



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 119095832 A

(43) 申请公布日 2024. 12. 06

(21) 申请号 202380029958.0

(22) 申请日 2023.04.19

(30) 优先权数据

63/333,391 2022.04.21 US

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2024.09.24

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/US2023/019112 2023.04.19

(87) PCT国际申请的公布数据

W02023/205245 EN 2023.10.26

(71) 申请人 泽夫拉治疗公司

地址 美国

(72) 发明人 S·冈瑟 S·贝拉 A·史密斯

T·米克尔

(74) 专利代理机构 中国贸促会专利商标事务所
有限公司 11038

专利代理师 陈樱樱

(51) Int.Cl.

C07D 307/20 (2006.01)

C07D 307/30 (2006.01)

A61K 31/34 (2006.01)

A61P 25/20 (2006.01)

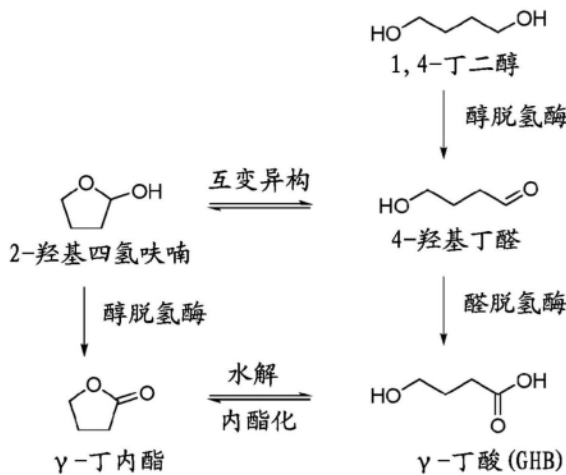
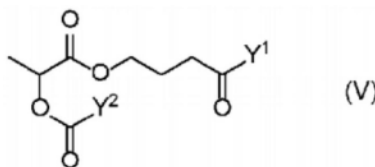
权利要求书4页 说明书63页 附图9页

(54) 发明名称

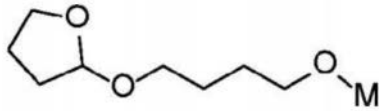
γ -羟基丁酸酯递送化合物以及制备和使用它们的方法

(57) 摘要

公开了一种或多种包含化学修饰的 γ -羟基丁酸酯 (GHB)、2-羟基四氢呋喃和/或1,4-丁二醇的化合物、以及这样的化合物的盐 (GHB递送化合物及其盐)。还公开了包含至少一种GHB递送化合物或其盐的组合物、制备这样的化合物的方法以及使用这样的GHB递送化合物和组合物的方法。还公开了使用所述化合物的治疗方法。



1. 具有式V的结构化合物:



式 V

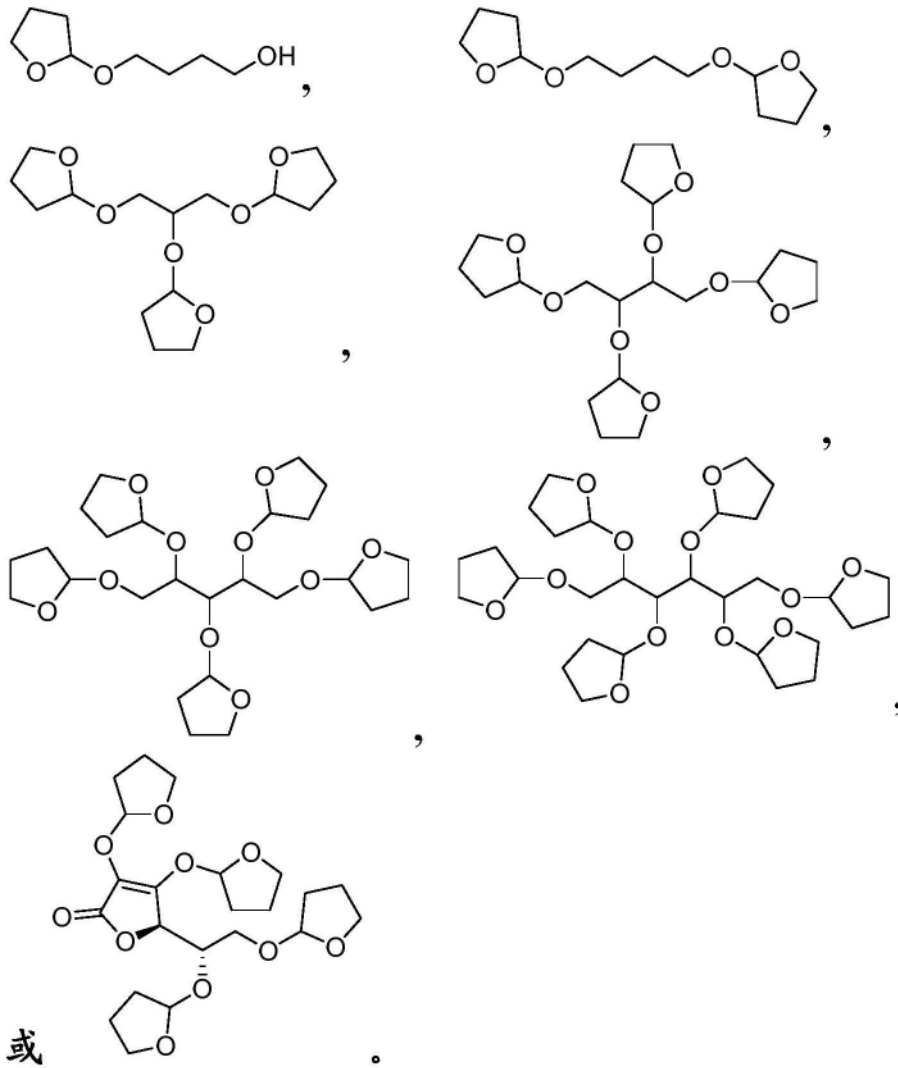
或其药学上可接受的盐;

其中M选自氢、1,4-丁二醇、2-羟基四氢呋喃、 γ -羟基丁酸酯、糖醇、乙二醇、甘油、赤藓醇、苏糖醇、阿糖醇、木糖醇、核糖醇、甘露醇、山梨醇、半乳糖醇、岩藻糖醇、艾杜糖醇、肌醇、庚七醇、异麦芽酮糖醇、乳糖醇、麦芽三糖醇、麦芽四糖醇、聚葡萄糖醇、 γ -氨基丁酸、磷酸酯、硫酸酯、氨基磺酸酯、烯基、烯基氨基羰基、烷氧基、烷氧基羰基、烷基、烷基氨基、烷基氨基羰基、烷基铵、烷基羰基、烷基羰基氨基、烷基羰基氧基、烷基亚磺酰基、烷基磺酰基、烷基硫基、炔基、炔基氨基羰基、胺、氨基、氨基羰基、铵、芳基、被取代的芳基、芳基烯基、芳基烷氧基、芳基烷基、芳基炔基、芳基氨基、芳基氨基羰基、芳基铵、芳基偶氮基、芳基羰基、芳基羰基氨基、芳基羰基氧基、芳基环烷基、芳氧基、芳氧基烷基、芳基亚磺酰基、芳基亚磺酰基烷基、芳基磺酰基、芳基磺酰基氨基、芳基硫基、芳基硫基烷基、氰基、环烯基、环烯基烷基、羧基、环烷基、环烷基烷基、环烷基氨基、环烷基氧基、环炔基、环杂烷基、环杂烷基烷基、卤代、卤代烷氧基、卤代烷基、杂芳基、杂芳基烯基、杂芳基烷基、杂芳基氨基、杂芳基羰基、杂芳基羰基氨基、杂芳基氧代、杂芳基氧基、杂芳基亚磺酰基、杂芳基磺酰基、杂芳基硫基、硝基、多环烯基、多环烯基烷基、多环烷基、多环烷基烷基、聚乙二醇、硫醇、氨基酸、肽、其盐、及其组合。

2. 权利要求1所述的化合物,其中所述氨基酸选自丙氨酸、精氨酸、天冬酰胺、天冬氨酸、半胱氨酸、谷氨酰胺、谷氨酸、甘氨酸、组氨酸、异亮氨酸、亮氨酸、赖氨酸、甲硫氨酸、苯丙氨酸、脯氨酸、丝氨酸、苏氨酸、色氨酸、酪氨酸、缬氨酸、及其盐。

3. 权利要求1或2所述的化合物,其中所述肽是二肽或三肽。

4. 权利要求1所述的化合物,其中所述化合物选自



5. 一种组合物,其包含权利要求1-4所述的化合物或所述化合物的药学上可接受的盐,其中所述药学上可接受的盐选自乙酸盐、L-天冬氨酸盐、苯磺酸盐、碳酸氢盐、碳酸盐、D-樟脑磺酸盐、L-樟脑磺酸盐、柠檬酸盐、乙二磺酸盐、甲酸盐、富马酸盐、葡萄糖酸盐、氢溴酸盐/溴化物、盐酸盐/氯化物、D-乳酸盐、L-乳酸盐、D,L-乳酸盐、D,L-苹果酸盐、L-苹果酸盐、甲磺酸盐、扑酸盐、磷酸盐、琥珀酸盐、硫酸盐、硫酸氢盐、D-酒石酸盐、L-酒石酸盐、D,L-酒石酸盐、内消旋-酒石酸盐、苯甲酸盐、葡庚糖酸盐、D-葡萄糖醛酸盐、羟苯酰苯酸盐、羟乙基磺酸盐、丙二酸盐、甲基硫酸盐、2-萘磺酸盐、烟酸盐、硝酸盐、乳清酸盐、硬脂酸盐、甲苯磺酸盐、硫氰酸盐、醋茶碱盐、醋甘氨酸盐、氨基水杨酸盐、抗坏血酸盐、硼酸盐、丁酸盐、樟脑酸盐、樟脑碳酸盐、癸酸盐、己酸盐、胆酸盐、环戊烷丙酸盐、二氯乙酸盐、依地酸盐(edentate)、乙基硫酸盐、糠酸盐(furate)、夫西地酸盐、半乳糖二酸盐、半乳糖醛酸盐、没食子酸盐、龙胆酸盐、谷氨酸盐、戊二酸盐、甘油磷酸盐、庚酸盐、羟基苯甲酸盐、马尿酸盐、苯基丙酸盐、碘化物、昔萘酸盐、乳糖酸盐、月桂酸盐、马来酸盐、扁桃酸盐、甲磺酸盐、肉豆蔻酸盐、萘二磺酸盐、油酸盐、草酸盐、棕榈酸盐、苦味酸盐、新戊酸盐、丙酸盐、焦磷酸盐、水杨酸盐、水杨酸硫酸盐、磺基水杨酸盐、鞣酸盐、对苯二甲酸盐、硫代水杨酸盐、三溴酚盐(tribrophenate)、戊酸盐、丙戊酸盐、己二酸盐、4-乙酰氨基苯甲酸盐、樟脑磺酸盐、辛酸盐、依托酸盐、乙磺酸盐、乙醇酸盐、硫氰酸盐、十一烯酸盐、钠、钾、钙、镁、锌、铝、锂、胆碱

盐、赖氨酸鎘盐、铵、氨基丁三醇(troethamine)、及其混合物。

6. 在有此需要的受试者中预防或治疗睡眠障碍或睡眠综合征的方法,所述方法包括给所述受试者施用包含权利要求5所述的组合物的组合物。

7. 权利要求6所述的方法,其中所述睡眠障碍是退行性神经学疾病或障碍的症状和/或是使用药物或治疗性化合物治疗退行性神经学疾病或障碍的副作用,其中所述退行性神经学疾病或障碍选自帕金森病、原发性帕金森症、震颤麻痹和特发性帕金森症。

8. 权利要求6至7中的任一项所述的方法,其中所述组合物进一步包含金刚烷胺、aplindore、阿扑吗啡、苯扎托品、溴隐亭、卡比多巴、恩他卡朋、非诺多泮、伊曲茶碱、左旋多巴(L-多巴)、奥匹卡朋、普拉克索、雷沙吉兰、罗匹尼罗、罗替戈汀、沙芬酰胺、托卡朋、苯海索、苯丙胺、阿莫达非尼、咖啡因、马吲哚、哌甲酯、莫达非尼、替洛利生、瑞波西汀、samelisant、serdexmethylphenidate、solriamfetol或其组合。

