二乙基氨基磺酰基、N-甲基-N-乙基氨基磺酰基、碳环基、芳基、或杂环基。

[0145] 在某些实施例中, 本披露涉及具有化学式V的化合物:



[0147] 或其盐,其中

[0148] 这些虚线任选地是一双键；

[0149] n是0、1、或2；

[0150] m是0、1、或2；

[0151] p是0、或1至22；

[0152] W在每次出现时是 CH_2 、 CHR^{14} 、 CR^{14}_2 、 C=O 、O、S、NH、或 NR^{14} ；

[0153] X是O、S或NH；

[0154] Y在每次出现时是选自O、S、CH₂、CH、CHR¹⁴、C=O、NH、或 NR¹⁴；

[0155] Z是任选地被一个或多个相同或不同的R¹⁵取代的氢、氨基、二氨基烷基、或杂环基，诸如吡咯烷基；

[0156] R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、和 R^9 各自单独且独立地是氢、烷基、卤素、硝基、氰基、羟基、氨基、巯基、甲酰基、羧基、氨甲酰基、烷氧基、烷硫基、烷基氨基、(烷基)₂氨基、烷基亚磺酰基、烷基磺酰基、芳基磺酰基、碳环基、芳基、或杂环基，其中 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、和 R^9 任选地被一个或多个相同或不同的 R^{15} 取代；

[0157] R^{14} 是烷基、卤素、硝基、氰基、羟基、氨基、巯基、甲酰基、羧基、氨 甲酰基、烷氨基、烷硫基、烷氨基、(烷基)₂氨基、烷基亚磺酰基、烷基磺酰 基、芳基磺酰基、碳环基、芳基、或杂环基,其中 R^{14} 任选地被一个或多个相同或不同的 R^{15} 取代;

[0158] R^{15} 独立地选自烷基、卤素、硝基、氰基、羟基、氨基、巯基、甲酰基、羧基、氨甲酰基、烷氧基、烷硫基、烷氨基、(烷基)₂氨基、烷基亚磺酰基、烷基磺酰基、芳基磺酰基、碳环基、或芳基，其中 R^{15} 任选地被一个或多个相同或不同的 R^{16} 取代；并且

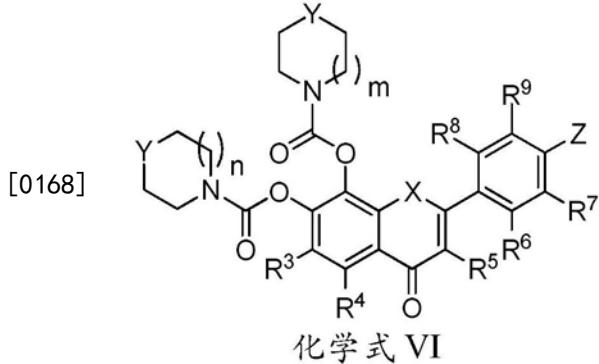
[0159] R^{16} 是卤素、硝基、氰基、羟基、三氟甲氧基、三氟甲基、氨基、甲酰基、羧基、氨甲酰基、巯基、氨磺酰基、甲基、乙基、甲氧基、乙氧基、乙酰基、乙酰氧基、甲氨基、乙氨基、二甲氨基、二乙氨基、N-甲基-N-乙氨基、乙酰基氨基、N-甲基氨甲酰基、N-乙基氨甲酰基、N,N-二甲基氨甲酰基、N,N-二乙基氨甲酰基、N-甲基-N-乙基氨甲酰基、甲硫基、乙硫基、甲基亚磺酰基、乙基亚磺酰基、甲磺酰基、乙基磺酰基、甲氨基羧基、乙氨基羧基、N-甲基氨基磺酰基、N-乙基氨基磺酰基、N,N-二甲基氨基磺酰基、N,N-二乙基氨基磺酰基、N-甲基-N-乙基氨基磺酰基、碳环基、芳基、或杂环基。

[0160] 在某些实施例中，n是0或1。

[0161] 在某些实施例中， m 是0或1。

[0162] 在某些实施例中，p是0、1、或2。

- [0163] 在某些实施例中,当p是0时W是一个双键,或当p是1或2时W是 CH_2 。
- [0164] 在某些实施例中,X是0。
- [0165] 在某些实施例中,Y是NH或NR¹⁴。
- [0166] 在某些实施例中,Z是H。
- [0167] 在某些实施例中,本披露涉及具有化学式VI的化合物:



- [0169] 或其盐,其中
- [0170] n是0、1、或2;
- [0171] m是0、1、或2;
- [0172] X是0、S或NH;
- [0173] Y在每次出现时是选自0、S、 CH_2 、 CHR^{14} 、 C=O 、NH、或NR¹⁴;
- [0174] Z是任选地被一个或多个相同或不同的R¹⁵取代的氢、氨基、二氨基烷基、或杂环基,诸如吡咯烷基;
- [0175] R³、R⁴、R⁵、R⁶、R⁷、R⁸、和R⁹各自单独且独立地是氢、烷基、卤素、硝基、氰基、羟基、氨基、巯基、甲酰基、羧基、氨甲酰基、烷氧基、烷硫基、烷氨基、(烷基)₂氨基、烷基亚磺酰基、烷基磺酰基、芳基磺酰基、碳环基、芳基、或杂环基,其中R³、R⁴、R⁵、R⁶、R⁷、R⁸、和R⁹任选地被一个或多个相同或不同的R¹⁵取代;
- [0176] R¹⁴是烷基、卤素、硝基、氰基、羟基、氨基、巯基、甲酰基、羧基、氨甲酰基、烷氧基、烷硫基、烷氨基、(烷基)₂氨基、烷基亚磺酰基、烷基磺酰基、芳基磺酰基、碳环基、芳基、或杂环基,其中R¹⁴任选地被一个或多个相同或不同的R¹⁵取代;
- [0177] R¹⁵独立地选自烷基、卤素、硝基、氰基、羟基、氨基、巯基、甲酰基、羧基、氨甲酰基、烷氧基、烷硫基、烷氨基、(烷基)₂氨基、烷基亚磺酰基、烷基磺酰基、芳基磺酰基、碳环基、或芳基,其中R¹⁵任选地被一个或多个相同或不同的R¹⁶取代;并且
- [0178] R¹⁶是卤素、硝基、氰基、羟基、三氟甲氧基、三氟甲基、氨基、甲酰基、羧基、氨甲酰基、巯基、氨磺酰基、甲基、乙基、甲氧基、乙氧基、乙酰基、乙酰氧基、甲氨基、乙氨基、二甲氨基、二乙氨基、N-甲基-N-乙氨基、乙酰基氨基、N-甲基氨基甲酰基、N-乙基氨基甲酰基、N,N-二甲氨基甲酰基、N,N-二乙氨基甲酰基、N-甲基-N-乙基氨基甲酰基、甲硫基、乙硫基、甲基亚磺酰基、乙基亚磺酰基、甲磺酰基、乙基磺酰基、甲氨基羧基、乙氨基羧基、N-甲基氨基磺酰基、N-乙基氨基磺酰基、N,N-二甲氨基磺酰基、N,N-二乙氨基磺酰基、N-甲基-N-乙基氨基磺酰基、碳环基、芳基、或杂环基。
- [0179] 在某些实施例中,n是0或1。
- [0180] 在某些实施例中,m是0或1。

[0181] 在某些实施例中,X是0。

[0182] 在某些实施例中,Y是NH或NR¹⁴。

[0183] 在某些实施例中,Z是H。

[0184] 配制品

[0185] 在此披露的药用组合物可以呈药学上可接受的盐类的形式,通常如以下 所描述的。适合的药学上可接受的有机和/或无机酸的某些优选但不限定的实 例是盐酸、氢溴酸、硫酸、硝酸、乙酸以及柠檬酸,连同其他本身已知的药 学上可接受的酸(在以下提到的引用文件中进行引用)。

[0186] 当本披露的这些化合物包含一个酸基和一个碱基的时候,本披露的这些 化合物还可能形成一个内盐,并且这类化合物在本披露的范围内。当化合物 包含一个给氢的杂原子(例如NH)的时候,考虑到盐涵盖通过将所述氢原子 在该分子内转移到一个碱基或原子上而形成的异构体。

[0187] 这些化合物的药学上可接受的盐包括其酸加成盐和碱盐。适合的酸加成 盐由形成无毒的盐的酸形成。实例包括乙酸盐、己二酸盐、天冬氨酸盐、苯 甲酸盐、苯碳酸盐、碳酸 氢盐/碳酸盐、硫酸氢盐/硫酸盐、硼酸盐、樟脑磺酸 盐、柠檬酸盐、环己烷氨基磺酸盐、乙二 磺酸盐、乙磺酸盐、甲酸盐、富马 酸盐、葡庚糖酸盐、葡萄糖酸盐、葡糖醛酸盐、六氟磷酸盐、 羟苯酰苯酸 盐、盐酸化物/氯化物、氢溴化物/溴化物、氢碘化物/碘化物、羟乙磺酸盐、乳 酸盐、苹果酸盐、马来酸盐、丙二酸盐、甲磺酸盐、甲基硫酸盐、萘酚 盐、2-萘磺酸盐、烟酸 盐、硝酸盐、乳清酸盐、草酸盐、棕榈酸盐、扑酸 盐、磷酸盐/磷酸/磷酸二氢盐、焦谷氨酸盐、 糖质酸盐、硬脂酸盐、琥珀酸 盐、鞣酸盐、酒石酸盐、甲苯磺酸盐、三氟乙酸盐以及昔萘酸 盐。适合的碱 盐由形成无毒的盐的碱形成。实例包括铝、精氨酸、苄星青霉素G、钙、胆 碱、 二乙胺、二乙醇胺、甘氨酸、细胞溶素、镁、甲基葡萄糖胺、环己罗司乙醇 胺、钾、钠、氨基三醇以 及锌盐。酸和碱的半盐也可以形成,例如半硫酸盐 和半钙盐。对于适合的盐的综述,参见斯 特尔(Stahl)和维尔穆特 (Wermuth) 所著的药用盐手册:特性、选择以及使用(威利-VCH, 2002),通过引用结合在此。

[0188] 在此描述的这些化合物能以前药的形式给予。一种前药可以包括一个共 价结合的载体,该载体当给予一个哺乳动物受试者时释放该活性母体药物。前药可以通过修饰存 在于这些化合物中的功能基团制备,其方式是使得这些 修饰在常规操作中或者在体内是 可裂解的,以形成这些母体化合物。例如, 前药包括羟基结合到任意基团的化合物,当给予 到一个哺乳动物受试者中 时,羟基裂解以形成一个自由的羟基。前药的实例包括,但不 限于,在这些 化合物中的醇功能基团的乙酸盐、甲酸盐以及苯甲酸盐衍生物类。将一种化 合物构建为前药的方法可以在特斯塔 (Testa) 和迈耶 (Mayer) 的书,药物的 水解和前药新陈 代谢 (Drug and Prodrug Metabolism),威利 (2006) 中找 到。典型的前药通过水解酶转化 前药,酰胺、内酰胺、肽、羧酸酯、环氧化 合物的水解,或者无机酸类酯的裂解形成活性代谢 产物。

[0189] 典型地,用于本披露的药用组合物包括有效量的一种化合物和一种适合 的药学 上可接受的载体。这些制剂能以本身已知的方式制备,该方式通常涉 及将根据本披露所述 的至少一种化合物与一种或多种药学上可接受的载体混 合,并且,如果是所希望的,与 其他药用活性化合物组合,此时有必要在无 菌条件下进行。再次引用美国专利号6,372,778、

美国专利号6,369,086、美国 专利号6,369,087和美国专利号6,372,733以及以上提及的另外的引用文件, 连同标准手册, 诸如《雷明顿药物科学》(Remington's Pharmaceutical Sciences)的最新版本。

[0190] 通常来说,对于药物使用,这些化合物可以被配制为一种药物制剂,该 药物制剂包括至少一种化合物以及至少一种药学上可接受的载体、稀释剂或 赋形剂和/或佐剂,以及任选地一种或多种另外的药用活性化合物。

[0191] 本披露的这些药物制剂优选地是呈一种单位剂量的形式,并且可以被适 当地封装,例如在一个盒子、泡罩、管形瓶、瓶子、小药囊、针剂或者任何 其他适合的单剂量或者多剂量的夹持器或者容器中(可以被适当地标记); 任选地具有一个或多个包含产品信息和/或使用说明的宣传单。通常来说,本 披露的至少一种化合物的此类单位剂量将包含在1mg 至1000mg之间,并且 通常在5mg至500mg之间,例如每个单位剂量约10mg、25mg、50mg、100mg、200mg、300mg或者400mg。

[0192] 这些化合物可以通过多种途径给予,包括口服、眼睛、直肠、经皮、皮 下、静脉内、肌内或者鼻内途径,主要取决于所使用的具体制剂。通常来 说,该化合物将以一个“有效量”给予,由此意味着在适当的给药下,一种 化合物的任意量足够在它给予的受试者中达到所希望的治疗或者预防效果。通常,取决于待预防或者治疗的情况以及给药的途径,这样的一个有效量将 通常为每天每千克患者体重0.01mg至1000mg之间,更经常在0.1mg和 500 mg之间,诸如1mg和250mg之间,例如每天每千克患者体重大约5mg、10 mg、20mg、50mg、100mg、150mg、200mg或250mg,该剂量可以作为 被划分成一个或多个日常剂量的单一的日常剂量进行给予。给予的一个或多 个量、给药的途径以及进一步的治疗方案可以由治疗的临床医师决定,这取 决于多种因素,诸如患者的年龄、性别和总体健康状况以及待治疗的疾病/症 状的性质和严重性。再次引用美国专利号6,372,778、美国专利号6,369,086、美国专利号6,369,087和美国专利号6,372,733以及以上提及的进一步的另外 的文件,连同标准手册,诸如《雷明顿药物科学》的最新版本。