9. 权利要求6至8中的任一项所述的方法,其中所述睡眠障碍是与中枢性嗜睡病障碍、阻塞性睡眠呼吸暂停或轮班工作障碍相关的白天过度嗜睡,其中所述中枢性嗜睡病障碍选自1型发作性睡病(伴有猝倒症)、2型发作性睡病、特发性睡眠过度、Kleine-Levin综合征、因医学病症引起的睡眠过度、因药物或物质引起的睡眠过度、与精神病学病症相关的睡眠过度和睡眠不足综合征。

10. 权利要求5所述的组合物或权利要求6-9中的任一项所述的方法,其中所述组合物进一步包含一种或多种赋形剂,其中所述赋形剂选自抗粘着剂、粘合剂、包衣剂、崩解剂、填充剂、矫味剂、染料、着色剂、助流剂、润滑剂、防腐剂、吸着剂、甜味剂、其衍生物、及其组合。

11. 权利要求5所述的组合物或权利要求6至10中的任一项所述的方法,组合物具有约每天1至2次的给药方案。

12. 权利要求5所述的组合物或权利要求6至11中的任一项所述的方法,其中所述组合物具有约每天1次的给药方案,其中将所述组合物口服施用给人或动物受试者。

13. 一种试剂盒,其包含治疗有效量的权利要求1至4中的任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐及其使用说明书,其中所述化合物呈单位剂型,且其中进一步所述单位剂型选自舌下片、软糖片、咀嚼片、速溶片、片剂、胶囊剂、胶囊形片剂、药片、锭剂、口服粉剂、溶液、液体、薄条、口腔薄膜(OTF)、口腔条、糖浆剂、混悬剂、浆剂、小药囊、含服片和栓剂。

14. 根据权利要求13所述的试剂盒,其中所述试剂盒进一步包含另外的治疗性化合物,其中所述另外的治疗性化合物选自金刚烷胺、aplindore、阿扑吗啡、苯扎托品、溴隐亭、卡比多巴、恩他卡朋、非诺多泮、伊曲茶碱、左旋多巴(L-多巴)、奥匹卡朋、普拉克索、雷沙吉兰、罗匹尼罗、罗替戈汀、沙芬酰胺、托卡朋、苯海索、苯丙胺、阿莫达非尼、咖啡因、马吲哚、哌甲酯、莫达非尼、替洛利生、瑞波西汀、samelisant、serdexmethylphenidate、solriamfetol、及其组合。

15. 根据权利要求14所述的试剂盒,其中所述另外的治疗性化合物呈单位剂型,其中所述单位剂型选自舌下片、软糖片、咀嚼片、速溶片、片剂、胶囊剂、胶囊形片剂、药片、锭剂、口服粉剂、溶液、液体、薄条、口腔薄膜(OTF)、口腔条、糖浆剂、混悬剂、浆剂、小药囊、含服片和栓剂。

16. 根据权利要求15所述的试剂盒,其中权利要求1至4中的任一项所述的化合物呈液体剂型且所述另外的治疗性化合物呈口服粉剂形式或小药囊形式。

17. 根据权利要求16所述的试剂盒,其中在施用之前将所述另外的治疗性化合物加入所述化合物的液体剂型中。

18. 一种口服制剂,其包含治疗有效剂量的权利要求1至4中的任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐。

19. 权利要求18所述的口服制剂,其中所述口服制剂进一步包含一种或多种赋形剂,其中所述赋形剂选自抗粘着剂、粘合剂、包衣剂、崩解剂、填充剂、矫味剂、染料、着色剂、助流剂、润滑剂、防腐剂、吸着剂、甜味剂、其衍生物、及其组合。

20. 权利要求18或权利要求19所述的口服制剂,其中所述治疗有效剂量呈单位剂型,其中所述单位剂型选自舌下片、软糖片、咀嚼片、速溶片、片剂、胶囊剂、胶囊形片剂、药片、锭剂、口服粉剂、溶液、液体、薄条、口腔薄膜(OTF)、口腔条、糖浆剂、混悬剂、浆剂、小药囊和含服片。

21. 权利要求18-20中的任一项所述的口服制剂,其中所述口服制剂具有约每天1至2次的给药方案。

22. 权利要求18至21中的任一项所述的口服制剂,其中所述口服制剂具有约每天1次的给药方案,其中将所述口服制剂口服施用给人或动物受试者。

γ-羟基丁酸酯递送化合物以及制备和使用它们的方法

[0001] 相关申请的交叉引用

[0002] 本申请要求2022年4月21日提交的美国临时专利申请号63/333,391的权益,其通过引用整体并入本文。

[0003] 背景

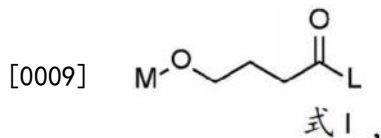
[0004] γ-羟基丁酸酯(Gamma-hydroxybutyrate或γ-hydroxybutyrate,“GHB”)是一种快速起效的CNS(中枢神经系统)抑制剂和天然存在的神经递质。GHB的药用盐(包括羟丁酸钠(XYREM®)以及混合的羟丁酸钙、羟丁酸镁、羟丁酸钾和羟丁酸钠(XYWAV®))已经获得美国FDA批准用于治疗发作性睡病和特发性睡眠过度。

[0005] 尽管不希望受任何特定理论约束,但人们认为这些药物制品主要通过产生镇静作用和改善睡眠巩固来发挥作用,从而实现更好的夜间休息和更少的白天嗜睡。但是,部分由于次优的药代动力学和口服生物利用度,需要高剂量的药物。因此,目前批准的药物要求患者分两剂施用药物。第一剂在睡前服用,并且第二剂通常在约2.5至约4小时后服用。因此,需要具有改善的药代动力学的治疗选择,包括例如更高的口服生物利用度和/或更长的作用持续时间。

[0006] 简要概述

[0007] 本技术提供了一种或多种将GHB递送给人或动物受试者的化合物。在某些方面,与羟丁酸钠(NaGHB)相比,这些化合物具有增加的生物利用度或更长的作用持续时间,或两者。在其它方面,基于其改进的生物利用度,本技术的化合物可以以与NaGHB相比具有治疗等效性的较低摩尔剂量施用给人或动物受试者。这些GHB递送化合物是γ-羟基丁酸酯的前药或前体、这样的化合物的盐及其组合。在某些方面,本发明/目前描述的技术的GHB前药2-羟基四氢呋喃(2-OH-THF)和1,4-丁二醇(BD)提供与NaGHB相比类似或改进的GHB口服生物利用度、类似或延长的GHB释放和/或降低的或零钠含量。当按预期施用,目前描述的和要求保护的技术的化合物在人或动物受试者中提供GHB的治疗性血浆浓度。

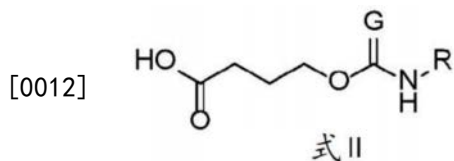
[0008] 在本技术的至少一个方面,提供了具有如在式I中所示的结构化合物:




[0010] 或其药学上可接受的盐;其中L选自羟基、γ-羟基丁酸酯、γ-氨基丁酸、1,4-丁二醇、2-羟基四氢呋喃、磷酸酯、硫酸酯、氨基磺酸酯、烯基、烯基氨基羰基、烷氧基、烷氧基羰基、烷基、烷基氨基、烷基氨基羰基、烷基铵、烷基羰基、烷基羰基氨基、烷基羰基氧基、烷基亚磺酰基、烷基磺酰基、烷基硫基、炔基、炔基氨基羰基、氨基酸、肽、其盐、及其组合;且其中M选自氢、γ-羟基丁酸酯、γ-氨基丁酸、1,4-丁二醇、2-羟基四氢呋喃、糖醇、乙二醇、甘油、赤藓醇、苏糖醇、阿糖醇、木糖醇、核糖醇、甘露醇、山梨醇、半乳糖醇、岩藻糖醇、艾杜糖醇、肌醇、庚七醇、异麦芽酮糖醇、乳糖醇、麦芽三糖醇、麦芽四糖醇、聚葡萄糖醇、磷酸酯、硫酸酯、氨基磺酸酯、烯基、烯基氨基羰基、烷氧基、烷氧基羰基、烷基、烷基氨基、烷基氨基羰基、烷基铵、烷基羰基、烷基羰基氨基、烷基羰基氧基、烷基亚磺酰基、烷基磺酰基、烷基硫基、炔

基、炔基氨基羰基、胺、氨基、氨基羰基、铵、芳基、被取代的芳基、芳基烯基、芳基烷氧基、芳基烷基、芳基炔基、芳基氨基、芳基氨基羰基、芳基铵、芳基偶氮基、芳基羰基、芳基羰基氨基、芳基羰基氧基、芳基环烷基、芳氧基、芳氧基烷基、芳基亚磺酰基、芳基亚磺酰基烷基、芳基磺酰基、芳基磺酰基氨基、芳基硫基、芳基硫基烷基、氰基、环烯基、环烯基烷基、羧基、环烷基、环烷基烷基、环烷基氨基、环烷基氧基、环炔基、环杂烷基、环杂烷基烷基、卤代、卤代烷氧基、卤代烷基、杂芳基、杂芳基烯基、杂芳基烷基、杂芳基氨基、杂芳基羰基、杂芳基羰基氨基、杂芳基氧代、杂芳基氧基、杂芳基亚磺酰基、杂芳基磺酰基、杂芳基硫基、硝基、多环烯基、多环烯基烷基、多环烷基、多环烷基烷基、聚乙二醇、硫醇、氨基酸、肽、其盐、及其组合。

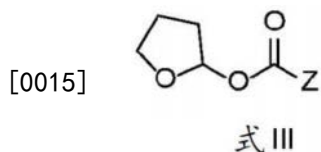
[0011] 本技术的另一个方面包括具有如在式II中所示的结构化合物:



[0013] 或其药学上可接受的盐;其中G是S或O,且R选自  氢、烯基、烯基氨基羰基、

烷氧基、烷氧基羰基、烷基、烷基氨基、烷基氨基羰基、烷基铵、烷基羰基、烷基羰基氨基、烷基羰基氧基、烷基亚磺酰基、烷基磺酰基、烷基硫基、炔基、炔基氨基羰基、胺、氨基、氨基羰基、铵、芳基、被取代的芳基、芳基烯基、芳基烷氧基、芳基烷基、芳基炔基、芳基氨基、芳基氨基羰基、芳基铵、芳基偶氮基、芳基羰基、芳基羰基氨基、芳基羰基氧基、芳基环烷基、芳氧基、芳氧基烷基、芳基亚磺酰基、芳基亚磺酰基烷基、芳基磺酰基、芳基磺酰基氨基、芳基硫基、芳基硫基烷基、氰基、环烯基、环烯基烷基、羧基、环烷基、环烷基烷基、环烷基氨基、环烷基氧基、环炔基、环杂烷基、环杂烷基烷基、卤代、卤代烷氧基、卤代烷基、杂芳基、杂芳基烯基、杂芳基烷基、杂芳基氨基、杂芳基羰基、杂芳基羰基氨基、杂芳基氧代、杂芳基氧基、杂芳基亚磺酰基、杂芳基磺酰基、杂芳基硫基、羟基、硝基、多环烯基、多环烯基烷基、多环烷基、多环烷基烷基、聚乙二醇、硫醇、氨基酸、肽、其盐、及其组合;且其中R¹是氨基酸或肽(例如,二肽或三肽)。

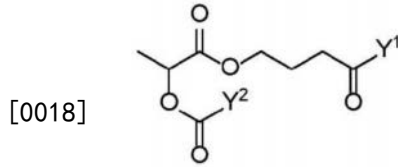
[0014] 本技术的另一个方面包括具有式III的结构化合物:



[0016] 或其药学上可接受的盐;其中Z选自 γ -羟基丁酸酯、 γ -氨基丁酸、1,4-丁二醇、2-羟基四氢呋喃、烯基、烯基氨基羰基、烷氧基、烷氧基羰基、烷基、烷基氨基、烷基氨基羰基、烷基铵、烷基羰基、烷基羰基氨基、烷基羰基氧基、烷基亚磺酰基、烷基磺酰基、烷基硫基、炔基、炔基氨基羰基、胺、氨基、氨基羰基、铵、芳基、被取代的芳基、芳基烯基、芳基烷氧基、芳基烷基、芳基炔基、芳基氨基、芳基氨基羰基、芳基铵、芳基偶氮基、芳基羰基、芳基羰基氨基、芳基羰基氧基、芳基环烷基、芳氧基、芳氧基烷基、芳基亚磺酰基、芳基亚磺酰基烷基、芳基磺酰基、芳基磺酰基氨基、芳基硫基、芳基硫基烷基、氰基、环烯基、环烯基烷基、羧基、环烷基、环烷基烷基、环烷基氨基、环烷基氧基、环炔基、环杂烷基、环杂烷基烷基、二羧酸、卤

代、卤代烷氧基、卤代烷基、杂芳基、杂芳基烯基、杂芳基烷基、杂芳基氨基、杂芳基羰基、杂芳基羰基氨基、杂芳基氧代、杂芳基氧基、杂芳基亚磺酰基、杂芳基磺酰基、杂芳基硫基、羟基、硝基、多环烯基、多环烯基烷基、多环烷基、多环烷基烷基、聚乙二醇、硫醇、氨基酸、肽、其盐、及其组合。

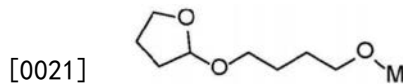
[0017] 本技术的另一个方面包括具有式IV的结构化合物：



式IV

[0019] 其中Y¹和Y²独立地选自羟基、 γ -羟基丁酸酯、 γ -氨基丁酸、1,4-丁二醇、2-羟基四氢呋喃、烯基、烯基氨基羰基、烷氧基、烷氧基羰基、烷基、烷基氨基、烷基氨基羰基、烷基铵、烷基羰基、烷基羰基氨基、烷基羰基氧基、烷基亚磺酰基、烷基磺酰基、烷基硫基、炔基、炔基氨基羰基、胺、氨基、氨基羰基、铵、芳基、被取代的芳基、芳基烯基、芳基烷氧基、芳基烷基、芳基炔基、芳基氨基、芳基氨基羰基、芳基铵、芳基偶氮基、芳基羰基、芳基羰基氨基、芳基羰基氧基、芳基环烷基、芳氧基、芳氧基烷基、芳基亚磺酰基、芳基亚磺酰基烷基、芳基磺酰基、芳基磺酰基氨基、芳基硫基、芳基硫基烷基、氰基、环烯基、环烯基烷基、羧基、环烷基、环烷基烷基、环烷基氨基、环烷基氧基、环炔基、环杂烷基、环杂烷基烷基、卤代、卤代烷氧基、卤代烷基、杂芳基、杂芳基烯基、杂芳基烷基、杂芳基氨基、杂芳基羰基、杂芳基羰基氨基、杂芳基氧代、杂芳基氧基、杂芳基亚磺酰基、杂芳基磺酰基、杂芳基硫基、硝基、多环烯基、多环烯基烷基、多环烷基、多环烷基烷基、聚乙二醇、硫醇、氨基酸、肽、其盐、及其组合。

[0020] 本技术的另一个方面包括具有式V的结构化合物：

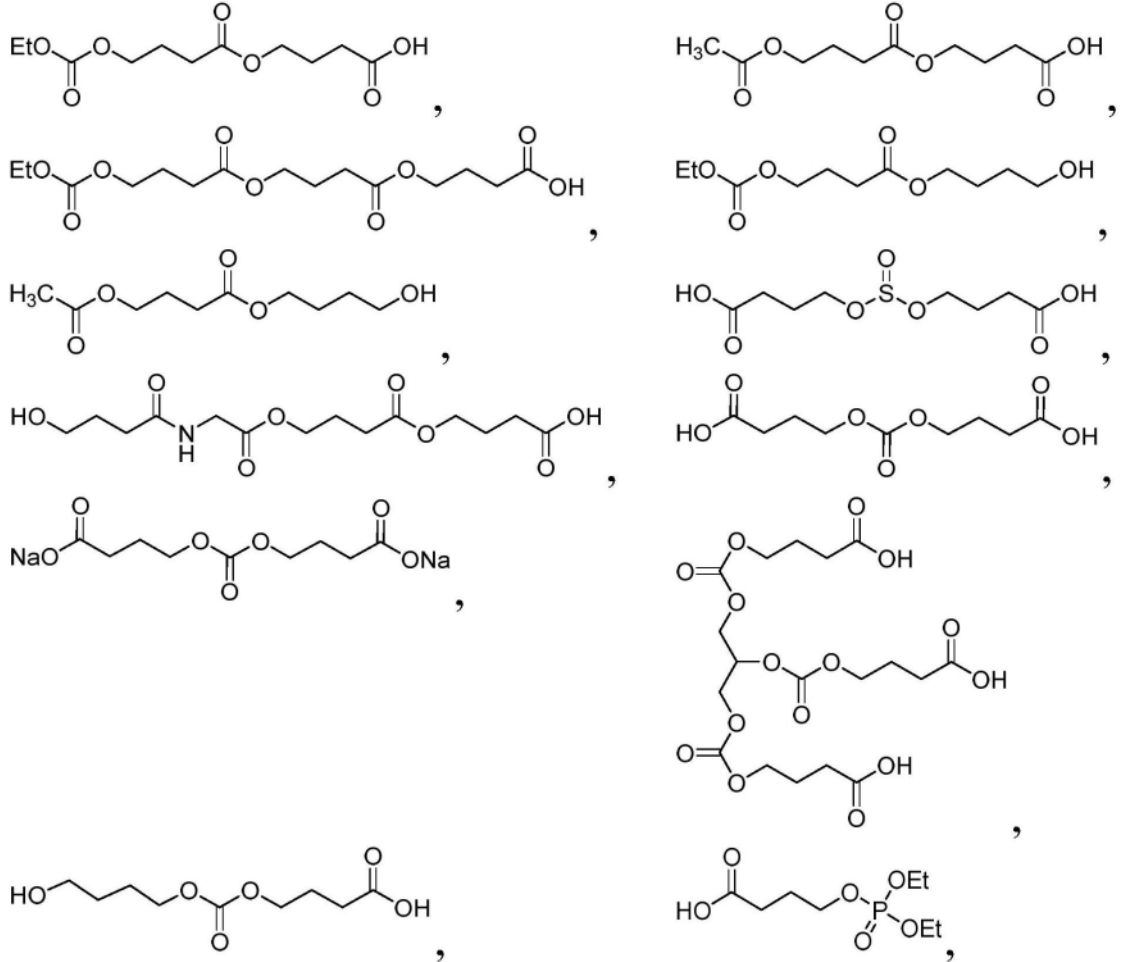


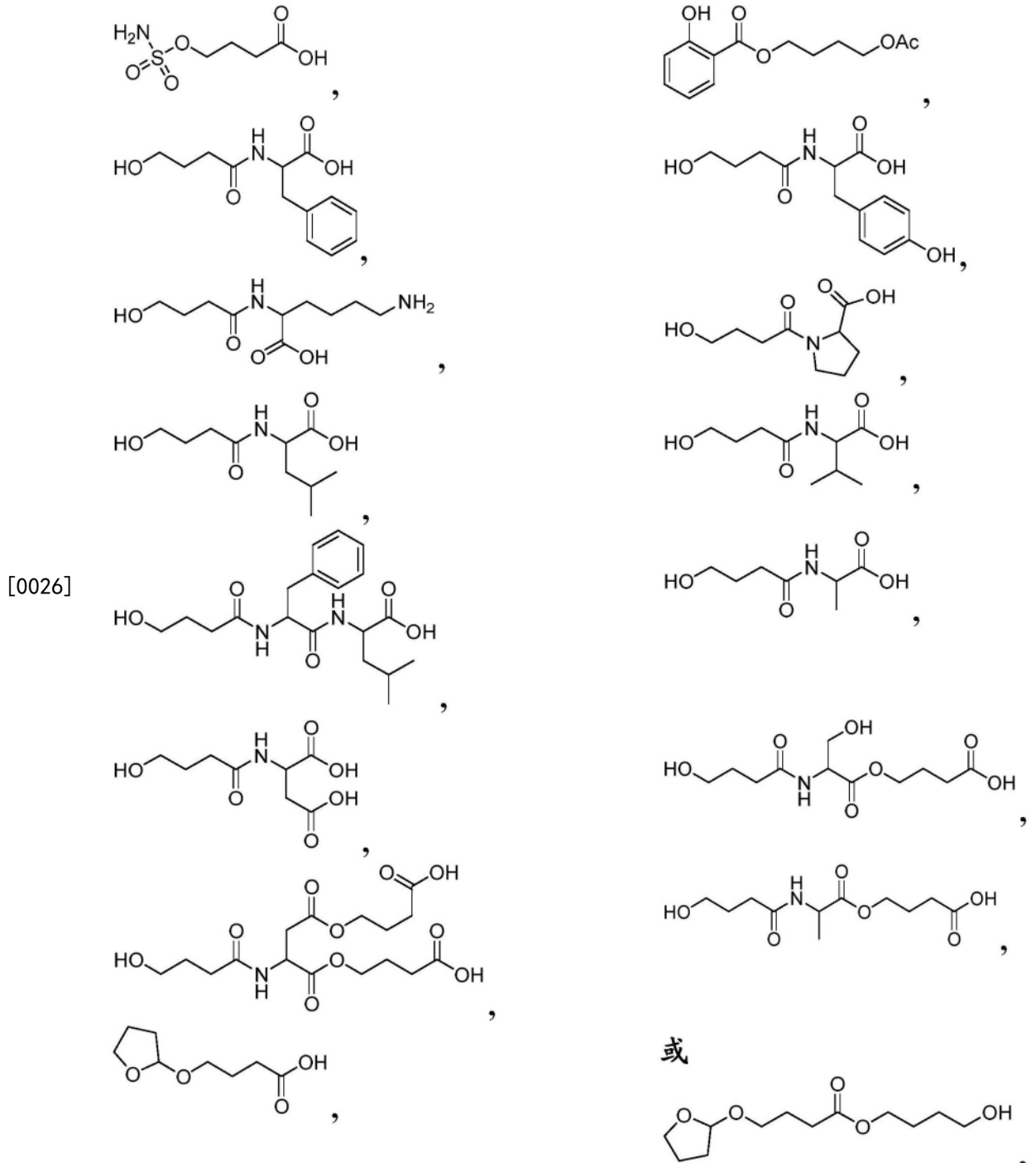
式V

[0022] 或其药学上可接受的盐；其中M选自氢、1,4-丁二醇、2-羟基四氢呋喃、 γ -羟基丁酸酯、糖醇、乙二醇、甘油、赤藓醇、苏糖醇、阿糖醇、木糖醇、核糖醇、甘露醇、山梨醇、半乳糖醇、岩藻糖醇、艾杜糖醇、肌醇、庚七醇、异麦芽酮糖醇、乳糖醇、麦芽三糖醇、麦芽四糖醇、聚葡萄糖醇、 γ -氨基丁酸、磷酸酯、硫酸酯、氨基磺酸酯、烯基、烯基氨基羰基、烷氧基、烷氧基羰基、烷基、烷基氨基、烷基氨基羰基、烷基铵、烷基羰基、烷基羰基氨基、烷基羰基氧基、烷基亚磺酰基、烷基磺酰基、烷基硫基、炔基、炔基氨基羰基、胺、氨基、氨基羰基、铵、芳基、被取代的芳基、芳基烯基、芳基烷氧基、芳基烷基、芳基炔基、芳基氨基、芳基氨基羰基、芳基铵、芳基偶氮基、芳基羰基、芳基羰基氨基、芳基羰基氧基、芳基环烷基、芳氧基、芳氧基烷基、芳基亚磺酰基、芳基亚磺酰基烷基、芳基磺酰基、芳基磺酰基氨基、芳基硫基、芳基硫基烷基、氰基、环烯基、环烯基烷基、羧基、环烷基、环烷基烷基、环烷基氨基、环烷基氧基、环炔基、环杂烷基、环杂烷基烷基、卤代、卤代烷氧基、卤代烷基、杂芳基、杂芳基烯基、杂芳基烷基、杂芳基氨基、杂芳基羰基、杂芳基羰基氨基、杂芳基氧代、杂芳基氧基、杂芳基亚磺酰基、杂芳基磺酰基、杂芳基硫基、硝基、多环烯基、多环烯基烷基、多环烷基、多环烷基烷基、聚乙二醇、硫醇、氨基酸、肽、其盐、及其组合。