[0193] 取决于引入的方式,在此所描述的化合物可以用各种方法进行配制。包 含一种或多种抑制剂的配制品可以制备为不同药物形式,诸如颗粒剂、片 剂、胶囊剂、栓剂、粉剂、控 释配制品、悬浮剂、乳剂、乳膏、凝胶、软 膏、药膏、洗剂、或气雾剂等。优选地,这些配制品被 用于适于简单(并且 优选口服)给予精确剂量的固体剂型中。用于口服给药的固体剂型包 括但不 限于,片剂、软或硬明胶或非明胶胶囊、以及囊片。然而,还可以利用液体 剂型,诸 如溶液、糖浆剂、悬浮剂、奶昔 (shake) 等。在另一个实施例中, 局部地给予该配制品。适合 的局部配制品包括但不限于,洗剂、软膏、乳 膏、以及凝胶。在一个优选实施例中,该局部配 制品是一种凝胶。在另一个 实施例中,鼻内给予该配制品。

[0194] 包含一种或多种在此所描述的化合物的配制品可以使用由认为安全且有 效的材料组成的药学上可接受的载体进行制备,并且可以在不导致不希望的 生物学副作用或不想要的相互作用的情况下给予给个体。该载体是除该活性 成分或这些活性成分以外存在于该药物配制品中的所有组分。如在此通常所 用,“载体”包括但不限于,稀释剂、粘合剂、润滑剂、崩解剂、填充剂、pH改性剂、防腐剂、抗氧化剂、增溶剂以及包衣组合物。

[0195] 载体还包括包衣组合物的所有组分,这些组分可以包括增塑剂、颜料、着色剂、稳定剂、以及助流剂。延迟释放、延长释放、和/或脉冲释放剂量配 制品可以如描述于标准参

考文件中的进行制备,诸如“药物剂型片剂” (“Pharmaceutical dosage form tablets”), 利伯曼(Liberman)等人编著(纽约,马塞尔·德克公司(Marcel Dekker, Inc.),1989),“雷明顿-药学科学与实践” (“Remington-The science and practice of pharmacy”),第20版,利平科特·威廉斯&威尔金斯(Lippincott Williams&Wilkins),巴尔的摩,马里兰州,2000,以及“药物剂型和药物递送系统” (“Pharmaceutical dosage forms and drug delivery systems”),第6版,安塞尔(Ansel)等人,(米堤亚(Media),宾夕法尼亚洲(PA):威廉姆斯和威尔金斯(Williams and Wilkins),1995)。这些参考文件提供了关于用于制备片剂和胶囊剂以及片剂、胶囊剂和颗粒剂的延迟释放剂型的载体、材料、设备以及方法的信息。

[0196] 适合的包衣材料的实例包括但不限于,纤维素聚合物,诸如邻苯二甲酸乙酸纤维素、羟丙基纤维素、羟丙基甲基纤维素、羟丙基甲基纤维素邻苯二甲酸酯以及羟丙基甲基纤维素乙酸琥珀酸酯;聚乙酸乙烯邻苯二甲酸酯,丙烯酸聚合物和共聚物,和在商品名尤特奇®(EUDRAGIT®)(罗斯制药公司(Roth Pharma),威特斯塔(Westerstadt),德国)下可商购的甲基丙烯酸树脂,玉米醇溶蛋白,虫胶,以及多糖。

[0197] 另外,包衣材料可以包含常规的载体,诸如增塑剂、颜料、着色剂、助流剂、稳定剂、成孔剂以及表面活性剂。

[0198] 存在于含药片剂、珠粒、颗粒剂或微粒剂中的任选的药学上可接受的赋形剂包括但不限于,稀释剂、粘合剂、润滑剂、崩解剂、着色剂、稳定剂以及表面活性剂。稀释剂(也被称为“填充剂”)是典型必需的以增加固体剂型的体积,这样使得提供一种实际大小用于压缩片剂或形成珠粒和颗粒剂。适合的稀释剂包括但不限于,二水磷酸二钙、硫酸钙、乳糖、蔗糖、甘露醇、山梨醇、纤维素、微晶纤维素、高岭土、氯化钠、干淀粉、水解淀粉、预胶化淀粉、二氧化硅、氧化钛、硅酸铝镁以及糖粉。

[0199] 使用粘合剂为固体剂量配制品赋予粘合品质,并且因此保证片剂或珠粒或颗粒剂在形成该剂型后保持完整。适合的粘合剂材料包括但不限于,淀粉、预胶化淀粉、明胶、糖(包括蔗糖、葡萄糖、右旋糖、乳糖及山梨醇)、聚乙二醇、蜡、天然和合成树胶(诸如阿拉伯树胶、黄芪胶、海藻酸钠)、纤维素(包括羟丙基甲基纤维素、羟丙基纤维素、乙基纤维素及维格姆(veegum))、以及合成聚合物(诸如丙烯酸和甲基丙烯酸共聚物、甲基丙烯酸共聚物、甲基丙烯酸甲酯共聚物、氨基烷基甲基丙烯酸酯共聚物、聚丙烯酸/聚甲基丙烯酸及聚乙烯吡咯烷酮)。

[0200] 使用润滑剂有助于片剂生产。适合的润滑剂的实例包括但不限于,硬脂酸镁、硬脂酸钙、硬脂酸、山嵛酸甘油酯、聚乙二醇、滑石、以及矿物油。

[0201] 使用崩解剂有助于给予后剂型崩解或“分解(breakup)”,并且通常包括但不限于,淀粉、羟基乙酸淀粉钠、羧甲基淀粉钠、羧甲基纤维素钠、羟丙基纤维素、预胶化淀粉、粘土、纤维素、精氨酸、树胶或交联聚合物(诸如交联PVP(来自GAF化学公司(GAF Chemical Corp)的交联聚维酮(Polyplasdone)XL))。

[0202] 使用稳定剂以抑制或阻碍药物分解反应,通过举例该药物分解反应包括氧化反应。

[0203] 表面活性剂可以是阴离子、阳离子、两性或非离子表面活性剂。适合的阴离子表面活性剂包括但不限于包含羧酸根、磺酸根和硫酸根离子的那些。阴离子表面活性剂的实

例包括长链烷基磺酸钠、钾、铵和烷基芳基磺酸钠、钾、铵,诸如十二烷基苯磺酸钠;二烷基磺基琥珀酸钠,诸如十二烷基苯磺酸钠;二烷基磺基琥珀酸钠,诸如双-(2-乙基硫氧基(thioxyl))-磺基琥珀酸钠;以及烷基硫酸盐,诸如月桂基硫酸钠。阳离子表面活性剂包括但不限于季铵化合物,诸如苯扎氯铵、苯索氯铵、西曲溴铵、硬脂酰二甲基苯基氯化铵、聚氧乙烯以及椰油胺。非离子表面活性剂的实例包括乙二醇单硬脂酸酯、丙二醇豆蔻酸酯、单硬脂酸甘油酯、硬脂酸甘油酯、聚甘油-4-油酸酯、脱水山梨醇酰化物、蔗糖酰化物、PEG-150月桂酸酯、PEG-400单月桂酸酯、聚氧乙烯单月桂酸酯、聚山梨酸酯、聚氧乙烯辛基苯基醚、PEG-1000鲸蜡基醚、聚氧乙烯十三烷基醚、聚丙二醇丁基醚、泊洛沙姆(Poloxamer)®401、硬脂酰单异丙醇酰胺、以及聚氧乙烯氢化牛脂酰胺。两性表面活性剂的实例包括N-十二烷基-β-丙氨酸钠、N-月桂基-β-亚氨基二丙酸钠、肉豆蔻酰两性基乙酸盐、月桂基甜菜碱以及月桂基磺基甜菜碱。

[0204] 如果希望的话,片剂、珠粒、颗粒剂、或微粒剂还可以包含微量无毒性辅助物质,诸如湿润剂或乳化剂、染料、pH缓冲剂、或防腐剂。

[0205] 一种或多种抑制剂相对于载体和/或其他物质的浓度可以从约0.5至约100 wt% (重量百分比)变化。对于口服使用,该药物配制品通常将包含按重量计从约5%至约100%的活性材料。对于其他使用,该药物配制品通常将具有从约0.5wt.%至约50wt.%的活性材料。

[0206] 在此描述的组合物可以是用于改性释放或控制释放的配制品。控制释放剂型的实例包括延长释放剂型、延迟释放剂型、脉冲释放剂型及其组合。

[0207] 延长释放配制品通常制备为扩散或渗透系统,例如,如描述于“雷明顿-药学科学与实践”(“Remington-The science and practice of pharmacy”) (第20版,利平科特·威廉斯(Lippincott Williams)和威尔金斯(Wilkins),巴尔的摩,马里兰州,2000)中。扩散系统典型地由两种类型的装置组成,一种贮存器和一种型片,并且在本领域中熟知且描述。型片装置通常通过将药物用一种缓慢分解的聚合物载体压为一种片剂形式来制备。在制备型片装置中使用的三种主要类型的材料是不溶性塑料、亲水性聚合物和脂肪族化合物。塑料型片包括但不限于,丙烯酸甲酯-甲基丙烯酸甲酯、聚氯乙烯、和聚乙烯。亲水聚合物包括但不限于,纤维素聚合物(诸如甲基和乙基纤维素)、羟烷基纤维素(诸如羟丙基纤维素、羟丙基甲基纤维素)、羧甲基纤维素钠、以及carbopol卡波姆(Carbopol)®934、聚环氧乙烷及其混合物。脂肪族化合物包括但不限于各种蜡(诸如加诺巴蜡)和三硬脂酸甘油酯以及蜡型物质(包括氢化蓖麻油或氢化植物油)、或其混合物。

[0208] 在某些优选实施例中,该塑料材料是一种药学上可接受的丙烯酸聚合物,包括但不限于,丙烯酸和甲基丙烯酸共聚物、甲基丙烯酸甲酯、甲基丙烯酸甲酯共聚物、乙氧基甲基丙烯酸乙酯、氰基甲基丙烯酸乙酯、氨基烷基甲基丙烯酸酯共聚物、聚(丙烯酸)、聚(甲基丙烯酸)、甲基丙烯酸烷基胺共聚物聚(甲基丙烯酸甲酯)、聚(甲基丙烯酸)(脱水物)、聚甲基丙烯酸酯、聚丙烯酰胺、聚(甲基丙烯酸酐)以及甲基丙烯酸缩水甘油酯共聚物。

[0209] 在某些优选实施例中,该丙烯酸聚合物由一种或多种铵基甲基丙烯酸酯共聚物组成。铵基甲基丙烯酸酯共聚物在本领域中是熟知的,是具有低含量的季铵基团的、丙烯酸和甲基丙烯酸酯的聚合化共聚物。

[0210] 在一个优选实施例中,该丙烯酸聚合物是一种丙烯酸树脂漆,诸如其可商购自

罗姆制药 (Rohm Pharma)、在商品名尤特奇Tradename (Eudragit) ®下的丙烯酸树脂涂漆。在另外的优选实施例中,该丙烯酸聚合物包括可商购自罗姆制药、分别在Tradenames商品名尤特奇(Eudragit) ® RL30D和尤特奇(Eudragit) ® RS30D下的两种丙烯酸树脂涂漆的一种混合物。尤特奇®RL30D和尤特奇®RS30D是具有一个低含量的季铵基团的丙烯酸和甲基丙烯酸酯类的共聚物,铵基与剩余的中性(甲基)丙烯酸酯的摩尔比在尤特奇®RL30D中是1:20并且在尤特奇®RS30D中是1:40。平均分子量是约150,000。尤特奇®S-100和尤特奇®L-100也是优选的。代码指定RL(高渗透性)和RS(低渗透性)是指这些试剂的渗透性特性。尤特奇®RL/RS的混合物在水中和消化液中是不可溶的。然而,所形成的、包括其的多颗粒系统在水溶液和消化液中是可膨胀且可渗透的。

[0211] 以上描述的聚合物(诸如尤特奇®RL/RS)能以任何希望的比率混合在一起,以便最终获得一种具有所希望的溶解特性的持续释放配制品。所希望的持续释放的多颗粒系统可以获得自例如100%尤特奇®RL、50%尤特奇®RL和50%尤特奇®RS、以及10%尤特奇®RL和90%尤特奇®90%RS。本领域普通技术人员将意识到还可以使用其他丙烯酸聚合物,诸如例如尤特奇®L。

[0212] 可替代地,延长释放配制品可以使用渗透系统或通过将半渗透包衣施用至该剂型来制备。在后一种情况下,所希望的药物释放特性可以通过将低可渗透和高可渗透包衣材料以适合的比例组合来实现。

[0213] 具有以上描述的不同药物释放机制的装置可以被组合在包括单或多单元的最终剂型中。多单元的实例包括但不限于包含片剂、珠粒或颗粒剂的多层片剂和胶囊剂。通过使用包衣或压缩方法将立即释放层施用至延长释放核的顶部或在多单元系统中(诸如包含延长和立即释放珠粒的胶囊剂),可以将一个立即释放部分添加至延长释放的系统中。