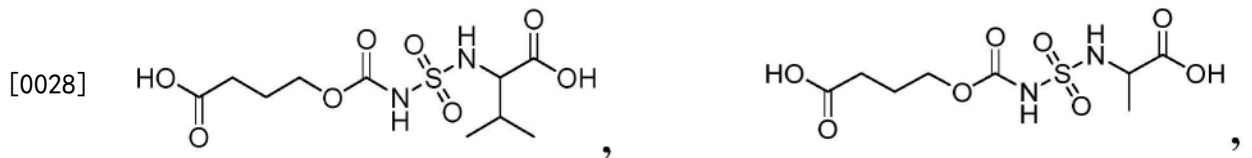
[0023] 在目前描述的技术的某些方面,式I-V中的氨基酸选自丙氨酸、精氨酸、天冬酰胺、天冬氨酸、半胱氨酸、谷氨酰胺、谷氨酸、甘氨酸、组氨酸、异亮氨酸、亮氨酸、赖氨酸、甲硫氨酸、苯丙氨酸、脯氨酸、丝氨酸、苏氨酸、色氨酸、酪氨酸、缬氨酸和/或其盐。在某些方面,所述肽可以是二肽或三肽。

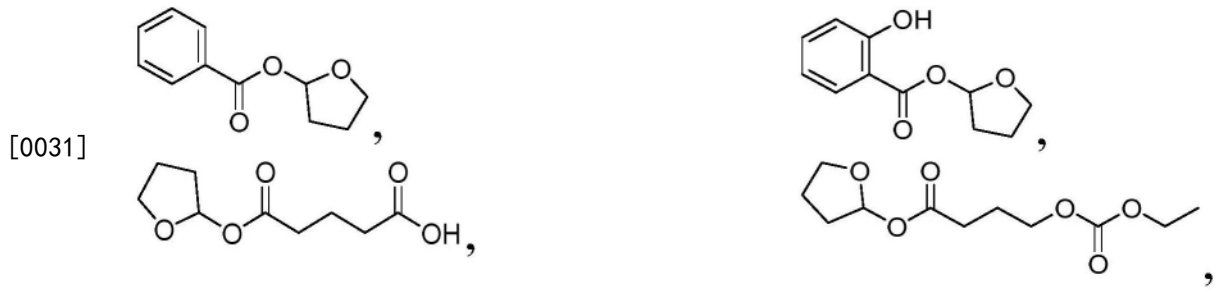
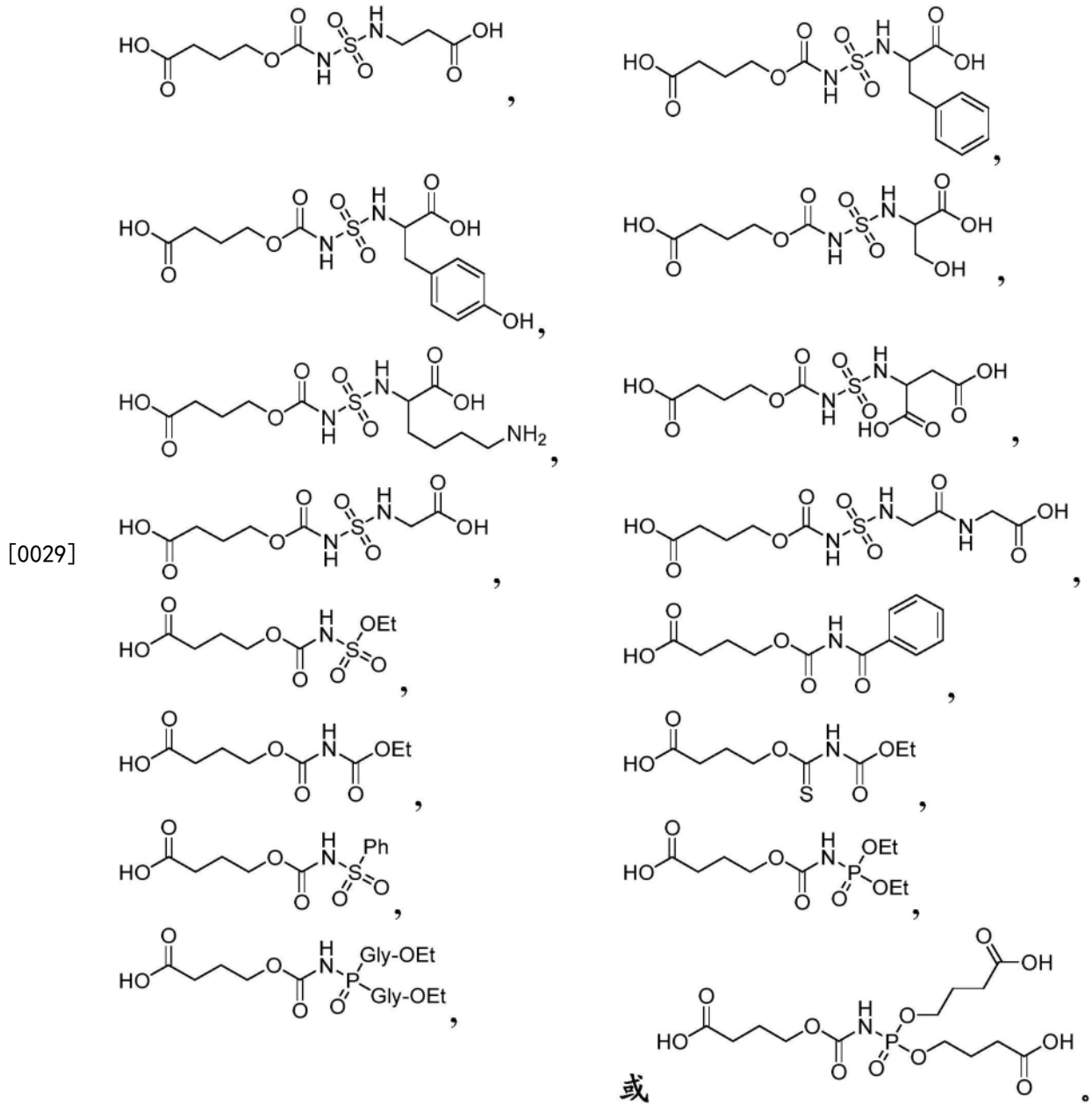
[0024] 在某些方面,目前描述的技术的具有式I的结构至少一种化合物选自

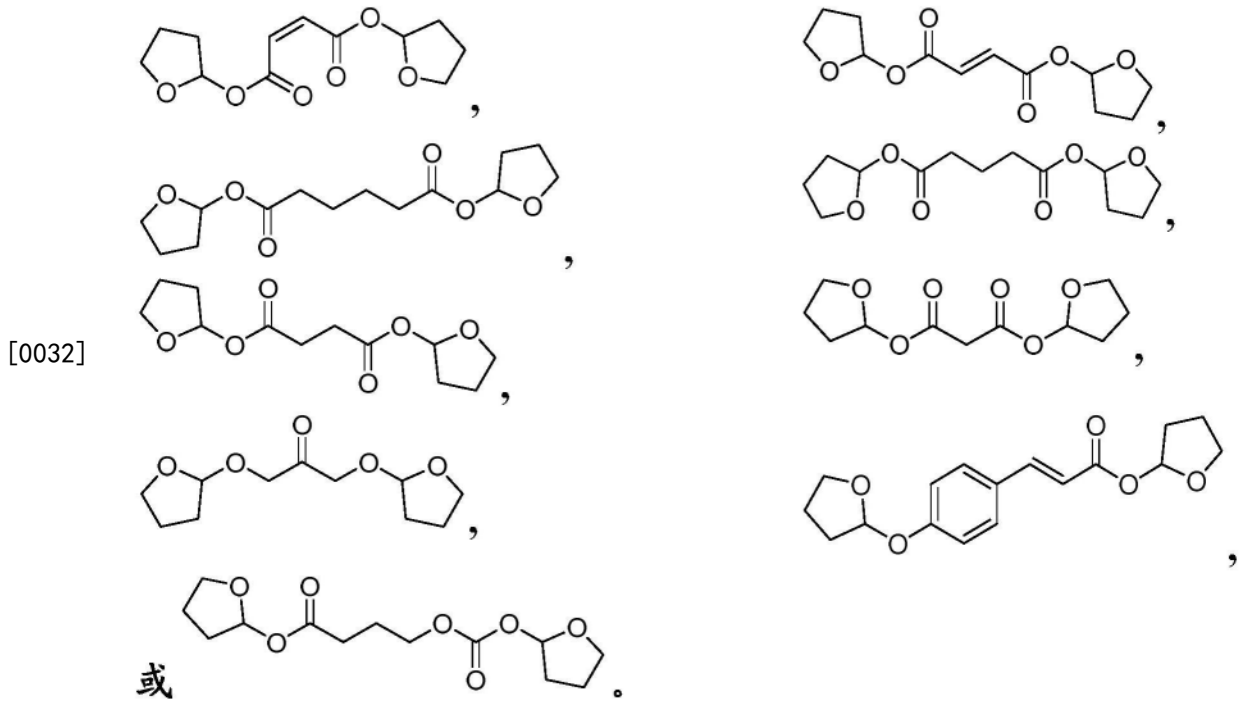




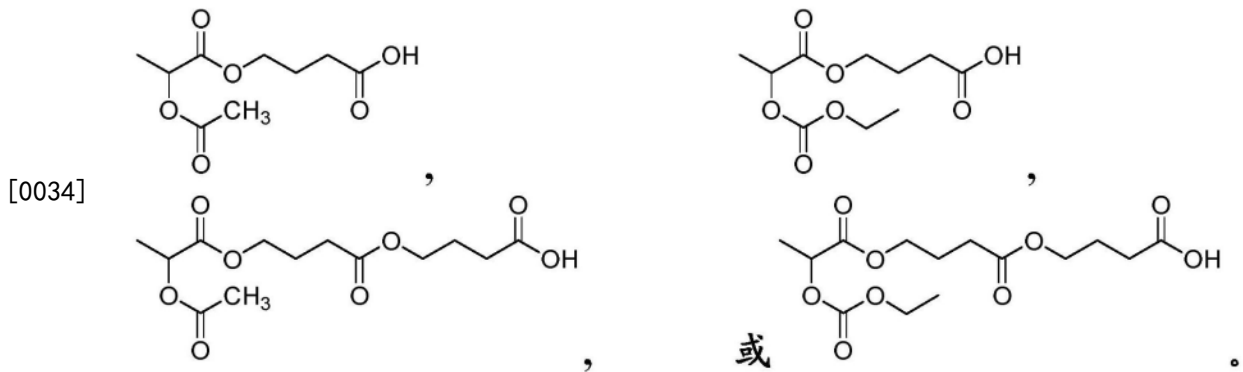
[0027] 在某些方面,目前描述的技术的具有式II的结构至少一种化合物选自



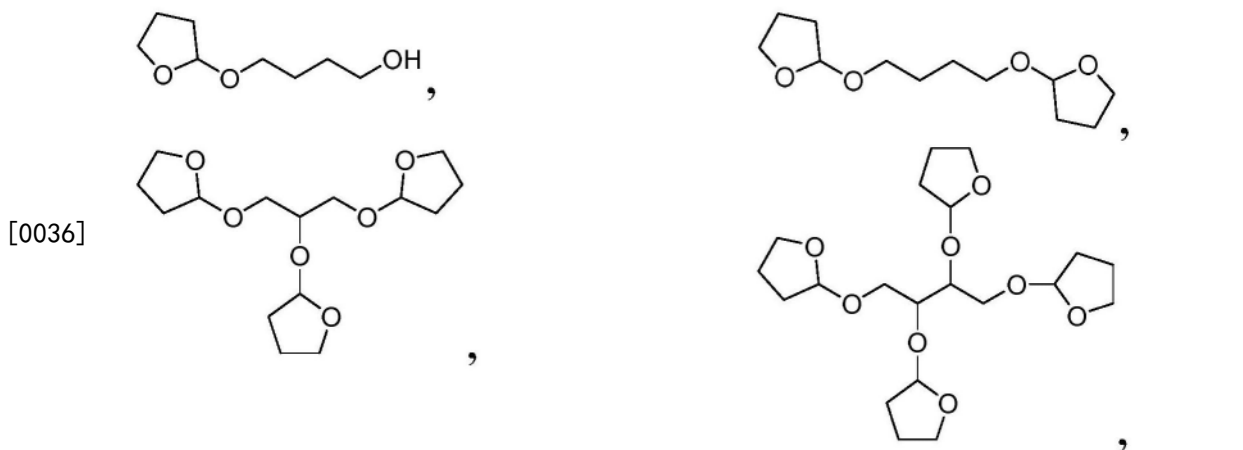


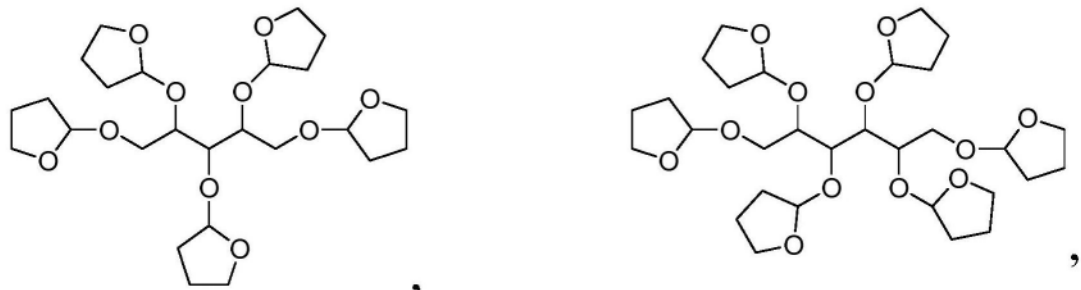


[0033] 在某些更进一步方面,目前描述的技术的具有式IV的结构至少一种化合物选自

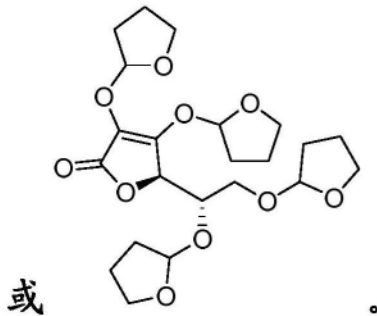


[0035] 在某些进一步方面,目前描述的技术的具有式V的结构的一种或多种化合物选自





[0037]



[0038] 本技术的另一个方面包括至少一种组合物,其包含公开的GHB递送化合物或组合物中的至少一种、或所述化合物或组合物的药学上可接受的盐。本领域技术人员应当理解,在本技术的另一个方面,也考虑组合物,其包含与一种或多种目前描述的和要求保护的GHB递送化合物组合的未修饰的GHB/NaGHB。

[0039] 在本技术的另一个方面,提供了至少一种在有此需要的受试者中预防或治疗睡眠障碍的方法,所述方法包括给所述受试者施用组合物,其包含公开的GHB递送化合物中的任一种或其化合物的药学上可接受的盐。在某些方面,所述睡眠障碍是退行性神经学疾病或障碍的症状和/或是使用药物或治疗性化合物治疗退行性神经学疾病或障碍的副作用。在另一个方面,所述退行性神经学疾病或障碍选自帕金森病、原发性帕金森症、震颤麻痹和/或特发性帕金森症。

[0040] 在本技术的至少一种方法的某些方面,所述组合物进一步包含金刚烷胺、aplindore、阿扑吗啡、苯扎托品、溴隐亭、卡比多巴、恩他卡朋、非诺多泮、伊曲茶碱、左旋多巴(L-多巴)、奥匹卡朋(opicapone)、普拉克索、雷沙吉兰、罗匹尼罗、罗替戈汀、沙芬酰胺、托卡朋、苯海索、苯丙胺、阿莫达非尼、咖啡因、马吲哚、哌甲酯、莫达非尼、替洛利生(pitolisant)、瑞波西汀、samelisant、serdexmethylphenidate和solriamfetol或其组合。

[0041] 在另一个方面,所述睡眠障碍是与中枢性嗜睡病障碍、阻塞性睡眠呼吸暂停或轮班工作障碍相关的白天过度嗜睡。在另一个方面,所述中枢性嗜睡病障碍选自1型发作性睡病(伴有猝倒症)、2型发作性睡病、特发性睡眠过度、Kleine-Levin综合征、因医学病症引起的睡眠过度、因药物或物质引起的睡眠过度、与精神病学病症相关的睡眠过度和/或睡眠不足综合征。

[0042] 在某些方面,本技术的一种或多种组合物进一步包含一种或多种赋形剂,其中所述赋形剂选自抗粘着剂、粘合剂、包衣剂、崩解剂、填充剂、矫味剂、染料、着色剂、助流剂、润滑剂、防腐剂、吸着剂、甜味剂、其衍生物和/或其组合。

[0043] 在某些方面,本技术的组合物具有每天一次的给药方案。在其它方面,本技术的组合物具有约每天2次的给药方案。

[0044] 在某些方面,将本技术的组合物口服施用给人或动物受试者。

[0045] 本技术的另一个方面是至少一种试剂盒,其包含治疗有效量的公开的GHB递送化合物中的任一种或其药学上可接受的盐及其使用说明书,其中所述化合物呈单位剂型。

[0046] 在某些方面,所述单位剂型选自舌下片、软糖片(gummy)、咀嚼片、速溶片、片剂、胶囊剂、胶囊形片剂、药片(troche)、锭剂、口服粉剂、溶液、液体、薄条、口腔薄膜(OTF)、口腔条、糖浆剂、混悬剂、浆剂、小药囊、含服片和/或栓剂。在进一步的方面,所述单位剂型选自透皮贴剂、鼻喷雾剂、肌肉内注射剂、贮库注射剂、皮下注射剂和/或静脉内注射剂。在一个方面,所述单位剂型可以包装为泡罩包或类似的单位剂量递送包装或系统。

[0047] 在另一个方面,本技术的一种或多种试剂盒进一步包含另外的治疗性化合物。在某些方面,所述另外的治疗性化合物选自金刚烷胺、aplindore、阿扑吗啡、苯扎托品、溴隐亭、卡比多巴、恩他卡朋、非诺多泮、伊曲茶碱、左旋多巴(L-多巴)、奥匹卡朋、普拉克索、雷沙吉兰、罗匹尼罗、罗替戈汀、沙芬酰胺、托卡朋、苯海索、苯丙胺、阿莫达非尼、咖啡因、马吲哚、哌甲酯、莫达非尼、替洛利生、瑞波西汀、samelisant、serdexmethylphenidate和/或solriamfetol、及其组合。在另一个方面,所述另外的治疗性化合物呈单位剂型。在再另一个方面,所述单位剂型是舌下片、软糖片、咀嚼片、速溶片、片剂、胶囊剂、胶囊形片剂、药片、锭剂、口服粉剂、溶液、液体、薄条、口腔薄膜(OTF)、口腔条、糖浆剂、混悬剂、浆剂、小药囊、含服片和/或栓剂。

[0048] 在某些方面,所述GHB递送化合物呈液体剂型,且所述另外的治疗性化合物呈口服粉剂形式或小药囊形式。在其它方面,所述GHB递送化合物和所述另外的治疗性化合物可以呈不同的组合剂型,包括、但不限于胶囊和薄膜,或液体和片剂。

[0049] 在进一步的方面,在施用之前将所述另外的治疗性化合物加入所述GHB递送化合物的液体剂型中。

[0050] 在某些方面,所述试剂盒包含使用说明书。在其它方面,所述使用说明书包括关于施用至少一种GHB递送化合物、施用至少一种另外的治疗性化合物和/或其盐或其组合的说明书。

[0051] 本技术的另一个方面是口服制剂,其包含治疗有效剂量(例如,对于睡眠障碍的治疗而言)的公开的GHB递送化合物中的任一种或其药学上可接受的盐。

[0052] 在某些方面,所述口服制剂进一步包含一种或多种赋形剂,其中所述赋形剂是抗粘着剂、粘合剂、包衣剂、崩解剂、填充剂、矫味剂、染料、着色剂、助流剂、润滑剂、防腐剂、吸着剂、甜味剂、其衍生物和/或其组合。在另一个方面,所述治疗有效剂量呈单位剂型。在另一个方面,所述单位剂型是舌下片、软糖片、咀嚼片、速溶片、片剂、胶囊剂、胶囊形片剂、药片、锭剂、口服粉剂、溶液、液体、薄条、口腔薄膜(OTF)、口腔条、糖浆剂、混悬剂、浆剂和/或含服片。

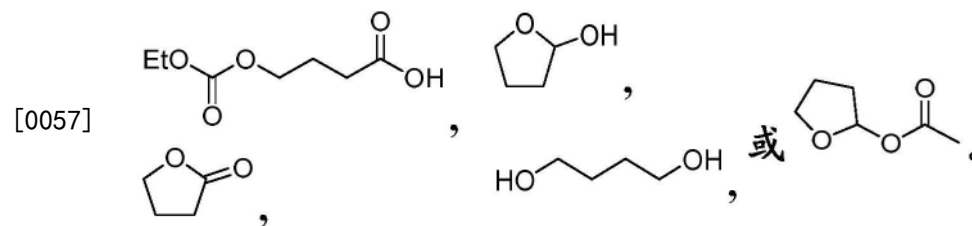
[0053] 在某些方面,所述口服制剂具有约每天2次的给药方案。在某些方面,所述口服制剂具有约每天1次的给药方案。在另一个方面,将所述口服制剂口服施用给人或动物受试者。

[0054] 在某些方面,所述药学上可接受的盐是乙酸盐、L-天冬氨酸盐、苯磺酸盐、碳酸氢盐、碳酸盐、D-樟脑磺酸盐、L-樟脑磺酸盐、柠檬酸盐、乙二磺酸盐、甲酸盐、富马酸盐、葡萄糖酸盐、氢溴酸盐/溴化物、盐酸盐/氯化物、D-乳酸盐、L-乳酸盐、D,L-乳酸盐、D,L-苹果酸盐、L-苹果酸盐、甲磺酸盐、扑酸盐、磷酸盐、琥珀酸盐、硫酸盐、硫酸氢盐、D-酒石酸盐、L-酒

石酸盐、D,L-酒石酸盐、内消旋-酒石酸盐、苯甲酸盐、葡庚糖酸盐、D-葡萄糖醛酸盐、羟苯酰苯酸盐、羟乙基磺酸盐、丙二酸盐、甲基硫酸盐、2-萘磺酸盐、烟酸盐、硝酸盐、乳清酸盐、硬脂酸盐、甲苯磺酸盐、硫氰酸盐、醋茶碱盐(acefyllinate)、醋甘氨酸盐、氨基水杨酸盐、抗坏血酸盐、硼酸盐、丁酸盐、樟脑酸盐、樟脑碳酸盐、癸酸盐、己酸盐、胆酸盐、环戊烷丙酸盐、二氯乙酸盐、依地酸盐(edentate)、乙基硫酸盐、糠酸盐(furate)、夫西地酸盐、半乳糖二酸盐、半乳糖醛酸盐、没食子酸盐、龙胆酸盐、谷氨酸盐、戊二酸盐、甘油磷酸盐、庚酸盐、羟基苯甲酸盐、马尿酸盐、苯基丙酸盐、碘化物、昔萘酸盐、乳糖酸盐、月桂酸盐、马来酸盐、扁桃酸盐、甲磺酸盐、肉豆蔻酸盐、萘二磺酸盐、油酸盐、草酸盐、棕榈酸盐、苦味酸盐、新戊酸盐、丙酸盐、焦磷酸盐、水杨酸盐、水杨酸硫酸盐(salicylsulfate)、磺基水杨酸盐、鞣酸盐、对苯二甲酸盐、硫代水杨酸盐、三溴酚盐(tribrophenate)、戊酸盐、丙戊酸盐、己二酸盐、4-乙酰氨基苯甲酸盐、樟脑磺酸盐、辛酸盐、依托酸盐、乙磺酸盐、乙醇酸盐、硫氰酸盐、十一烯酸盐、钠、钾、钙、镁、锌、铝、锂、胆碱盐(cholinate)、赖氨酸鎓盐(lysinium)、铵、氨基丁三醇(troethamine)和/或其混合物。