[0214] 包含亲水聚合物的延长释放片剂通过本领域的公知技术(诸如直接压片、湿法制粒或干法制粒)来制备。其配制品通常掺入聚合物、稀释剂、粘合剂和润滑剂以及活性药物成分。通常的稀释剂包括惰性粉状物质,诸如淀粉、粉状纤维素(尤其结晶纤维素和微晶纤维素)、糖(诸如果糖、甘露醇和蔗糖)、谷物粉以及类似的食用粉。典型的稀释剂包括例如不同类型的淀粉、乳糖、甘露醇、高岭土、磷酸钙或硫酸盐、无机盐(诸如氯化钠)以及糖粉。粉状纤维素衍生物也是有用的。典型的片剂粘合剂包括以下物质,诸如淀粉、明胶和糖(诸如乳糖、果糖和葡萄糖)。还可以使用天然和合成树胶,包括阿拉伯树胶、海藻酸盐、甲基纤维素和聚乙烯吡咯烷酮。聚乙二醇、亲水聚合物、乙基纤维素以及蜡也可以作为粘合剂。滑润剂在片剂配制品中是必需的,以防止片剂和冲头粘在冲模中。该滑润剂选自这样的光滑固体,如滑石、硬脂酸镁和硬脂酸钙,硬脂酸以及氢化植物油。

[0215] 包含蜡材料的延长释放片剂通常使用本领域已知的方法(诸如直接共混法、凝结法和水分散法)来制备。在凝结法中,将该药物与一种蜡材料混合并且喷雾凝结或凝结并进行筛选和加工。

[0216] 延迟释放配制品是通过将固体剂型用一种聚合物膜包衣来产生的,该聚合物膜在胃的酸性环境中是不可溶的,并且在小肠的中性环境中是可溶的。

[0217] 这些延迟释放剂量单位可以例如通过将药物或含药组合物用一种选择的包衣材

料进行包衣来制备。含药组合物可以是例如用于掺入胶囊剂中的片剂,用作“包衣核”剂型中的内核的片剂,或用于掺入片剂或胶囊剂中的多个含药珠粒、微粒或颗粒。优选的包衣材料包括可生物溶蚀的、可逐渐水解的、可逐渐水溶和/或可酶促降解的聚合物,并且可以是常规的“肠溶”聚合物。如将被本领域的普通技术人员所理解的,肠溶聚合物在胃肠道下部的较高pH环境中变得可溶或当该剂型穿过胃肠道时缓慢溶蚀,然而可酶促降解的聚合物通过存在于胃肠道下部(特别是结肠)中的细菌酶降解。用于起延迟释放作用的适合的包衣材料包括但不限于,纤维素聚合物,诸如羟丙基纤维素、羟乙基纤维素、羟甲基纤维素、羟丙基甲基纤维素、羟丙基甲基纤维素乙酸琥珀酸酯、羟丙基甲基纤维素邻苯二甲酸酯、甲基纤维素、乙基纤维素、乙酸纤维素、乙酸邻苯二甲酸纤维素、乙酸偏苯三酸纤维素及羧甲基纤维素钠;丙烯酸聚合物和共聚物,优选形成自丙烯酸、甲基丙烯酸、丙烯酸甲酯、丙烯酸乙酯、甲基丙烯酸甲酯和/或甲基丙烯酸乙酯,及其他在商品名尤特奇®(罗姆制药;威特斯塔(Westerstadt),德国)下可商购的甲基丙烯酸树脂,包括尤特奇®L30D-55和L100-55(在pH 5.5及以上可溶)、尤特奇®L-100(在pH 6.0及以上可溶)、尤特奇®S(在pH 7.0及以上可溶,作为较高程度的酯化的结果)及尤特奇®NE、RL和RS(具有不同程度的渗透性和可扩展性的水不溶性聚合物);乙烯基聚合物和共聚物,诸如聚乙烯吡咯烷酮、乙酸乙烯酯、邻苯二甲酸乙酸乙烯酯、乙酸乙烯酯丁烯酸共聚物及乙烯-乙酸乙烯酯共聚物;可酶促降解的聚合物,诸如偶氮聚合物、果胶、壳聚糖、直链淀粉及瓜尔胶;玉米醇溶蛋白以及虫胶。还可以使用不同包衣材料的组合。还可以应用使用不同聚合物的多层包衣。

[0218] 针对具体包衣材料的优选包衣重量可以由本领域的普通技术人员通过评价用不同量的各种包衣材料制备的片剂、珠粒和颗粒剂的单独的释放特性而容易地确定。应用的材料、方法和形式的组合产生仅可以从临床研究中确定的、所希望的释放特征。

[0219] 包衣组合物可以包括常规添加剂,诸如增塑剂、颜料、着色剂、稳定剂、助流剂等。一种增塑剂一般地是为了减少该包衣的脆性而存在的,并且通常相对于该聚合物的干重,将表现为约10wt.%至50wt.%。典型的增塑剂的实例包括聚乙二醇、丙二醇、三乙酸甘油酯、邻苯二甲酸二甲酯、邻苯二甲酸二乙酯、邻苯二甲酸二丁酯、癸二酸二丁酯、柠檬酸三乙酯、柠檬酸三丁酯、乙酰柠檬酸三乙酯、蓖麻油以及乙酰化的单甘油酯。优选使用一种稳定剂以稳定分散体中的微粒。典型的稳定剂是非离子乳化剂,诸如脱水山梨醇酯、聚山梨醇酯和聚乙烯吡咯烷酮。推荐助流剂以减少成膜和干燥过程中的粘附效应,并且在该包衣溶液中通常将表现为大约25wt.%至100wt.%的聚合物重量。一种有效的助流剂是滑石。还可以使用其他助流剂,诸如硬脂酸镁和单硬脂酸甘油酯。还可以使用颜料,诸如二氧化钛。还可以将少量的防沫剂(诸如硅酮(例如二甲基硅油))添加至该包衣组合物中。

[0220] 该配制品可以提供一种或多种抑制剂的脉冲递送。“脉冲”意指多个药物剂量以时间间隔而间隔开释放。通常,摄入该剂型时,初始剂量的释放基本上是即刻的,即第一个药物释放“脉冲”出现于摄入的约一小时内。此初始脉冲后是一个第一时间间隔(滞后时间),在该第一时间间隔过程中非常少或没有药物从该剂型中释放,一个第二剂量则在该第一时间间隔后释放。类似地,可以在第二次和第三次药物释放脉冲之间设计一个第二几乎无药物释放的间隔。几乎无药物释放的时间间隔的持续时间将取决于剂型设计,例如每天两次给药型式(dosing profile)、每天三次给药型式等而变化。对于提供每天两次剂量型

式的剂型,在第一和第二给予之间的几乎无药物释放的间隔 具有大约3小时至14小时的持续时间。对于提供每天三次型式的剂型,在这三 个剂量各自之间的几乎无药物释放的间隔具有大约2小时至8小时的持续时 间。

[0221] 在一个实施例中,用位于至少两个含药“剂量单位”中的封闭并且优选 密封的胶囊剂的剂型实现脉冲释放特性,其中胶囊剂内的每个剂量单位都提 供一种不同的药物释放特性。一个或多个延迟释放剂量单位的控制是通过剂 量单位上的控制释放聚合物包衣,或通过将活性剂掺入控制释放聚合物基质 中来完成的。每个剂量单位都可以包括一个压制片剂或模制片剂,其中该胶 囊剂内的每个片剂都提供一个不同的药物释放特性。对于模仿一天两次给药 型式的剂型,第一片剂基本在摄入该剂型后即刻释放药物,而第二片剂在摄 入该剂型后大约3小时至少于14小时释放药物。对于模仿一天三次给药型式的 剂型,第一片剂基本在摄入该剂型后即刻释放药物,第二片剂在摄入该剂型 后大约3小时至少于10 小时释放药物,并且第三片剂在摄入该剂型后至少5小 时至大约18小时释放药物。该剂型能够包括多于三个片剂。虽然该剂型通常 不会包括超过第三片剂,但是可以利用覆盖多于 三个片剂的剂型。

[0222] 可替代地,该胶囊剂内的每个剂量单位都可以包括多个含药珠粒、颗粒 或微粒。如在本领域已知的,含药“珠粒”是指用药物和一种或多种赋形剂 或聚合物制备的珠粒。含药珠粒可以通过将药物施用至惰性支持体(例如, 用药物包衣的惰性糖珠粒)或通过生成包括药物和一种或多种赋形剂两者的 “核”来产生。如还已知的,含药“颗粒”和“微粒”包括如下药物微粒, 该药物微粒可以包括或可以不包括一种或多种另外的赋形剂或聚合物。与含 药珠粒相对比,颗粒和微粒不包含惰性支持体。颗粒通常包括药物微粒并且 需要进一步加工。通常,微粒小于颗粒,并且不进行进一步加工。尽管可以 配制珠粒、颗粒和微粒来提供即刻释放,但是通常利用珠粒和颗粒来提供延 迟释放。

[0223] 在一个实施例中,该化合物被配制用于局部给药。适合的局部剂型包括 洗剂、乳 膏、软膏以及凝胶。“凝胶”是一种半固体系统,包含活性剂(即 抑制剂)在液体运载体中的 分散体,该液体运载体通过溶解或悬浮于该液体 运载体中的增稠剂或高分子材料的作用 呈半固体。该液体可以包括一种亲脂 性组分、一种水性组分或两者。一些乳剂可以是凝胶 或另外包括一种凝胶组 分。然而,一些凝胶不是乳剂,因为它们不包含不相混组分的均匀 化共混 物。用于制备洗剂、乳膏、软膏以及凝胶的方法在本领域是熟知的。

[0224] 在此描述的化合物可以与其他活性化合物组合给予。这些化合物包括但 不限于, 镇痛剂、消炎药、退热剂、抗抑郁药、抗癫痫剂、抗组胺剂、抗偏 头痛药、抗毒蕈碱剂、抗焦虑 剂、镇静剂、催眠剂、抗精神病剂、支气管扩 张剂、抗哮喘药、心血管药、糖皮质激素、多巴胺能剂、电解质、胃肠道 药、肌肉松弛剂、营养剂、维生素、拟副交感神经药、刺激剂、食欲抑制 剂 以及抗发作性睡眠剂(anti-narcoleptic)。

[0225] 可以伴随这些化合物辅助地给予的化合物的具体实例包括但不限于,醋 氯芬酸、 扑热息痛、阿托西汀、阿莫曲坦、阿普唑仑、金刚烷胺、安西奈 德、氨基环丙烷、阿米替林、氨 氯地平、阿莫沙平、安非他明、阿立哌唑、阿司匹林、阿托西汀、阿扎司琼、阿扎他定、倍氯米 松、苯乃静、苯洛芬、柏莫洛芬、倍他米松、比西发定、溴隐亭、布地奈德、丁丙诺啡、安非他 酮、丁螺环酮、布托啡诺、布替林、咖啡因、卡马西平、卡比多巴、卡立普 多、塞来考昔、利眠 宁、氯丙嗪、水杨酸胆碱、西酞普兰、氯丙咪嗪、氯硝 西泮、可乐定、氯尼他秦、氯拉卓酸、氯

噻西洋、氯噁唑仑、氯氮平、可待 因、皮质酮、可的松、环苯扎林、赛庚啶、地美替林、地昔帕明、地索吗 啡、地塞米松、地塞米诺、硫酸右旋安非他命、右旋吗酰胺、右旋丙氧芬、地佐辛、地西洋、二苯西平、双氯芬酸钠、二氟尼柳、二氢可待因、二氢麦 角胺、二氢吗啡、二甲他林、双丙戊酸 (divalproex)、利扎曲普坦 (dizatriptan)、多拉司琼、多奈哌齐、度硫平 (dothiepin)、多虑平、度洛 西汀、麦角胺、依地普仑、艾司唑仑、乙琥胺、依托度酸、非莫西汀、芬那 酯、非诺洛芬、芬太尼、氟地西洋、氟西汀、氟非那嗪、氟西洋、氟比洛 芬、氟噁唑 兰、氟伏沙明、夫罗曲坦、加巴喷丁、加兰他敏、吉哌隆、银杏 (ginko bilboa)、格拉司琼、氟哌啶醇、石杉碱甲、氢可酮、氢化可的松、氢吗啡酮、羟嗪、布洛芬、丙咪嗪、茚地普隆、消炎痛、吲哚洛芬、伊普吲 哟、伊沙匹隆、酮色林 (ketaserin)、酮洛芬、酮咯酸、来索吡啶 (lesopitron)、左旋多巴、脂肪酶、洛非帕明、劳拉西洋、洛沙平、马普替 林、马吲哚、甲灭酸、褪黑素、美利曲辛、美金胺、度冷丁、眠尔通、美沙 拉嗪、美他帕明、美他沙酮、美沙酮、甲基苯丙胺、美索巴莫、甲 基多巴、哌甲酯、水杨酸甲酯、美西麦角、胃复安、米安色林、米非司酮、米那普伦、米那普林 (minaprine)、米氮平、吗氯贝胺、莫达非尼 (一种抗 发作性睡眠剂)、吗茚酮、吗啡、盐酸吗啡、萘丁美酮、纳多洛尔、萘普 生、那拉曲坦、奈法唑酮、加巴喷丁、诺米芬辛、去甲替林、奥氮平、奥沙 拉嗪、昂丹司琼、奥匹哌醇、奥芬那君、奥沙氟 生、奥沙普秦、奥沙西洋、羟色氨酸、羟考酮、羟吗啡酮、胰脂肪酶、帕瑞昔布、帕罗西汀、匹莫林、喷他佐辛、胃蛋白酶、奋乃静、非那西汀、苯甲曲秦、苯甲吗啉、保泰松、苯妥英钠、磷脂酰丝氨酸、匹莫齐特、吡吲哚、吡罗昔康、苯噻啶 (pizotifen)、苯噻啶 (pizotyline)、普拉克索、泼尼松龙、强的松、普瑞巴 林、心得安、丙吡西平、丙氧芬、普罗替林、夸西洋、奎纽帕明、瑞波西 汀、利血平、利培酮、利坦色林、卡巴拉汀、利扎曲普坦、罗非昔布、罗匹 尼罗、罗替戈汀、双水杨酸酯、舍曲林、西布曲明、西地那非、柳氮磺胺吡 啻、舒林酸、舒马曲坦、他克林、替马西洋、丁苯那嗪 (tetrabenazine)、噻 嗪、硫利达嗪、替沃噻吨、硫必利、替思环酮 (tiasipirone)、替扎尼定、托 芬那辛、托美丁、托洛沙酮、托吡酯、曲马多、曲唑酮、三唑仑、三氟拉 嗪、曲美苄胺、曲米帕明、托烷司琼、伐地考昔、丙戊酸、文拉法辛、维洛 沙秦、维生素E、齐美定、齐拉昔酮、佐米曲坦、唑吡坦、佐匹克隆，及其 异构体、盐、及组合。

[0226] 该一种或多种另外的活性剂可以被配制用于即刻释放、控制释放、或其 组合。

[0227] 使用方法

[0228] 在某些实施例中，本披露涉及预防或治疗BDNF和TrkB相关疾病或病 症的方法，这些方法包括向对其有需要的受试者给予有效量的一种药用组合 物，该药用组合物包括以下化合物，诸如7,8-二羟基黄酮、前药和其他在此 披露的化合物。在一些实施例中，该受试者被诊断为患有该疾病或病症、展 示出其症状、或处于其风险中。在一些实施例中，该疾病 或病症是抑郁症、焦虑、肌萎缩侧索硬化、阿尔茨海默氏病、自闭症谱系障碍、亨廷顿氏病、瑞特综合征、癫痫症、帕金森氏病、创伤后应激障碍、痴呆、糖尿病性神经 病变、周围神经病、肥胖症、或中风。

[0229] 在某些实施例中，在此描述的方法包括一种在受试者中治疗与TrkB受 体活化相关的障碍或降低其风险的方法，这些障碍包括神经病学障碍、神经 精神病学障碍、和代谢 障碍。神经病学障碍和神经精神病学障碍的实例包括 抑郁症、焦虑、阿尔茨海默氏病、CNS 损伤等。代谢紊乱的实例包括肥胖症 和饮食过多。此方法包括以下步骤，选择一个患有或 处于发展神经病学障 碍、神经精神病学障碍或肥胖的风险中的受试者，并且向该受试者给

予治疗 有效量的在此披露的一种化合物。该化合物可以全身地(例如,口服地、肠 道外地(例如静脉内地)、肌内地、腹腔内地、经皮地(例如,通过贴 剂)、体外地、局部地(通过吸入)、皮下地等),通过给予进入中枢神经 系统(例如,进入大脑(大脑内地或脑室内地)、脊髓中,或进入脑脊液 中),或其任何组合给予。

[0230] 对其有需要的受试者可以是一个诊断为患有抑郁症或焦虑的患者。这些 疾病及其诊断非常清晰地定义于由美国精神病学协会(American Psychiatric Association)出版的“精神障碍诊断与统计手册(Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-IV))”中。此手册陈述了用于指导精神 障碍的分类与诊断的诊断标准、描述以及其他信息,并且通常被用于神经精 神病学领域中。在某些实施例中,该患者正在被给予一种抗抑郁药或抗焦虑 药物。在某些实施例中,该患者已经被心理健康专业人员(例如精神病医 师)诊断为患有焦虑或抑郁障碍。焦虑可以是一种潜在的健康问题的症状, 该健康问题是诸如慢性阻塞性肺病(COPD)、心力衰竭或心律失常。

[0231] 对其有需要的受试者可以是一个诊断为患有超重或肥胖的患者。当患者 的体重指数(BMI) (一个比较体重与身高的量度)在 $25\text{kg}/\text{m}^2$ 与 $30\text{kg}/\text{m}^2$ 之 间时可以由健康或营养专业人员(例如医师、护士、营养师等) 诊断为超重 和肥胖,并且当BMI大于 $30\text{kg}/\text{m}^2$ 时为肥胖。

[0232] 还提供了一种促进受试者中的神经保护的方法。此方法包括以下步骤, 选择一个对神经保护有需要的受试者,并且向该受试者给予治疗有效量的在 此披露的一种化合物。对神经保护有需要的受试者可以例如是具有肌萎缩侧 索硬化(ALS)或中枢神经系统损伤的受试者。中枢神经系统损伤包括例如 脑损伤、脊髓损伤或脑血管事件(例如中风)。方法可以进一步包括测试在 此披露的化合物的有效性。测试有效性可以包括但不限于,成像(例如磁共 振成像(MRI))和功能测量(例如生存或临床症状,像讲话方式、逻辑、理解力、记忆力、情绪及定位力(orientation)的分析)。

[0233] 在某些实施例中,本披露考虑了通过给予有效量的在此披露的化合物对 其他精神障碍或病症的治疗。所考虑的神经障碍和病症包括但不限于,急性 应激障碍、适应障碍、青少年反社会行为、成年人的反社会行为、年龄相关 的认知衰退、广场恐怖症、酒精相关的病症、阿尔茨海默氏病、失忆性障 碍、神经性厌食症、焦虑、注意力缺陷障碍、注意力缺陷多 动障碍、自体消 瘦、丧亡、藏书癖、过胖暴食症、双相型障碍、身体畸形恐惧症、神经性贪 食症、昼夜节律性睡眠障碍、可卡因添加、心境恶劣、露阴癖、性别认同障 碍、亨廷顿氏病、忧 郁症、多重人格障碍、强迫症(OCD)、强迫型人格障 碍(OCPD)、创伤后应激障碍(PTSD)、瑞特 综合征、施虐受虐狂、以及 口吃。

[0234] 抑郁症

[0235] 在某些实施例中,本披露考虑了用在此披露的化合物治疗抑郁症。最常 见的心理学病症是抑郁症。抑郁症可以分为几种类型。重性抑郁症是抑郁症 的最严重形式,其特征 在于严重的、持续的抑郁情绪和对正常活动失去兴趣 或不快乐(伴随着精力下降)、睡眠习 惯改变、行为不安分、注意力难以集 中、食欲不振、罪恶感或绝望,并且在严重的情况下,精 神病症状,诸如幻 觉、妄想以及甚至自杀念头。个体典型地具有持续的悲伤情绪(对曾经喜 欢 的活动失去兴趣或不快乐、和罪恶感或绝望)的历史(大于2周)、不安分 的行为、注意力 难以集中、以及甚至有自杀念头,对重性抑郁症做出诊断。贝克氏抑郁症量表详细目录或 针对抑郁症的其他筛选测试可以有助于诊断抑 郁症。

[0236] 重性抑郁症可以用药物和/或心里咨询来治疗。研究已经显示结合心理治疗的抗抑郁药治疗似乎比单独治疗具有更好的结果。使用的药物包括但不限于,三环抗抑郁药、单胺氧化酶抑制剂、选择性5-羟色胺再摄取抑制剂 (SSRI)、和一些新的抗抑郁药,诸如丁胺苯丙酮、瑞波西汀、三唑酮、文 拉法辛、和米氮平。抗精神病药物是患有更严重形式的精神病症状(诸如妄 想或幻觉)的患者素所需要的。已被证明对于治疗抑郁症是特别有效的心理治疗的类型包括人际关系疗法、团体疗法、和认知行为疗法。

[0237] 可替代的治疗方法包括使用草药产品用于管理慢性病症,诸如精神病学 障碍(包括焦虑和抑郁症)。此外,圣约翰草(金丝桃属植物)最近在美国 作为一种补充性抗抑郁药已经获得流行。国立卫生研究院最近赞助了一个金 丝桃属植物临床试验,该试验在300名患有重性抑郁症的患者中将50至150 mg/天的舍曲林(Zoloft)、900至1800mg/天的圣约翰草以及安慰剂进行了 比较。该研究的结论是圣约翰草对于治疗中度严重性的重性抑郁症不比安慰 剂更有效 (NIH新闻发布,2002年4月9日)。圣约翰草的副作用是轻微的 并且主要包括胃肠道症状和疲劳。因此,在本领域中需要可替代的治疗,这些可替代的治疗对于治疗重性抑郁症是更有效的并且与更少的副作用相关。

[0238] 抑郁症的第二个形式是慢性低级抑郁症,又称心境恶劣。心境恶劣存在 的大部分时间是持续两年或更多年的一段时间,其中一个个体经历他/她的精 力、食欲、和睡眠的整体水平的降低,以及具有自卑和绝望的感觉。这些症 状引起痛苦并且该个体在进行日常活动方面具有困难。然而,这些症状并不 像重性抑郁症中经历的那些症状那样严重。这些症状的原因和维持常常由于 以下问题之一:失去一个朋友、对工作或家庭的实质性失望、长时间的或慢 性疾病、以及酒精或药物滥用。患有心境恶劣的人患重性抑郁症发作的风险增加。这产生一个称为“双重抑郁”的行为模式,其中该个体大部分时间是 轻度抑郁,伴随重性抑郁症的周期症状。

[0239] 最轻微的抑郁症形式是抑郁情绪。这是一种由悲伤、沮丧或空虚的情感 控制的情绪状态,其可以与精力缺失相关。抑郁情绪通常是对不快乐或有压 力事件的暂时性反应。此类病症的治疗与以上针对轻度抑郁症的治疗中所讨 论的是相同的。

[0240] 自闭症谱系障碍

[0241] 在某些实施例中,本披露考虑了用在此披露的化合物治疗自闭症谱系障 碍。自闭症谱系障碍(包括阿斯佩格综合征)是广泛性神经发育障碍,其特 征在于在三个核心行为方面的功能障碍:重复的行为、社交缺陷、和认知障 碍。重复行为域包括强迫行为、对物品与众不同地依恋、对常规或礼节僵化 地遵守、以及重复运动怪癖诸如刻板症和自我刺激行 为。社交缺陷方面涉及 在互惠的社交互动中的缺陷、缺乏目光接触、减弱的参与对话能力、以及受 损的日常互动技能。认知缺陷可包括语言异常。

[0242] 当一个小孩或婴儿显示自闭症谱系障碍或其他异常社交或行为发展的体 征的早期迹象时、或大约在显示自闭症谱系障碍或其他异常或行为发展的早 期迹象的婴儿或小孩中出现发展性标志时,可以给予在此披露的化合物。在 此时期给予的治疗性干预可以重 置孩子的发育轨迹从而预防二阶社交障碍的 获得。

[0243] 双相型障碍

[0244] 在某些实施例中,本披露考虑了用在此披露的化合物治疗双相型障碍。双相型障 碍同等影响男性和女性,并且典型地出现在15和25岁的年龄之 间。不同于单相重性抑郁

症,双相型障碍的发生率在全世界范围内变化不大。确切的原因是未知的,但其与调节情绪的大脑区域有关联,并且具有一种很强的遗传组分。美国精神病学会的“精神障碍诊断及统计手册 (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders)”描述了两种类型的 双相型障碍,I型和II型。I型(以前被称为躁狂抑郁症),已经有至少一次 完全的躁狂发作。然而,具有此类型的人还可以经历重性抑郁症的发作。在 II型障碍中,“轻度躁狂”的时期涉及更多减弱的(较不严重的)躁狂症 状,这些躁狂症状与至少一种重性抑郁发作交替。当患者具有急性恶化时,他们可以处于躁狂状态、抑郁状态、或混合状态。躁狂阶段的特征是情绪升 高、多动、在活动中过度参与、膨胀的自尊、倾向于容易分心、或几乎不需要睡眠。在抑郁阶段中,存在自尊损失、退缩、悲伤、或自杀的风险。躁狂 或抑郁发作可以支配并产生一些情绪波动,或情绪波动的类型可以是周期性 的。然而在任一阶段中,患者可以滥用酒精或其他物质,其从而恶化这些症 状。

[0245] 用于治疗双相型障碍的方法取决于患者的状态而不同。在急性阶段期 间,可能需要住院治疗来控制这些症状。为了减少转换成躁狂症、轻度躁狂 或快速循环的风险,一种情绪稳定剂(例如锂盐;丙戊酸钠)和/或抗抑郁药 (例如丁胺苯丙酮)的组合被用于控制双相型障碍。尽管锂盐常被用于控制 躁狂和抑郁复发,但是小心的医务监督连同维持盐摄入、避免非甾体抗炎 药、以及进行减重饮食被典型地执行以便降低可能的肾功能衰竭。丙戊酸钠 的特征还在于严重的副作用,包括恶心、呕吐、厌食、胃灼热、和腹泻。最 后,用于抑制双相型障碍的抗抑郁药的使用被典型地监测以便达到症状缓 解。因此,本领域需要更安全的治疗方法以便减少与双相型障碍的当前治疗 相关的严重副作用。

[0246] 在某些实施例中,本披露考虑了用在此披露的化合物治疗循环性情绪障 碍。循环性情绪障碍与双相型障碍类似,但不那么极端。循环性情绪障碍的 特征在于轻度情绪变化的阶段与轻度抑郁和兴奋(轻度躁狂)的阶段。情绪 的变化是非常不规则和突然的,但是这些波动的严重性是较小的。尽管常为 非攻击性的,循环性情感症像双相型障碍一样进行治疗。因此,在本领域中 需要更安全的治疗。