[0055] 在本技术的其它实施方案和方面中,所述药学上可接受的盐可以是 amphetaminium 或 serdexmethylphenidate。

[0056] 本技术的另一个方面是至少一种在有此需要的受试者中预防或治疗睡眠障碍的方法,所述方法包括给所述受试者施用组合物,其包含选自以下的GHB递送化合物或所述化合物的药学上可接受的盐:



[0058] 在所述方法的某些方面,所述睡眠障碍是退行性神经学疾病或障碍的症状和/或是使用药物或治疗性化合物治疗退行性神经学疾病或障碍的副作用。在另一个方面,所述退行性神经学疾病或障碍是帕金森病、原发性帕金森症、震颤麻痹和特发性帕金森症。

[0059] 在所述方法的另一个方面,所述组合物进一步包含金刚烷胺、aplindore、阿扑吗啡、苯扎托品、溴隐亭、卡比多巴、恩他卡朋、非诺多泮、伊曲茶碱、左旋多巴(L-多巴)、奥匹卡朋、普拉克索、雷沙吉兰、罗匹尼罗、罗替戈汀、沙芬酰胺、托卡朋、苯海索、苯丙胺、阿莫达非尼、咖啡因、马吲哚、哌甲酯、莫达非尼、替洛利生、瑞波西汀、samelisant、serdexmethylphenidate和solriamfetol或其组合。

[0060] 在另一个方面,所述睡眠障碍是与中枢性嗜睡病障碍、阻塞性睡眠呼吸暂停或轮班工作障碍相关的白天过度嗜睡。在另一个方面,所述中枢性嗜睡病障碍是1型发作性睡病(伴有猝倒症)、2型发作性睡病、特发性睡眠过度、Kleine-Levin综合征、因医学病症引起的睡眠过度、因药物或物质引起的睡眠过度、与精神病学病症相关的睡眠过度、睡眠不足综合征和/或其组合。

[0061] 在所述方法的某些方面,所述组合物进一步包含一种或多种赋形剂,其中所述赋形剂是抗粘着剂、粘合剂、包衣剂、崩解剂、填充剂、矫味剂、染料、着色剂、助流剂、润滑剂、防腐剂、吸着剂、甜味剂、其衍生物和/或其组合。在另一个方面,所述组合物具有约每天2次

的给药方案。在另一个方面,所述组合物具有每天一次的给药方案。在某些方面,将所述组合物口服施用给人或动物受试者。

[0062] 本技术的另一个方面是试剂盒,其包含治疗有效量的公开的组合物中的任一种,其中所述组合物呈单位剂型。在一个方面,所述单位剂型是舌下片、软糖片、咀嚼片、速溶片、片剂、胶囊剂、胶囊形片剂、药片、锭剂、口服粉剂、溶液、液体、薄条、口腔薄膜(OTF)、口腔条、糖浆剂、混悬剂、小药囊、浆剂、含服片和/或栓剂。在一个方面,所述单位剂型可以包装为泡罩包或类似的单位剂量递送包装或系统。

[0063] 在另一个方面,所述试剂盒进一步包含另外的治疗性化合物。在另一个方面,所述另外的治疗性化合物是金刚烷胺、aplindore、阿扑吗啡、苯扎托品、溴隐亭、卡比多巴、恩他卡朋、非诺多泮、伊曲茶碱、左旋多巴(L-多巴)、奥匹卡朋、普拉克索、雷沙吉兰、罗匹尼罗、罗替戈汀、沙芬酰胺、托卡朋、苯海索、苯丙胺、阿莫达非尼、咖啡因、马吲哚、哌甲酯、莫达非尼、替洛利生、瑞波西汀、samelisant、serdexmethylphenidate和/或solriamfetol、及其组合。在再另一个方面,所述另外的治疗性化合物呈单位剂型。

[0064] 在另一个方面,所述单位剂型是舌下片、软糖片、咀嚼片、速溶片、片剂、胶囊剂、胶囊形片剂、药片、锭剂、口服粉剂、溶液、液体、薄条、口腔薄膜(OTF)、口腔条、糖浆剂、混悬剂、小药囊、浆剂、含服片和/或栓剂。

[0065] 在另一个方面,所述药学上可接受的盐是乙酸盐、L-天冬氨酸盐、苯磺酸盐、碳酸氢盐、碳酸盐、D-樟脑磺酸盐、L-樟脑磺酸盐、柠檬酸盐、乙二磺酸盐、甲酸盐、富马酸盐、葡萄糖酸盐、氢溴酸盐/溴化物、盐酸盐/氯化物、D-乳酸盐、L-乳酸盐、D,L-乳酸盐、D,L-苹果酸盐、L-苹果酸盐、甲磺酸盐、扑酸盐、磷酸盐、琥珀酸盐、硫酸盐、硫酸氢盐、D-酒石酸盐、L-酒石酸盐、D,L-酒石酸盐、内消旋-酒石酸盐、苯甲酸盐、葡庚糖酸盐、D-葡糖醛酸盐、羟苯酰苯酸盐、羟乙基磺酸盐、丙二酸盐、甲基硫酸盐、2-萘磺酸盐、烟酸盐、硝酸盐、乳清酸盐、硬脂酸盐、甲苯磺酸盐、硫氰酸盐、醋茶碱盐、醋甘氨酸盐、氨基水杨酸盐、抗坏血酸盐、硼酸盐、丁酸盐、樟脑酸盐、樟脑碳酸盐、癸酸盐、己酸盐、胆酸盐、环戊烷丙酸盐、二氯乙酸盐、依地酸盐(edentate)、乙基硫酸盐、糠酸盐(furate)、夫西地酸盐、半乳糖二酸盐、半乳糖醛酸盐、没食子酸盐、龙胆酸盐、谷氨酸盐、戊二酸盐、甘油磷酸盐、庚酸盐、羟基苯甲酸盐、马尿酸盐、苯基丙酸盐、碘化物、昔萘酸盐、乳糖酸盐、月桂酸盐、马来酸盐、扁桃酸盐、甲磺酸盐、肉豆蔻酸盐、萘二磺酸盐、油酸盐、草酸盐、棕榈酸盐、苦味酸盐、新戊酸盐、丙酸盐、焦磷酸盐、水杨酸盐、水杨酸硫酸盐、磺基水杨酸盐、鞣酸盐、对苯二甲酸盐、硫代水杨酸盐、三溴酚盐(tribrophenate)、戊酸盐、丙戊酸盐、己二酸盐、4-乙酰氨基苯甲酸盐、樟脑磺酸盐、辛酸盐、依托酸盐、乙磺酸盐、乙醇酸盐、硫氰酸盐、十一烯酸盐、钠、钾、钙、镁、锌、铝、锂、胆碱盐、赖氨酸鎓盐、铵、氨基丁三醇(troethamine)和/或其混合物。

[0066] 在其它实施方案中,所述药学上可接受的盐可以是amphetamine或serdexmethylphenidate。

[0067] 附图简述

[0068] 现在将参考附图描述本公开内容的各个方面,仅作为例子,其中:

[0069] 图1描绘了2-羟基四氢呋喃和1,4-丁二醇至 γ -羟基丁酸酯的代谢途径。

[0070] 图2显示了在大鼠中口服施用以后NaGHB相对于3CPr 0-(乙氧基羰基)-GHB(4a)的药代动力学特性(所有剂量是70mg/kg NaGHB的摩尔当量)。

[0071] 图3显示了在大鼠中口服施用以后NaGHB相对于3CPr 0-(乙氧基羰基)-GHB(4a)的药代动力学特性(所有剂量是100mg/kg NaGHB的摩尔当量)。

[0072] 图4显示了在大鼠中口服施用以后NaGHB相对于氨基磺酸3CPr酯(33)的药代动力学特性(所有剂量是100mg/kg NaGHB的摩尔当量)。

[0073] 图5显示了在大鼠中口服施用以后NaGHB相对于水杨酸(2-THF)酯(34b)的药代动力学特性(所有剂量是100mg/kg NaGHB的摩尔当量)。

[0074] 图6显示了在大鼠中口服施用以后NaGHB相对于0-(2-THF)-戊二酸(35)和丙二酸双(2-THF)酯(41c)的药代动力学特性(所有剂量是100mg/kg NaGHB的摩尔当量)。

[0075] 图7显示了在大鼠中口服施用以后NaGHB相对于0-(2-THF)0-(乙氧基羰基)-GHB(38)和马来酸双(2-THF)酯(39)的药代动力学特性(所有剂量是100mg/kg NaGHB的摩尔当量)。

[0076] 图8显示了在大鼠中口服施用以后NaGHB相对于戊二酸双(2-THF)酯(41a)琥珀酸双(2-THF)酯(41b)的药代动力学特性(所有剂量是100mg/kg NaGHB的摩尔当量)。

[0077] 图9显示了在大鼠中口服施用以后NaGHB相对于己二酸双(2-THF)酯(41d)的药代动力学特性(所有剂量是100mg/kg NaGHB的摩尔当量)。

[0078] 图10显示了在大鼠中口服施用以后NaGHB相对于0-(2-THF)-GHB(58)的药代动力学特性(所有剂量是100mg/kg NaGHB的摩尔当量)。

[0079] 图11显示了在大鼠中口服施用以后NaGHB相对于4-羟基丁基(0-乙氧基羰基)-GHB(63a)和4-羟基丁基0-乙酰基-GHB(63b)的药代动力学特性(所有剂量是100mg/kg NaGHB的摩尔当量)。

[0080] 图12显示了在大鼠中口服施用以后NaGHB相对于0-(2-THF)BD(66)的药代动力学特性(所有剂量是80mg/kg NaGHB的摩尔当量)。

[0081] 图13显示了在大鼠中口服施用以后NaGHB相对于0-(2-THF)BD(66)的药代动力学特性(所有剂量是100mg/kg NaGHB的摩尔当量)。

[0082] 图14显示了在大鼠中口服施用以后NaGHB相对于甘油三-0-(2-THF)醚(69a)的药代动力学特性(所有剂量是100mg/kg NaGHB的摩尔当量)。

[0083] 图15显示了在大鼠中口服施用以后NaGHB相对于赤藓醇四-0-(2-THF)醚(69b)和木糖醇五-0-(2-THF)醚(69c)的药代动力学特性(所有剂量是100mg/kg NaGHB的摩尔当量)。

[0084] 图16显示了在大鼠中口服施用以后NaGHB相对于2-OH-THF的药代动力学特性(所有剂量是100mg/kg NaGHB的摩尔当量)。

[0085] 图17显示了在大鼠中口服施用以后NaGHB相对于GBL和BD的药代动力学特性(所有剂量是100mg/kg NaGHB的摩尔当量)。

[0086] 图18显示了在大鼠中口服施用以后NaGHB相对于0-(乙氧基羰基)-GHB的药代动力学特性(所有剂量是80mg/kg NaGHB的摩尔当量)。

[0087] 详细描述

[0088] 本技术总体上描述了向人或动物受试者递送 γ -羟基丁酸酯(“GHB”)的新型化合物和组合物。在某些方面,与 γ -羟基丁酸钠(“NaGHB”)相比,这些化合物具有增加的生物利用度或更长的作用持续时间,或两者。在进一步的方面,由于其增加的生物利用度,本技术

的化合物可以以与NaGHB相比具有治疗等效性的较低摩尔剂量施用给人或动物受试者。这些GHB递送化合物是 γ -羟基丁酸酯的前药或前体、其盐、它们的其它衍生物、及其组合。本技术还总体上涉及制备这些新化合物和包含GHB递送化合物的组合物的方法及其试剂盒。

[0089] 相关领域技术人员应当理解,本公开内容不限于本文描述的特定方法、方案和试剂,并且因此可以变化。还应当理解,本文中使用的术语仅用于描述特定实施方案的目的,并且无意限制本公开内容或所附权利要求的范围。

[0090] 除非另有定义,否则在本文中使用的所有技术和科学术语具有与本文描述的方法所属领域的普通技术人员通常理解的相同的含义。

[0091] 单数形式“一个”、“一种”和“所述”包括复数指示物,除非上下文另外清楚地指明。这些冠词表示一个或超过一个(即至少一个)。术语“和/或”是指以“和/或”连接的列表中的任何一项或多项。作为一个例子,“x和/或y”是指三元素集合{(x), (y), (x, y)}中的任意元素。换言之,“x和/或y”是指“x和y中的一个或两个”。作为另一个例子,“x、y和/或z”是指七元素集合{(x), (y), (z), (x, y), (x, z), (y, z), (x, y, z)}中的任意元素。换言之,“x、y和/或z”是指“x、y和z中的一个或多个”。