[0247] 焦虑障碍

[0248] 在某些实施例中,本披露考虑了用在此披露的化合物治疗焦虑障碍。焦 虑障碍、惊恐发作和广场恐怖症是作为主要情绪障碍(诸如抑郁症)的一种 表现形式发生的病症。焦虑是一种忧虑或恐惧的感觉,由于持久和不松懈的 压力的个体知觉而徘徊。焦虑典型地伴随着各种身体症状,包括抽搐、颤 抖、肌肉紧张、头痛、出汗(例如夜间盗汗)、口干或吞咽 困难。一些人还 报告头晕、快速或不规则的心率、呼吸速率增加、腹泻,或者当他们焦虑时 经常需要小便。疲劳、易怒的情绪、睡眠困难、专注力下降、性问题、或者 噩梦也是常见的。一些人对压力更敏感并且因此更可能发展焦虑障碍。屈服 于焦虑发作的倾向可以归因于遗传易感性或以前(例如童年时期)暴露于某 些压力。

[0249] 焦虑障碍的治疗包括血液差和甲状腺功能以及心电图 (EKG) 的诊断测 试。如果任何令人担忧的体征或症状不伴随焦虑,建议转诊到心理健康护理 专业。心理治疗(诸如认知-行为疗法 (CBT))连同药物苯二氮平(其有助 于神经系统中主要抑制性神经递质 γ -氨基丁酸 (GABA) 的作用)一起在焦 虑的严重病例中是最有效的。除这些疗法之外,抗抑郁药 (诸如丙咪嗪) 和 选择性5-羟色胺再摄取抑制剂 (SSRI) 帕罗西汀的使用已被证明对焦虑患者 产生抗焦虑益处。然而,用苯并二氮平进行的治疗伴随着有疲劳、嗜睡和不 稳定性。使

用苯并二氮平连续治疗后,患者常发展对该药物的依赖,并且因此需要仔细的医学监测。因此,在本领域中对提供更少药物依赖性连同减少的副作用和降低的成本的治疗存在需要。

[0250] 在某些实施例中,本披露考虑了用在此披露的化合物治疗惊恐性障碍。惊恐性障碍(焦虑障碍之一)的特征是强烈恐惧和焦虑的重复和不期望的发作。惊恐发作通常不与一种特别的情况相关并且典型地在其发作的十分钟内“达到峰值”。惊恐性障碍的确切原因是未知的,但其与多个生理因素相关。惊恐性障碍可以伴随或不伴随广场恐怖症发生,但在三分之一的情况下发展广场恐怖症。

[0251] 在某些实施例中,本披露考虑了用在此披露的化合物治疗广场恐怖症。广场恐怖症是一种障碍,其特征在于避开人群以及开放和公共场所,特别是如果逃跑或者援助不可立即获得时。广场恐怖症的发展可能涉及习得性行为,因为它反映了在未受保护的环境中经历惊恐发作的一种恐惧,并且有时反映了惊恐发作与他们已经经历的区域有关联。惊恐性障碍可以发生于小孩中,但发作的平均年龄是25岁。惊恐性障碍也影响中年人和老年人。研究已经表明可能受影响的女性是2至3倍多。

[0252] 惊恐性障碍的症状包括呼吸浅短、眩晕、心悸、震颤、出汗、窒息、恶心、麻木、胸痛、热潮红或发冷、害怕死亡、害怕失去控制、或害怕发疯。广场恐怖症的症状包括对处于逃跑可能会困难的地方的焦虑、害怕孤独、害怕在公共场所失去控制、无助的感觉、或脱离的感觉。对于两种障碍的治疗都类似于焦虑的治疗。抗抑郁药物典型地用于治疗许多具有惊恐性障碍和广场恐怖症的人,包括SSRI,诸如帕罗西汀。行为疗法还与药物治疗结合使用,包括放松技巧、愉快的心理意象、以及对特别情况的扭曲和有害解读进行调整的认知行为疗法。

[0253] 注意力缺陷障碍(ADD)

[0254] 在某些实施例中,本披露考虑了用在此披露的化合物治疗注意力缺陷障碍(ADD)。症状包括发育上不恰当水平的注意力、专注力、活跃、注意力分散和冲动性。注意力缺陷障碍有三个子类别:(1)组合类型的注意力缺陷/多动障碍;(2)以注意缺陷为主导的类型的注意力缺陷/多动障碍;以及(3)以多动或易冲动为主导的类型的注意力缺陷/多动障碍。

[0255] ADD的典型治疗策略是使用精神药物,诸如Dexedine(右旋苯丙胺)、利他林(哌甲酯)、和赛乐特(Cylert)(匹莫林镁)。抗抑郁药(诸如阿米替林或氟西汀)、安定药(诸如甲硫达嗪(thioridazine)、 α -肾上腺素激动药(氯压定)以及咖啡因也已经被尝试以治疗ADD。这些药物的缺点是缺乏有关这些药物对ADD小孩的认知和情感发展上所具有的影响的长期信息。此外,药物(诸如抗抑郁药、安定药和咖啡因)的成功率很低。大量的研究已经进行研究心理学疗法治疗,诸如应急管理(例如休息)、认知行为治疗(例如自我监控、言语自我指导、问题解决策略、以及自我强化)、家长咨询、和个体心理治疗。使用这些技术的研究已经产生了混合的结果,并且还没有进行过将心理干预与兴奋剂药物组合的研究。因此,父母被指定来管理这些症状并且将孩子的精力引导到建设性和教育性路径上。

[0256] 睡眠障碍

[0257] 在某些实施例中,本披露考虑了用在此披露的化合物治疗睡眠障碍。睡眠障碍是一种睡眠的破坏性模式,其可以包括入睡或保持睡眠的困难、不适当的时间入睡、过多的

总睡眠时间、或与睡眠有关的异常行为。有超过100 种不同的睡眠和觉醒障碍。它们可以分为四个主要类别:保持睡眠和入睡的 问题(例如失眠症)、保持清醒的问题(例如睡眠状态错误知觉)、坚持有 规律的睡眠时间表的问题(例如睡眠过度,诸如嗜睡症)、以及睡眠破坏性 行为(例如梦游症)。失眠症和睡眠的破坏性行为两者可能是患者患有心理 障碍(诸如抑郁症或焦虑)的直接结果。

[0258] 在某些实施例中,本披露考虑了用在此披露的化合物治疗失眠症。失眠 症包括入睡、保持睡眠的困难、间歇的觉醒、和过早清晨觉醒的任何组合, 并且可以导致以下障碍:精神生理障碍、睡眠周期延迟症候群、催眠依赖 症、以及兴奋剂依赖睡眠障碍。发作可以是瞬时的(2-3周)或慢性的。与失 眠症相关的常见因素是抑郁、焦虑、压力、疾病、咖啡因、滥用酒精、药 物、疾病、身体不适和产生相反结果的睡眠习惯(诸如提早就寝和白天小 憩)。失眠症的治疗与原因相关。如果有明显的身体或心理原因(诸如抑郁 症)的话,它是治疗的第一个焦点。

[0259] 睡眠破坏性行为包括夜惊障碍症、梦游症或REM行为障碍(一种与 REM睡眠缺乏和做梦缺乏相关的精神病类型)。睡眠破坏性行为的症状是抑 郁的情绪、焦虑、冷漠、注意力难以集中、易怒、白天疲劳、嗜睡、和难以 入睡。同样,睡眠破坏性行为的治疗常与原因相关。如果有一个明显的身体 或心理原因的话,它是治疗的第一个焦点。

[0260] 创伤后应激障碍(PTSD)

[0261] 在本披露的一个方面中,有待治疗的精神障碍是PTSD。PTSD通过 DSM-IV被定义为一种焦虑障碍,一个个体在暴露于创伤事件后可能发展该焦 虑障碍,并且其特征为(1)再经历创伤事件,诸如经常发生的噩梦、该事件的 侵入性回忆、幻觉重现、对与该事件相关的内部或外部线索的生理和心理响 应,等等; (2)持久避开与该事件相关的思考、人或地方; (3)一般反应的麻 木,诸如情感抽离、情感受限或对活动失去兴趣;以及 (4)增加了唤醒的持久 性,诸如对惊吓反应过度、高度警觉、易怒、或难以入睡等。在美国,PTSD 的终生患病率至少是1%,并且在高危人群(诸如战斗老兵或暴力犯罪的受害 者)中,据报道患病率是在3%和58%之间;因此,PTSD是重要的公共健康 问题。

[0262] 精神分裂症

[0263] 在某些实施例中,本披露考虑了用在此披露的化合物治疗精神分裂症。精神分裂症的特征在于思维过程的分解和弱的情感反应并且通常伴随着社交 或职业功能障碍。经常在积极和消极的症状方面对它进行描述。阳性症状可 以包括错觉、无组织的言论和思想、以及触觉、听觉、视觉、嗅觉和味觉幻 觉,通常被认为是精神病的临床表现。阳性症状一般对药物响应良好。阴性 症状是正常情绪响应或其他思维过程的缺陷,并且对药物响应稍 迟。它们通 常包括持平或减弱的感觉和情感、言语贫乏、无法体验快乐、缺乏形成关系 的欲望、以及缺乏动力。研究表明阴性症状对差的生活质量、功能残疾、和 对其他人的负担比阳性症状贡献得更多。具有显著阴性症状的个体常在发病 之前具有一段弱调整的历史,并且对药物的反应常是有限的。

[0264] 精神分裂症症状的发作典型地发生在青年成年期。诊断典型地涉及满足 三个标准的患者。第一个是特征性症状,其中患者经历两种或多种症状持续 超过一个月,包括妄想、幻觉、无组织的言论、紧张性精神病的行为、以及 消极的症状。第二个是社交和职业功能障碍。第三个是显著的持续时间,通 常大约六个月。治疗通常是抗精神病药物,常与心理

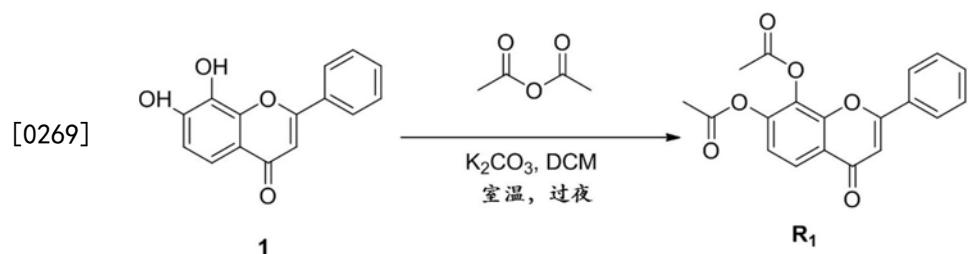
和社会支持结合。

[0265] 经受用本披露的方法进行的治疗的受试者可能在一个或多个与精神障碍 有关的症状上展示出改善。对于相关症状的描述参见例如DSM-IV ((1994) 精神障碍诊断及统计手册 (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders) (第4版,美国精神病学会,华盛顿特区)), 将其通过引用结合在此。本披露的方法的有效性可以使用用于测量特定精神疾病的一种或多 种症状的减少的任何临床公认的评估方法进行评估。此类评估方法的实例描述于例如PCT申请W0 02/078629的实验7中。行为障碍的上下文中的“症 状的缓解”是指一个患者的社交或心理功能或健康的改善,如通过在本领域 中接受的任何测量所评估的。优选地,“症状的缓解”是一种临幊上可识别 的DSM-IV-TR (美国精神病学会, 2000) 中所描述的症状的减少。患者的心 理社会功能可以使用在DSM-IV-TR (美国精神病学协会,2001) 中提供的标 准测量来评估,诸如功能总体评分量表以及社会和职业功能评估量表。

[0266] 实例

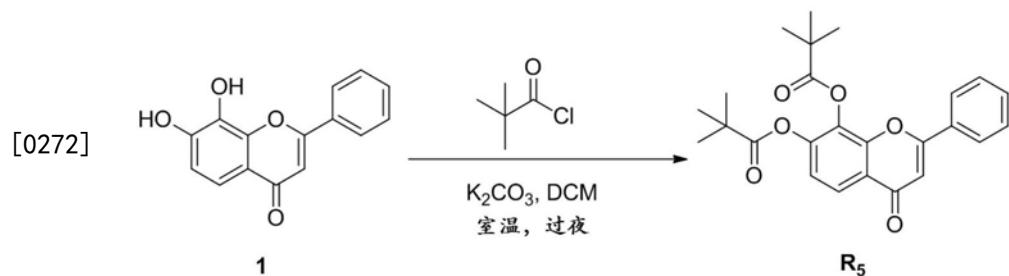
[0267] 经取代的黄酮衍生物是通过¹H NMR、HPLC (HPLC, 254nm) 以> 95%的纯度来制备 (参见图1)的。合成途径在以下方案中示出。起始材料典型地购自商业来源。

[0268] 用于制备4-氧化-2-苯基-4H-色烯-7,8-二基二乙酸酯的程序



[0270] 将化合物1 (100mg, 0.4mmol) 添加至K₂CO₃ (342mg, 2.5mmol) 和 乙酸酐 (0.1mL, 0.8mmol) 在DCM中的悬浮液里。在室温下搅拌过夜后, 将该混合物过滤并且在减压下蒸发。将残余物通过乙醚进行洗涤以提供呈白 色固体的产物 (71mg, 产率:53.3%)。¹H NMR (400MHz, CD₃OD) :δ ppm 8.06 (d, J=8.8Hz, 1H), 7.93-7.95 (m, 2H), 7.58-7.61 (m, 3H), 7.38 (d, J=8.4Hz, 1H), 6.93 (s, 1H), 2.48 (s, 3H), 2.37 (s, 3H)。纯度99.8% (254nm); MS: 339.0 [M+1]⁺