[0092] 在本说明书和权利要求书中与数值相关地使用的术语“约”表示本领域技术人员熟悉的和可接受的准确度区间。一般而言,这样的准确度区间为 $\pm 10\%$ 。

[0093] 在给出范围的情况下,包括端点。此外,除非另外指示或以其它方式从上下文和本领域普通技术人员的理解显而易见,被表示为范围的值可以在本公开内容的不同实施方案中假定在所述范围内的任何具体值或子范围,其精确至该范围的下限单位的十分之一,除非上下文另外清楚地指明。

[0094] 术语“示例性的”是指作为非限制性的例子、实例或说明。如本文所使用的,术语“例如”(“e.g.”和“for example”)列出了一个或多个非限制性方面、示例、实例或说明。

[0095] 术语“ γ -羟基丁酸酯”、“ γ -羟基丁酸”或“GHB”的使用是同义的,并且包括其盐形式。

[0096] 术语“GHB递送化合物”的使用是指被构造成将GHB递送给人或动物受试者的化合物。在某些方面,在施用以后,这些化合物将在体内转化为GHB。

[0097] 在某些方面,所述GHB递送化合物包含一个或多个手性中心。在某些实施方案中,这些手性中心是与例如GHB、2-OH-THF或1,4-丁二醇连接从而产生手性GHB递送化合物的配体和/或接头的一部分。在进一步的方面,这些手性GHB递送化合物的组合物包含外消旋混合物。在其它方面,包含GHB递送化合物的组合物不是在外消旋混合物中。在更进一步的方面,包含一种或多种手性GHB递送化合物的组合物可以是光学活性的混合物、外消旋混合物、单一立体异构体、单一对映异构体、立体异构体的混合物、对映异构体的混合物或其组合。

[0098] 术语“酮酸(oxoacid)”(即,含氧酸(oxyacids, oxo acids, oxy acids, oxiacids, oxacids))表示一类含有氧、至少一种其它元素和至少一个与氧结合的氢的化合物,并且其通过损失正氢离子(质子)而产生共轭碱。

[0099] “氨基酸”表示含有羧基(-COOH)和氨基(-NH₂)基团以及可变侧链基团的有机化合物。在本技术中可以使用的氨基酸可以是天然的、标准的、非标准的、不常见的、合成的和/或必需的氨基酸,可以是L-氨基酸或D-氨基酸或其组合。用于实践本技术的氨基酸的例子

包括、但不限于丙氨酸、精氨酸、天冬酰胺、天冬氨酸、半胱氨酸、谷氨酰胺、谷氨酸、甘氨酸、组氨酸、异亮氨酸、亮氨酸、赖氨酸、甲硫氨酸、苯丙氨酸、脯氨酸、丝氨酸、苏氨酸、色氨酸、酪氨酸、缬氨酸、鸟氨酸、高精氨酸、瓜氨酸、高瓜氨酸、高丝氨酸、茶氨酸、 γ -氨基丁酸、6-氨基己酸、肌氨酸、肉碱、2-氨基己二酸、泛酸、牛磺酸、亚牛磺酸、羊毛硫氨酸、硫代半胱氨酸、胱硫醚、高半胱氨酸、 β -丙氨酸、 β -氨基异丁酸、 β -亮氨酸、 β -赖氨酸、 β -精氨酸、 β -酪氨酸、 β -苯基丙氨酸、异丝氨酸、 β -谷氨酸、 β -酪氨酸、 β -dopa (3,4-二羟基-L-苯基丙氨酸)、2-氨基异丁酸、异缬氨酸、二-N-乙基甘氨酸、N-甲基-丙氨酸、L-相思豆氨酸、4-羟基脯氨酸、5-羟基赖氨酸、3-羟基亮氨酸、4-羟基异亮氨酸、5-羟基-L-色氨酸、1-氨基环丙基-1-甲酸、氮杂环丁烷-2-甲酸、哌啶酸、烯丙基甘氨酸、环己基甘氨酸、N-(4-羟基苯基)甘氨酸、N-(氯乙酰基)甘氨酸酯、2-(三氟甲基)-苯基丙氨酸、4-(羟甲基)-苯基丙氨酸、4-氨基-苯基丙氨酸、2-氯苯基甘氨酸、3-胍基-丙酸、3,4-脱氢-脯氨酸、2,3-二氨基苯甲酸、2-氨基-3-氯苯甲酸、2-氨基-5-氟苯甲酸、别异亮氨酸、叔亮氨酸、3-苯基丝氨酸、异丝氨酸、3-氨基戊酸、2-氨基-辛二酸、4-氯- β -苯基丙氨酸、 β -高脯氨酸、 β -高丙氨酸、3-氨基-3-(3-甲氧基苯基)丙酸、N-异丁酰基-半胱氨酸、3-氨基-酪氨酸、5-甲基-色氨酸、2,3-二氨基丙酸、5-氨基戊酸、4-(二甲基氨基)肉桂酸、2-吡啶基丙氨酸(2-Pa1)和3-吡啶基丙氨酸(3-Pa1)。

[0100] 本文中使用的术语“前药”表示在体内通过化学或生物反应从药物的非活性形式转化为活性药物的物质。在本技术的一个方面,所述前药是例如至少一种药物、GHB和至少一种配体的缀合物。因而,在本技术的一个方面,所述GHB递送化合物是前药。

[0101] 本文中使用的术语“配体”表示在GHB递送化合物的结构中不是GHB或GHB前体组分的部分。

[0102] 本文中使用的术语“前体”表示在体内通过代谢过程或生物反应转化为另一种物质的物质。在本技术的一个方面,所述GHB递送化合物是例如前体、或前体与至少一种配体的缀合物。因而,在本技术的一个方面,所述GHB递送化合物是前体的前药。在本技术的一个方面,所述前体在体内转化为GHB(“GHB前体”)。在本技术的一个方面,所述前体可以是例如2-羟基四氢呋喃或1,4-丁二醇。

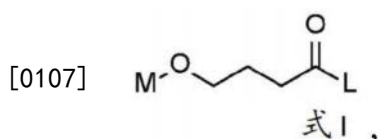
[0103] 本文中使用的“3CPr”是指3-羧基丙基,“BD”是指1,4-丁二醇或1,4-二羟基丁烷,“2-THF”是指四氢呋喃-2-基或2-四氢呋喃基,“2-OH-THF”是指2-羟基四氢呋喃,“Bn”是指苄基,“BOP”是指苯并三唑-1-基氧基三(二甲基氨基)磷六氟磷酸盐,“DCC”是指N,N'-二环己基碳二亚胺,“DCM”是指二氯甲烷,“DIPEA”是指N,N-二异丙基乙胺,“DMAP”是指4-二甲基氨基吡啶,“DMF”是指二甲基甲酰胺,“HATU”是指六氟磷酸盐氮杂苯并三唑四甲基脲鎓(hexafluorophosphate azabenzotriazole tetramethyl uranium),“HOBT”是指羟基苯并三唑,“HOSu”是指N-羟基琥珀酰亚胺,“HPLC”是指高效液相色谱法,“PPTS”是指对甲苯磺酸吡啶鎓,“TEA”是指三甲胺,“TFA”是指三氟乙酸,“THF”是指四氢呋喃,且“TLC”是指薄层色谱法。

[0104] 前药经常是有用的,因为在某些方面,它们可能比母体药物更容易施用或加工。例如,它们通过口服施用可能更具有生物利用度,而母体药物则不然。与母体药物相比,前药在药物组合物中还可以具有改善的溶解度和/或稳定性。尽管不想受任何特定理论束缚,但是预见到,在至少一个方面,GHB递送化合物被设计为前体的前药,所述前体在释放后(或在可用时)被代谢为GHB。在某些方面,在体内施用后,前药被化学转化为所述化合物的生物学

上、药学上或治疗学上更有活性的形式。在某些方面,前药通过一个或多个步骤或过程酶促地或化学地代谢为所述化合物的生物学上、药学上或治疗学上更有活性的形式。再次,不想受任何特定理论束缚,为了生产前药,对药学活性化合物进行修饰,使得所述活性化合物在体内施用后将被释放/可用。设计前药来在某些方面改变药物的代谢、药代动力学或转运特征,以减少副作用或毒性,增加耐受性,提高耐受性,提高生物利用度和/或水溶性,改善药物的味道,或在其它离散方面改变药物的其它特征或性能。

[0105] 一般结构

[0106] 根据某些方面,本技术提供了呈化合物形式的GHB。更具体地,所述GHB递送化合物包含至少一种与GHB、2-OH-THF和/或1,4-丁二醇共价键合或连接的有机化合物。本技术的GHB递送化合物的一种一般结构可以由以下通式I代表:



[0108] 其中L包含至少一种选自以下的组分:羟基、 γ -羟基丁酸酯、 γ -氨基丁酸、1,4-丁二醇、2-羟基四氢呋喃、磷酸酯、硫酸酯、氨基磺酸酯、烯基、烯基氨基羰基、烷氧基、烷氧基羰基、烷基、烷基氨基、烷基氨基羰基、烷基铵、烷基羰基、烷基羰基氨基、烷基羰基氧基、烷基亚磺酰基、烷基磺酰基、烷基硫基、炔基、炔基氨基羰基、氨基酸、肽和/或其盐。

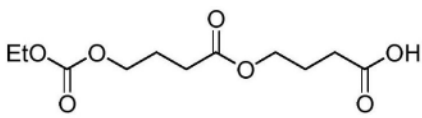
[0109] 在某些方面,L包含这些组分中的至少两种,可替换地这些组分中的至少三种,可替换地这些组分中的至少四种,或可替换地这些组分中的五种或更多种。L的各个组合对于普通技术人员来说是显而易见的。

[0110] M包含至少一种选自以下的组分:氢、 γ -羟基丁酸酯、 γ -氨基丁酸、1,4-丁二醇、2-羟基四氢呋喃、糖醇、乙二醇、甘油、赤藓醇、苏糖醇、阿糖醇、木糖醇、核糖醇、甘露醇、山梨醇、半乳糖醇、岩藻糖醇、艾杜糖醇、肌醇、庚七醇、异麦芽酮糖醇、乳糖醇、麦芽三糖醇、麦芽四糖醇、聚葡萄糖醇、磷酸酯、硫酸酯、氨基磺酸酯、烯基、烯基氨基羰基、烷氧基、烷氧基羰基、烷基、烷基氨基、烷基氨基羰基、烷基铵、烷基羰基、烷基羰基氨基、烷基羰基氧基、烷基亚磺酰基、烷基磺酰基、烷基硫基、炔基、炔基氨基羰基、胺、氨基、氨基羰基、铵、芳基、被取代的芳基、芳基烯基、芳基烷氧基、芳基烷基、芳基炔基、芳基氨基、芳基氨基羰基、芳基铵、芳基偶氮基、芳基羰基、芳基羰基氨基、芳基羰基氧基、芳基环烷基、芳氧基、芳氧基烷基、芳基亚磺酰基、芳基亚磺酰基烷基、芳基磺酰基、芳基磺酰基氨基、芳基硫基、芳基硫基烷基、氰基、环烯基、环烯基烷基、羧基、环烷基、环烷基烷基、环烷基氨基、环烷基氧基、环炔基、环杂烷基、环杂烷基烷基、卤代、卤代烷氧基、卤代烷基、杂芳基、杂芳基烯基、杂芳基烷基、杂芳基氨基、杂芳基羰基、杂芳基羰基氨基、杂芳基氧代、杂芳基氧基、杂芳基亚磺酰基、杂芳基磺酰基、杂芳基硫基、硝基、多环烯基、多环烯基烷基、多环烷基、多环烷基烷基、聚乙二醇、硫醇、氨基酸、肽、其盐和/或其组合。

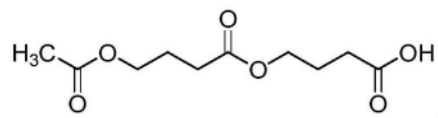
[0111] 在某些方面,M包含这些组分中的至少两种,可替换地这些组分中的至少三种,可替换地这些组分中的至少四种,或可替换地这些组分中的五种或更多种。M的各个组合对于普通技术人员来说是显而易见的。