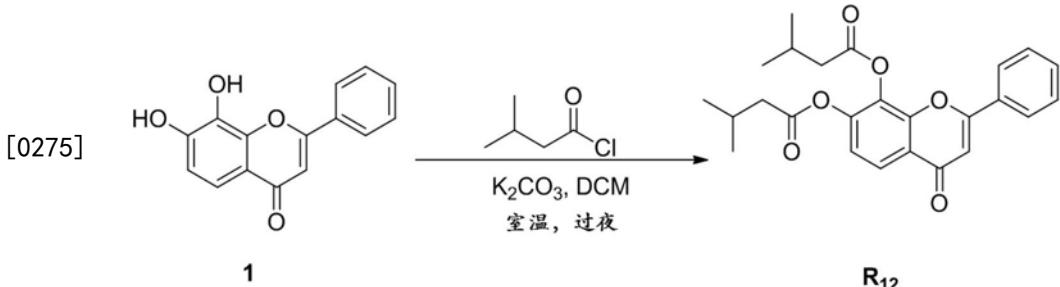
[0271] 4-氧化-2-苯基-4H-色烯-7,8-二基双(2,2-二甲基丙酸酯)化合物R₅的制备



[0273] 将化合物1 (150mg, 0.6mmol) 添加至K₂CO₃ (341mg, 2.48mmol) 和新戊酰氯 (0.2mL, 1.2mmol) 在DCM中的悬浮液里。在室温下搅拌过夜 后, 将该混合物过滤并且在减压下蒸发。将残余物通过乙醚进行洗涤以提供 呈红色固体的产物 (52mg, 产率:20.9%)。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) :δ ppm 8.12 (d, J=8.8Hz, 1H), 7.80-7.82 (m, 2H), 7.50-7.55 (m, 3H), 7.20

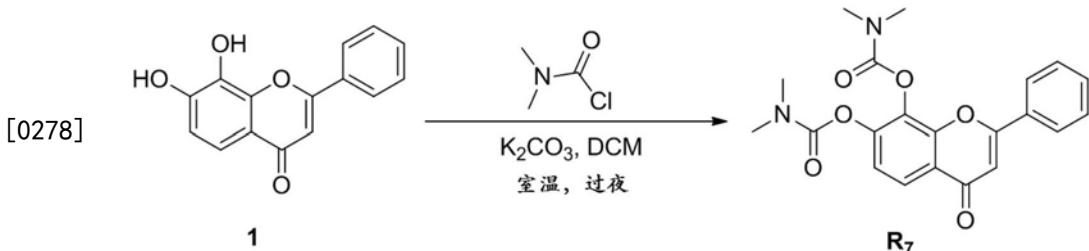
(d, $J=8.4$ Hz, 1H), 6.76 (s, 1H), 1.45 (s, 9H), 1.35 (s, 9H)。纯度99.6% (254nm) ; MS: 445.1
 $[\text{M}+1]^+$

[0274] 4-氧化-2-苯基-4H-色烯-7,8-二基双(3-甲基丁酸酯)化合物R₁₂的制备



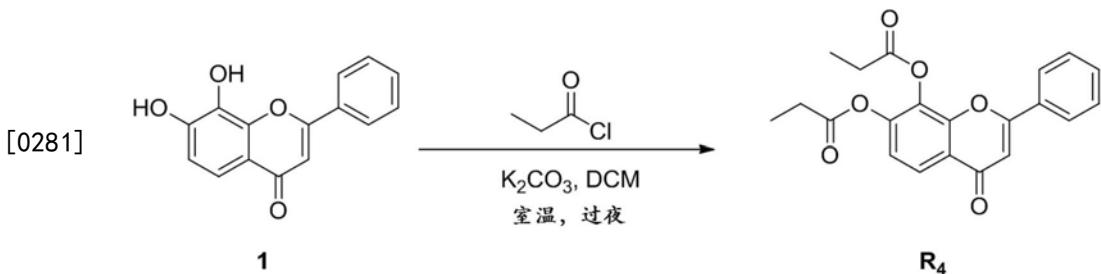
[0276] 将化合物1 (150mg, 0.6mmol) 添加至 K_2CO_3 (341mg, 2.48mmol) 和异戊酰氯 (0.2mL, 1.2mmol) 在 DCM 中的悬浮液里。在室温下搅拌过夜 后, 将该混合物过滤并且在减压下蒸发。将残余物通过乙醚进行洗涤以提供 呈白色固体的产物 (57mg, 产率: 23.1%)。 1H NMR (400MHz, $CDCl_3$) : δ ppm 8.12 (d, J =8.8Hz, 1H), 7.80-7.82 (m, 2H), 7.48-7.55 (m, 3H), 7.23-7.26 (m, 1H), 6.78 (s, 1H), 2.59 (d, J =6.8Hz, 2H), 2.49 (d, J =6.8Hz, 2H), 2.24-2.32 (m, 2H), 1.09-1.11 (m, 12H)。纯度99.6% (254nm); MS: 445.0 [M+1]⁺

[0277] 4-氧化-2-苯基-4H-色烯-7,8-二基双(二甲基氨基甲酸酯)化合物R₇的制备



[0279] 将化合物1 (200mg, 0.8mmol) 添加至 K_2CO_3 (458mg, 3.3mmol) 和 二甲基氨基甲酰氯 (0.3mL, 1.7mmol) 在 DCM 中的悬浮液里。在室温下搅拌过夜后, 将该混合物过滤并且在减压下蒸发。将残余物通过乙醚进行洗涤 以提供呈白色固体的产物 (53mg, 产率: 15.9%, 生产批号 (Lot#) : MC0777-38-1)。 1H NMR (400MHz, $CDCl_3$) : δ ppm 8.07 (d, $J=8.8Hz$, 1H), 7.82-7.84 (m, 2H), 7.49-7.54 (m, 3H), 7.32-7.34 (m, 1H), 6.79 (s, 1H), 3.24 (s, 3H), 3.15 (s, 3H), 3.11 (s, 3H), 3.05 (s, 3H)。纯度98.2% (254nm); MS: 397.0 [M+1]⁺

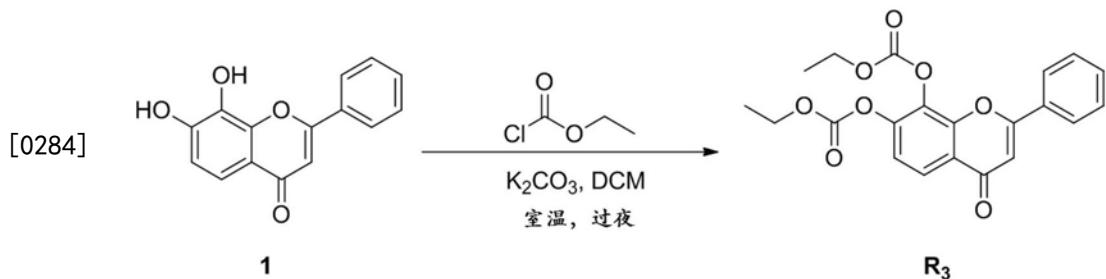
[0280] 4-氧化-2-苯基-4H-色烯-7,8-二基二丙酸酯化合物R₄的制备



[0282] 将化合物1 (200mg, 0.8mmol) 添加至 K_2CO_3 (458mg, 3.3mmol) 和 丙酰氯 (0.3mL, 1.7mmol) 在 DCM 中的悬浮液里。在室温下搅拌过夜后, 将该混合物过滤并且在减压下蒸发。将残余物通过乙醚进行洗涤以提供呈黄色固体的产物 (51mg, 产率: 17.4%)。 1H NMR (400MHz, $CDCl_3$) : δ ppm 8.13 (d, J =8.8Hz, 1H), 7.79-7.81 (m, 2H), 7.51-7.55 (m, 3H), 7.25-

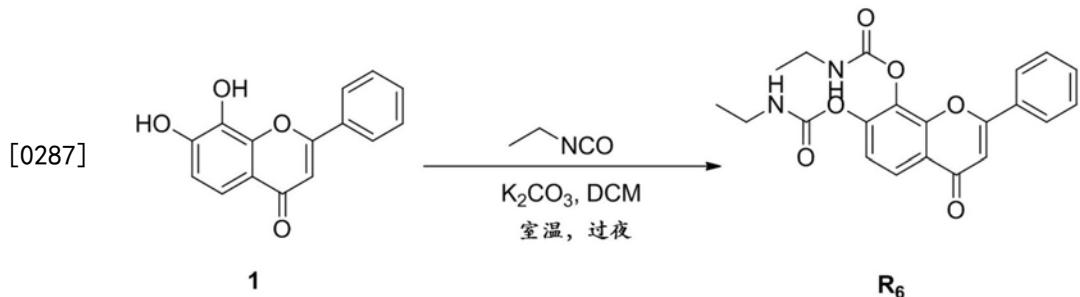
7.27 (m, 1H) , 6.79 (s, 1H) , 2.75 (q, $J=7.6\text{Hz}$, 2H) , 2.65 (q, $J=7.6\text{Hz}$, 2H) , 1.38 (t, $J=7.6\text{Hz}$, 3H) , 1.31 (t, $J=7.6\text{Hz}$, 3H)。纯度95.5% (254nm) ; MS: 367.0 [M+1]⁺

[0283] (4-氧化-2-苯基-4H-色烯-7,8-二基)二碳酸二乙酯化合物R₃的制备



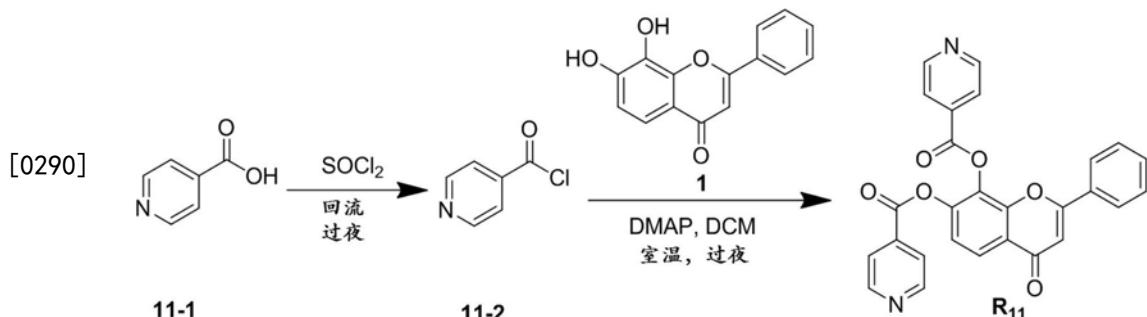
[0285] 将化合物1 (200mg, 0.8mmol) 添加至K₂CO₃ (458mg, 3.3mmol) 和 氯甲酸乙酯 (0.3mL, 1.7mmol) 在DCM中的悬浮液里。在室温下搅拌过夜 后, 将该混合物过滤并且在减压下蒸发。将残余物通过乙醚进行洗涤以提供 呈白色固体的产物 (50mg, 产率: 15.9%)。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) : δ ppm 8.14 (d, $J=8.8\text{Hz}$, 1H) , 7.85-7.87 (m, 2H) , 7.50-7.56 (m, 3H) , 7.35-7.38 (m, 1H) , 6.83 (s, 1H) , 4.35-4.43 (m, 4H) , 1.41-1.44 (m, 6H)。纯度96.0% (254nm) ; MS: 399.0 [M+1]⁺

[0286] 4-氧化-2-苯基-4H-色烯-7,8-二基双(乙基氨基甲酸酯)化合物R₆的制备



[0288] 将化合物1 (200mg, 0.8mmol) 添加至K₂CO₃ (458mg, 3.3mmol) 和 异氰酸乙酯 (0.3mL, 1.7mmol) 在DCM中的悬浮液里。在室温下搅拌过夜 后, 将该混合物过滤并且在减压下蒸发。将残余物通过乙醚进行洗涤以提供 呈白色固体的产物 (70mg, 产率: 22.5%)。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) : δ ppm 8.05 (d, $J=8.8\text{Hz}$, 1H) , 7.84-7.86 (m, 2H) , 7.47-7.53 (m, 3H) , 7.28-7.30 (m, 1H) , 6.79 (s, 1H) , 5.45-5.46 (m, 1H) , 5.22-5.23 (m, 1H) , 3.32-3.54 (m, 4H) , 1.23- 1.30 (m, 6H)。纯度99.8% (254nm) ; MS: 397.1 [M+1]⁺

[0289] 4-氧化-2-苯基-4H-色烯-7,8-二基二异烟酸酯化合物R₁₁的制备



[0291] 将化合物11-1 (600mg, 4.9mmol) 在SOCl₂ (20mL) 中的溶液在Ar气 氛下回流过夜。然后将生成的混合物在减压下蒸发以去除SOCl₂, 将该残余物 直接用于下一步骤而未经进

一步纯化。

[0292] 将化合物1 (200mg, 0.8mmol) 添加至DMAP (1.2g, 4.8mmol) 和化合物11-2 (690mg, 4.9mmol) 在DCM (5mL) 中的溶液里, 并且将该混合物在室温下搅拌过夜。将该混合物过滤并在减压下蒸发。将残余物通过乙醚进行洗涤以提供呈白色固体的产物 (80mg, 产率: 21.9%)。将该产物通过 HPLC、LCMS 和 ^1H NMR 加以确认。 ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) : δ ppm 8.89 (d, $J=6.0\text{Hz}$, 2H), 8.83 (d, $J=6.0\text{Hz}$, 2H), 8.28 (d, $J=8.8\text{Hz}$, 1H), 7.99-8.00 (m, 2H), 7.91-7.92 (m, 2H), 7.67-7.69 (m, 2H), 7.46-7.48 (m, 2H), 7.36-7.40 (m, 2H), 6.86 (s, 1H)。纯度93.7% (254nm); MS: 465.0 [M+1]⁺

[0293] 氨基酸酯的制备

[0294] 图2示例了某些氨基酸衍生物的制备。向2mmol的7,8-二羟基黄酮 (1) 在10ml的无水吡啶中的溶液里添加4mmol的2。在冰浴中进行冷却之后, 添加DCC (4mmol) 并且继续搅拌24小时。添加二氯甲烷并且将不溶性副产物过滤出。将该滤液通过旋转蒸发在35°C之下进行浓缩, 并且然后从甲苯中蒸发两次以去除任何残留的吡啶。通过快速硅胶层析法用己烷/EtOAc (65/35) 进行纯化, 提供了呈白色泡沫或固体的3。

[0295] 向0.5mmol的3在10ml的THF中的溶液里添加10ml的在二噁烷中的4N HCl。在搅拌过夜之后, 添加40ml的醚并且将该固体通过真空过滤进行收集, 以提供4, 为二或单HCl盐。

[0296] 2a: R=N-Boc 甘氨酸

[0297] 2b: R=N-Boc-L-丙氨酸

[0298] 2c: R=N-Boc-L-缬氨酸

[0299] 2d: R=N-Boc-肌氨酸

[0300] 2e: R=N-Boc-b-丙氨酸

[0301] 2f: R=N-Boc-N-甲基-b-丙氨酸

[0302] 3a: R=N-Boc 甘氨酸 (25% 产率)

[0303] 3b: R=N-Boc-L-丙氨酸 (60% 产率)

[0304] 3c: R=N-Boc-L-缬氨酸 (44% 产率)

[0305] 3d: R=N-Boc-肌氨酸 (30% 产率)

[0306] 3e: R=N-Boc-b-丙氨酸 (80% 产率)

[0307] 3f: R=N-Boc-N-甲基-b-丙氨酸 (35% 产率)

[0308] 4a: R=甘氨酸 (89% 产率)

[0309] 4b: R=L-丙氨酸 (90% 产率)

[0310] 4c: R=L-缬氨酸 (66% 产率)

[0311] 4d: R=肌氨酸 (92% 产率)

[0312] 4e: R=b-丙氨酸 (93% 产率)

[0313] 4f: R=N-甲基-b-丙氨酸 (96% 产率)

[0314] 通过一种与如上文所提供的方法相同或相似的方法制备的化合物

[0315] 4-氧代-2-苯基-4H-色烯-7,8-二基-双(2-氨基乙酸酯)二氢氯化物

[0316] ^1H NMR (300MHz, D_2O) δ 7.95 (d, 1H), 7.74 (d, 2H), 7.74 (m, 5H), 6.81 (s, 1H), 4.79 (s, 1H), 4.45 (d, 2H), 4.34 (d, 2H), 3.70 (s, 1H)。LC 90%; MS: 计算值: 368.34; 发现值: 396.1 (M+1)。元素分析: 计算值C: 49.69, 发现值 C: 49.62; MS: 计算的H: 4.39, 发现的H:

4.45,LC:计算的N 6.10,发现的:6.10,计算的C1:15.44,发现的C1:15.36。

[0317] (2S,2' S)-4-氧代-2-苯基-4H-色烯-7,8-二基-双(2-氨基丙酸酯)二氢氯化物

[0318] ^1H NMR (300MHz, D_2O) 87.94 (d, 1H), 7.71 (d, 2H), 7.46 (m, 4H), 6.78 (s, 1H), 4.77 (m, 2H), 1.83 (d, 3H), 1.76 (d, 3H), 1.45 (m, 1H)。LC:0.13丙氨酸。MS:计算值:396.36,发现值:397.1 (M+1)。元素分析:计算值C:52.73,发现值C:52.83;MS:计算的H:4.85,发现的H:4.79,LC:计算的N 5.86,发现的:5.82,计算的C1:14.82,发现的C1:14.90。

[0319] 4-氧代-2-苯基-4H-色烯-7,8-二基-双(3-氨基丙酸酯)二氢氯化物

[0320] ^1H NMR (300MHz, D_2O) 87.73 (d, 1H), 7.71 (m, 2H), 7.50 (m, 3H), 7.40 (d, 1H), 6.81 (s, 1H), 4.83 (m, H), 3.39 (m, 4H), 3.374 (d, 2H), 3.37 (m, 2H)。LC: 100%。MS:计算值:396.36,发现值:397.1 (M+1)。元素分析:计算值C: 52.73,发现值C:52.55;MS:计算的H:4.85,发现的H:4.80,LC:计算的N 5.86,发现的:5.92,计算的C1:14.82,发现的C1:14.99。

[0321] (2S,2' S)-4-氧代-2-苯基-4H-色烯-7,8-二基-双(2-氨基-3-甲基丁酸酯)二氢氯化物。

[0322] ^1H NMR (300MHz, D_2O) 87.88 (d, 1H), 7.58 (m, 3H), 7.41 (m, 3H), 6.68 (s, 1H), 4.77 (s, H), 4.49 (d, 1H), 4.44 (d, 1H), 2.65 (m, 2H), 1.19 (m, 9H), 1.06 (m, 4H)。LC:0.15当量缬氨酸。MS:计算值:452.5,发现值:453.2 (M+1)。元素分析:计算值C:55.07,发现值C:54.87;MS:计算的H:5.95,发现的 H:45.82,LC:计算的N 5.14,发现的:5.22,计算的C1:13.00,发现的 C1:13.08。

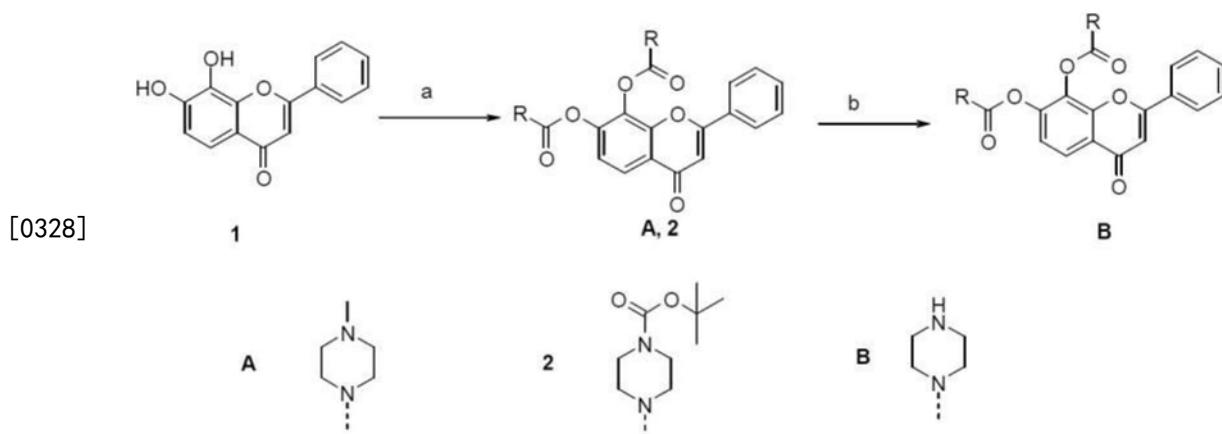
[0323] 4-氧代-2-苯基-4H-色烯-7,8-二基-双(3-甲基氨基丙酸酯)二氢氯化物

[0324] ^1H NMR (300MHz, D_2O) 87.94 (d, 1H), 7.70 (d, 2H), 7.47 (m, 3H), 7.39 (d, 1H), 6.80 (s, 1H), 4.83 (m, H), 3.43 (m, 4H), 3.28 (d, 2H), 3.21 (m, 2H) .2.77 (s, 3H), 2.72 (s, 3H)。LC: 100%。MS:计算值:424.45,发现值:425.2 (母体 +1)。元素分析:计算值C:52.85,发现值C: 53.09;MS:计算的H: 5.44,发现的H:5.18,LC:计算的N 5.36,发现的:5.30,计算的C1:14.92,发现的C1:14.96。

[0325] 4-氧代-2-苯基-4H-色烯-7,8-二基-双(2-(甲基氨基)乙酸酯)二氢氯化物

[0326] ^1H NMR (300MHz, D_2O) 87.94 (d, 1H), 7.75 (d, 2H), 7.48 (m, 5H), 6.80 (s, 1H), 4.80 (m, H), 4.55 (s, 2H), 4.53 (d, 2H), 2.93 (d, 7H)。LC:90%。MS:计算 值:396.36,发现值:片段化。NMR:元素分析:计算值C:53.74,发现值 C:53.58;计算的H:4.72,发现的H:4.69,LC:计算的N 5.97,发现的: 5.90,计算的C1:15.11,发现的C1:15.02。

[0327] 4-氧代-2-苯基-4H-色烯-7,8-二基双(哌嗪-1-羧酸酯)和4-氧代-2-苯基-4H-色烯- 7,8-二基双(4-甲基哌嗪-1-羧酸酯)



[0329] 化合物A-4-氧代-2-苯基-4H-色烯-7,8-二基双(4-甲基哌嗪-1-羧酸酯)。在-78℃下,向1-甲基哌嗪(3.9g,39.2mmol)在无水THF(100mL)中的溶液里添加三光气(3.9g,13.1mmol)。将该混合物在-78℃下搅拌1h,然后加温至0℃。将该溶剂在真空下去除,然后将丙酮(100mL)、水(10mL)和吡啶(10mL)添加至该残余物。将该混合物再次冷却至0℃并且添加化合物1(1.0g,3.9mmol)。将该反应混合物在室温搅拌过夜。将该混合物进行浓缩并且添加水(100mL),然后用EtOAc(100mL×3)萃取。将合并的有机层用盐水洗涤,经Na₂SO₄干燥,浓缩,并且将残余物通过硅胶柱层析(洗脱液:石油醚/乙酸乙酯=2/1)进行纯化,以给出呈淡黄色固体的化合物A(0.40g,产率20.2%)。¹H NMR(300MHz,CDCl₃):(ppm)8.08(d,J=9.0Hz,1H),7.84(d,J=6.3Hz,2H),7.53-7.49(m,3H),7.30(d,J=9.0Hz,1H),6.79(s,1H),3.85-3.58(m,8H),2.53-2.45(m,8H),2.39(s,3H),2.36(s,3H);在214nm处>98%,MS(ESI)m/z=507.2[M+H]⁺。

[0330] 化合物2.程序是与上文相同的,以给出0.81g呈白色的固体(30.4%产率)。¹H NMR(300MHz,CDCl₃):(ppm)8.10(d,J=8.7Hz,1H),7.81(d,J=8.1Hz,2H),7.52-7.45(m,3H),7.31(d,J=9.0Hz,1H),6.79(s,1H),3.78-3.45(m,16H),1.51(s,9H),1.49(s,9H)。

[0331] 化合物B-4-氧代-2-苯基-4H-色烯-7,8-二基双(哌嗪-1-羧酸酯)二氢氯化物。向化合物2(0.5g,0.74mmol)在二噁烷(5mL)中的溶液里添加2M HCl/二噁烷(5mL)。将该混合物在室温下搅拌2h。将该沉淀通过过滤收集并且然后用MeOH和Et₂O洗涤,以给出呈白色固体的化合物B(270.0mg,产率48.5%,2当量HCl盐)。¹H NMR(300MHz,DMSO-d₆):(ppm)9.78-9.45(br,4H),7.99-7.95(m,3H),7.67-7.63(m,3H),7.51(d,J=8.7Hz,1H),7.11(s,1H),4.05-3.70(m,8H),3.27-3.14(m,8H);在214nm处>98%,MS(ESI)m/z=479.1[M+H]⁺。

[0332] 代谢研究

[0333] 代谢研究表明在肝脏中,苯邻二酚基团通过葡萄糖醛酸化、硫酸化和甲基化共轭,这在口服给药时导致差的口服生物利用度。在C57BL6小鼠中的PK研究显示7,8-DHF展示大约5%口服生物利用度。大多数的7,8-DHF是共轭的并且在30min之内代谢。合成具有7,8-DHF中的儿茶酚基团上的不同部分的衍生物。监测这些衍生物的肠微粒体稳定性、肝微粒体稳定和血浆稳定性。此外,检查具有有利的化学稳定性和Caco-2渗透性的化合物。

[0334] 显著地,R7在pH 1.2和7.4缓冲液中均是稳定的,这表明这个衍生物具有希望的化学稳定性。选择R7和R13来分析它们在体内的PK谱。在72.5 mg/kg(其与50mg/kg的7,8-DHF是分子等效的)口服给予之后的不同时间点检查在大脑中7,8-DHF的浓度。在血浆中,

对于R13来说,7,8-DHF在大 约100min处达到峰值,然而亲本化合物7,8-DHF的给予发生在10min处。R13的口服生物利用度是大约10%。前药R13显著延长了7,8-DHF大脑利用 度并且最高浓度发生在4h处,而亲本7,8-DHF在4h之后未检测到(图 4)。

[0335] 测试氨基甲酸酯R7。R7展示大约35%口服生物利用度。在口服给药 时,来自R7 (78mg/kg, 大约50mg/kg 亲本化合物剂量) 的7,8-DHF血浆浓 度高于亲本化合物7,8-DHF (50mg/kg口服)。7,8-DHF在血浆中在8h处是 可检测的,表明该前药在循环系统中可持续地释放7,8-DHF。因此,其半衰 期 $t_{1/2}$ 是大约195min, $T_{\text{最大}}=60\text{min}$ 。对于亲本 (7,8-DHF) 来说, 该 $C_{\text{最大}}$ 血浆 [7,8-DHF] 是70ng/ml, 而R7是262ng/ml。R7/亲本化合物的 $AUC_{\text{最后}}$ 比 率是 $46949/6500=7.2$ 。

[0336] 从体内PK研究中监测在小鼠大脑中的TrkB信号传导。免疫印迹分析证 实TrkB和它的下游p-Akt信号传导在口服给予R7时被有效力地活化,与血 浆中的7,8-DHF浓度紧密关联。药效动力学 (PD) 研究与体内PK数据良好 拟合,强调了从R7释放的7,8-DHF触发小鼠 大脑中的长效的TrkB信号传 导。

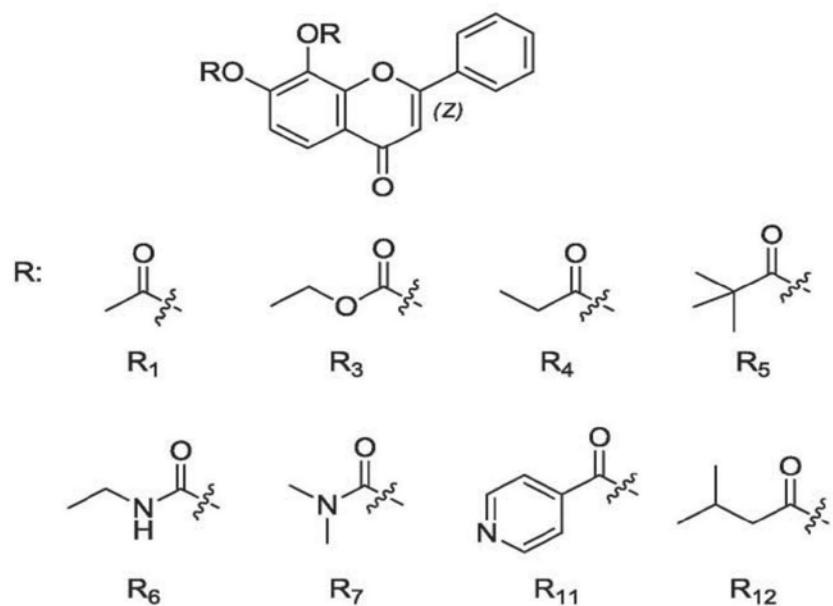


图1

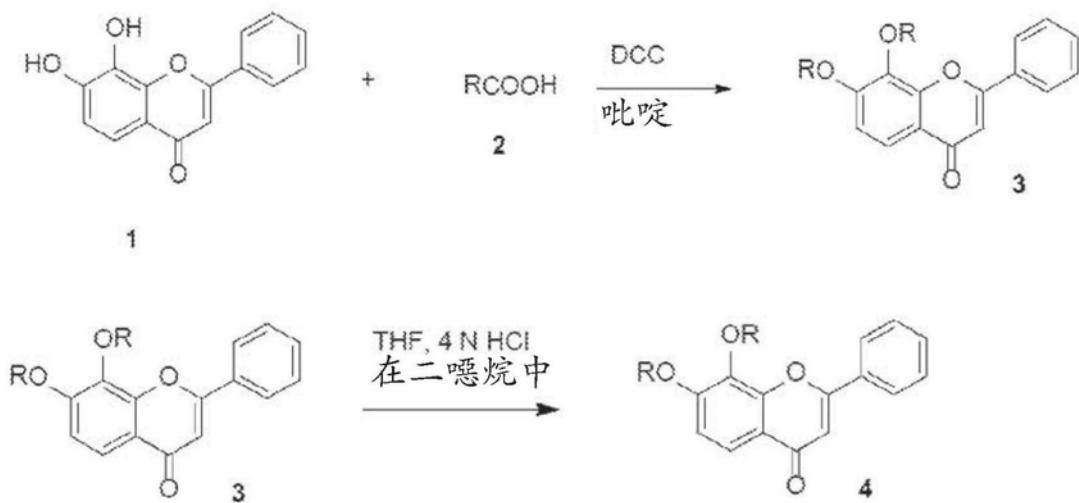


图2

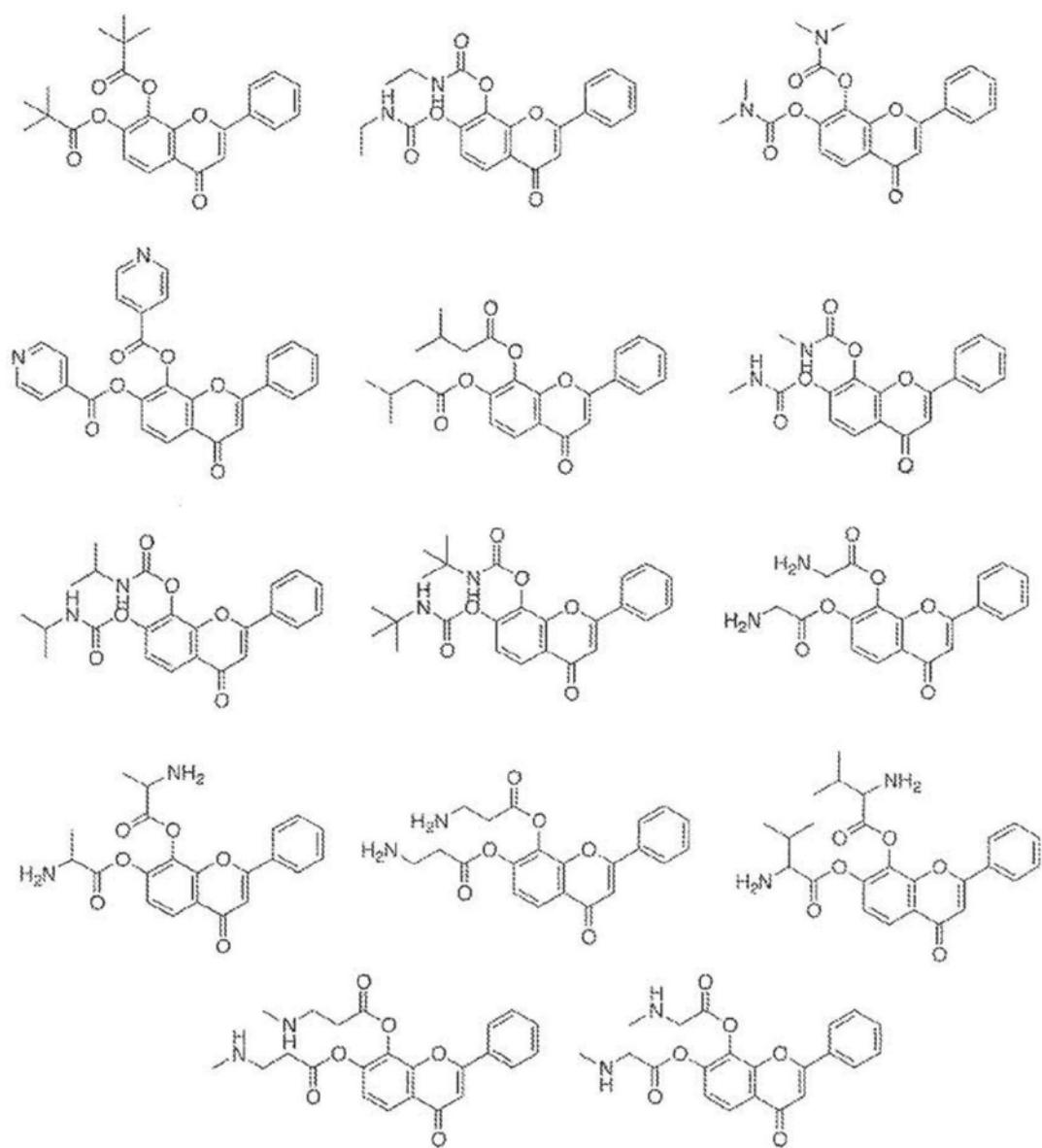


图3

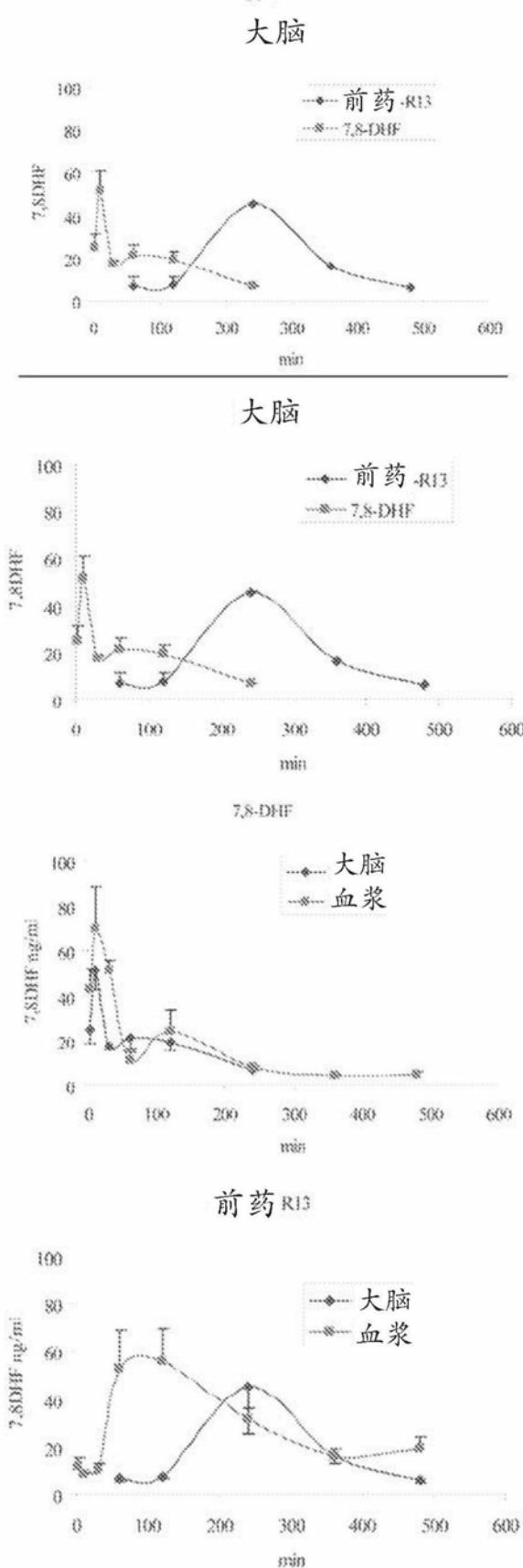


图4

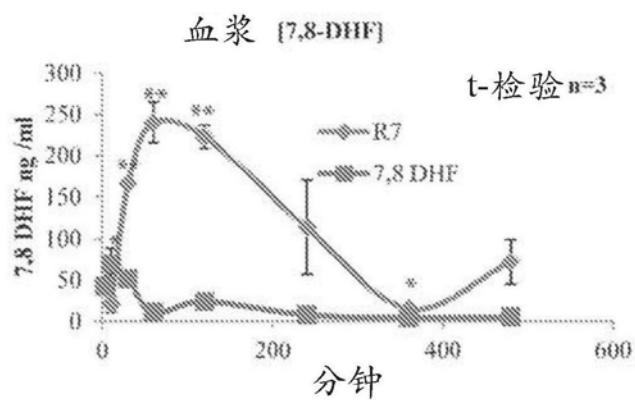


图5

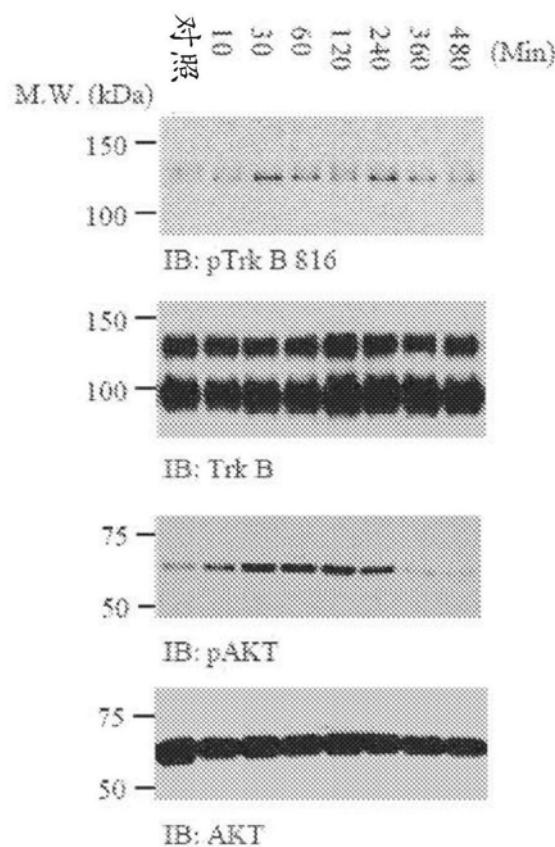


图6