[0112] 式I的具体化合物包括,但不限于

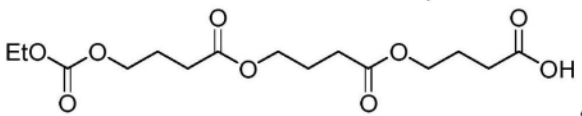
[0113]



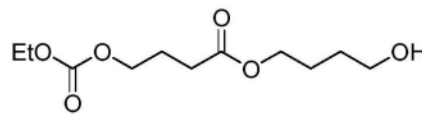
,



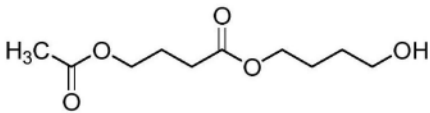
,



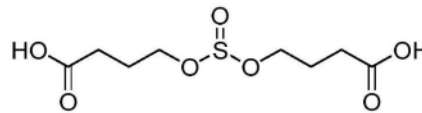
,



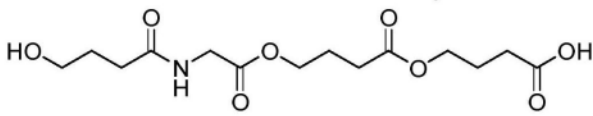
,



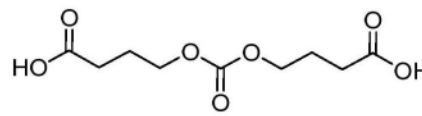
,



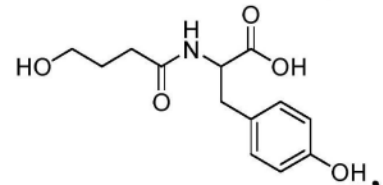
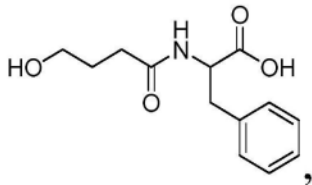
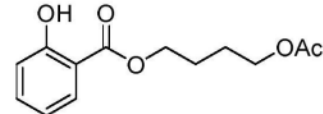
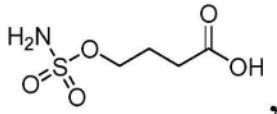
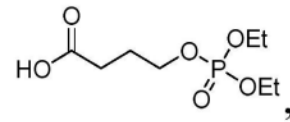
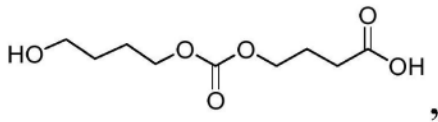
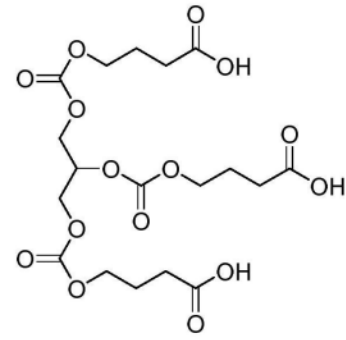
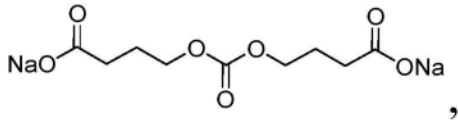
,



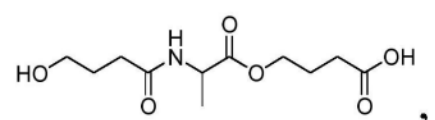
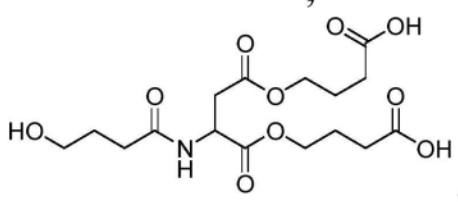
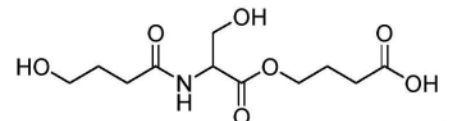
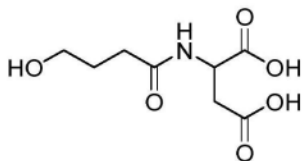
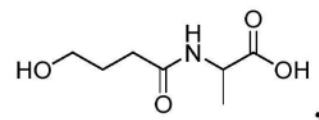
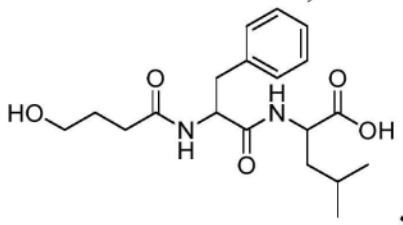
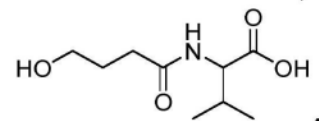
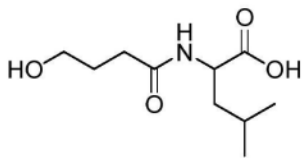
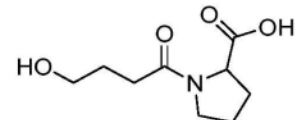
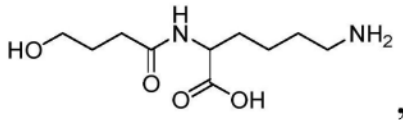
,

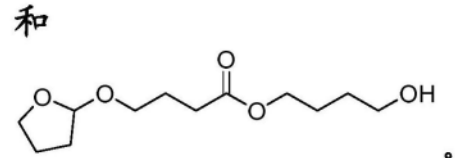
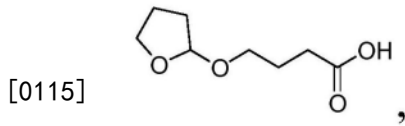


,

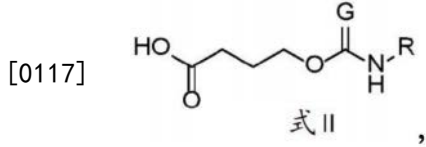


[0114]

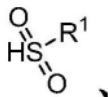




[0116] 本技术的GHB递送化合物的另一种一般结构可以由以下一般结构式II代表：

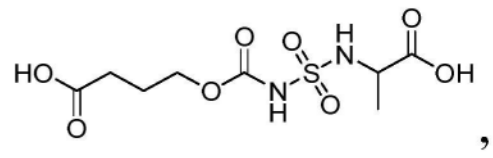
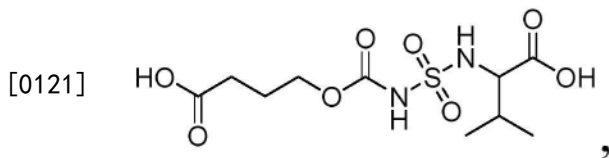


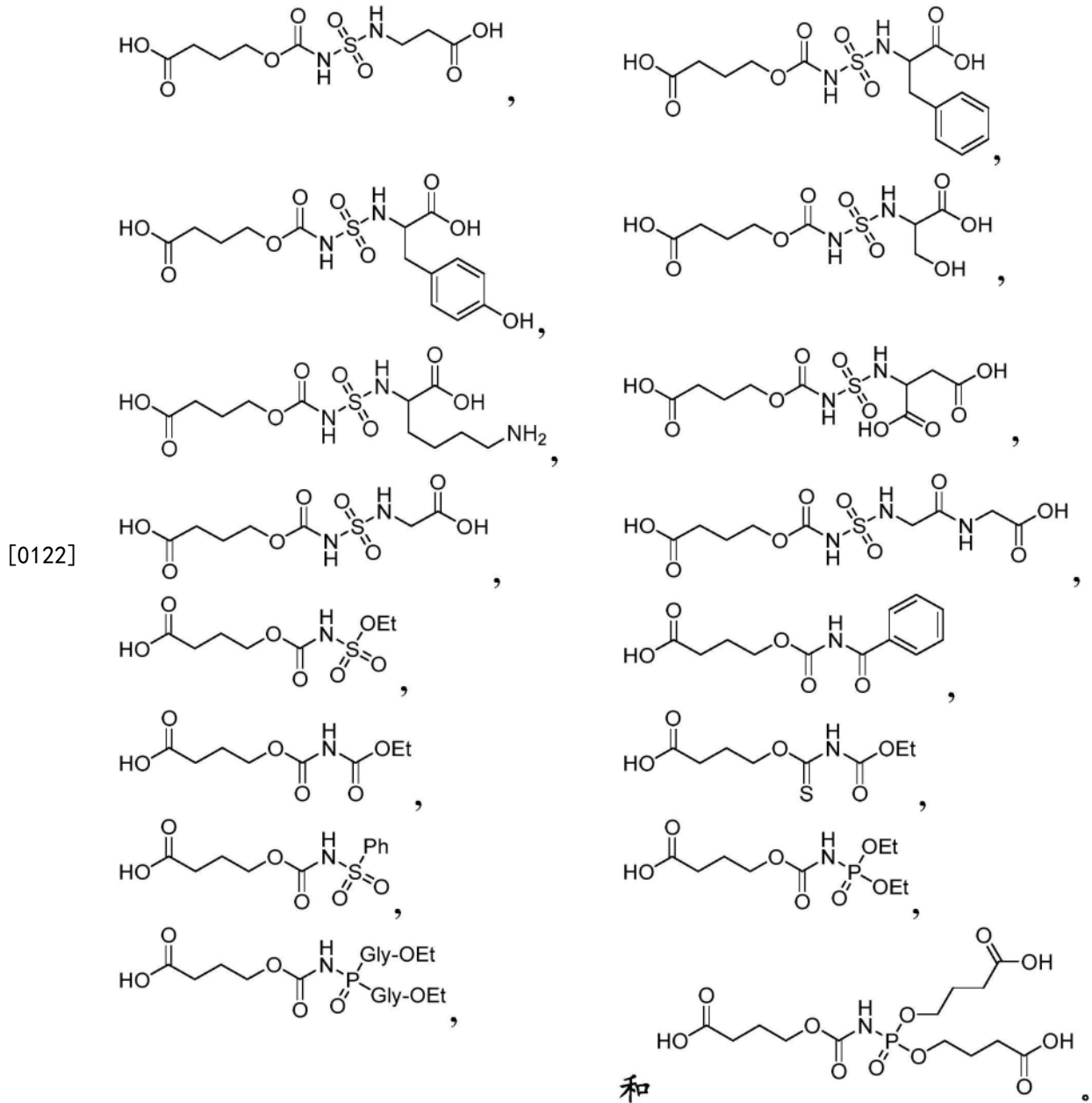
[0118] 其中G是S或O,且

[0119] R选自  氢、烯基、烯基氨基羰基、烷氧基、烷氧基羰基、烷基、烷基氨基、烷基

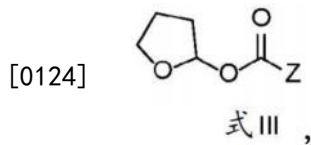
氨基羰基、烷基铵、烷基羰基、烷基羰基氨基、烷基羰基氧基、烷基亚磺酰基、烷基磺酰基、烷基硫基、炔基、炔基氨基羰基、胺、氨基、氨基羰基、铵、芳基、被取代的芳基、芳基烯基、芳基烷氧基、芳基烷基、芳基炔基、芳基氨基、芳基氨基羰基、芳基铵、芳基偶氮基、芳基羰基、芳基羰基氨基、芳基羰基氧基、芳基环烷基、芳氧基、芳氧基烷基、芳基亚磺酰基、芳基亚磺酰基烷基、芳基磺酰基、芳基磺酰基氨基、芳基硫基、芳基硫基烷基、氰基、环烯基、环烯基烷基、羧基、环烷基、环烷基烷基、环烷基氨基、环烷基氧基、环炔基、环杂烷基、环杂烷基烷基、卤代、卤代烷氧基、卤代烷基、杂芳基、杂芳基烯基、杂芳基烷基、杂芳基氨基、杂芳基羰基、杂芳基羰基氨基、杂芳基氧代、杂芳基氧基、杂芳基亚磺酰基、杂芳基磺酰基、杂芳基硫基、羟基、硝基、多环烯基、多环烯基烷基、多环烷基、多环烷基烷基、聚乙二醇、硫醇、氨基酸、肽、其盐和/或其组合；且R¹是氨基酸或肽。

[0120] 式II的具体化合物包括、但不限于





[0123] 本技术的GHB递送化合物的另一种一般结构可以由以下一般结构式III代表:

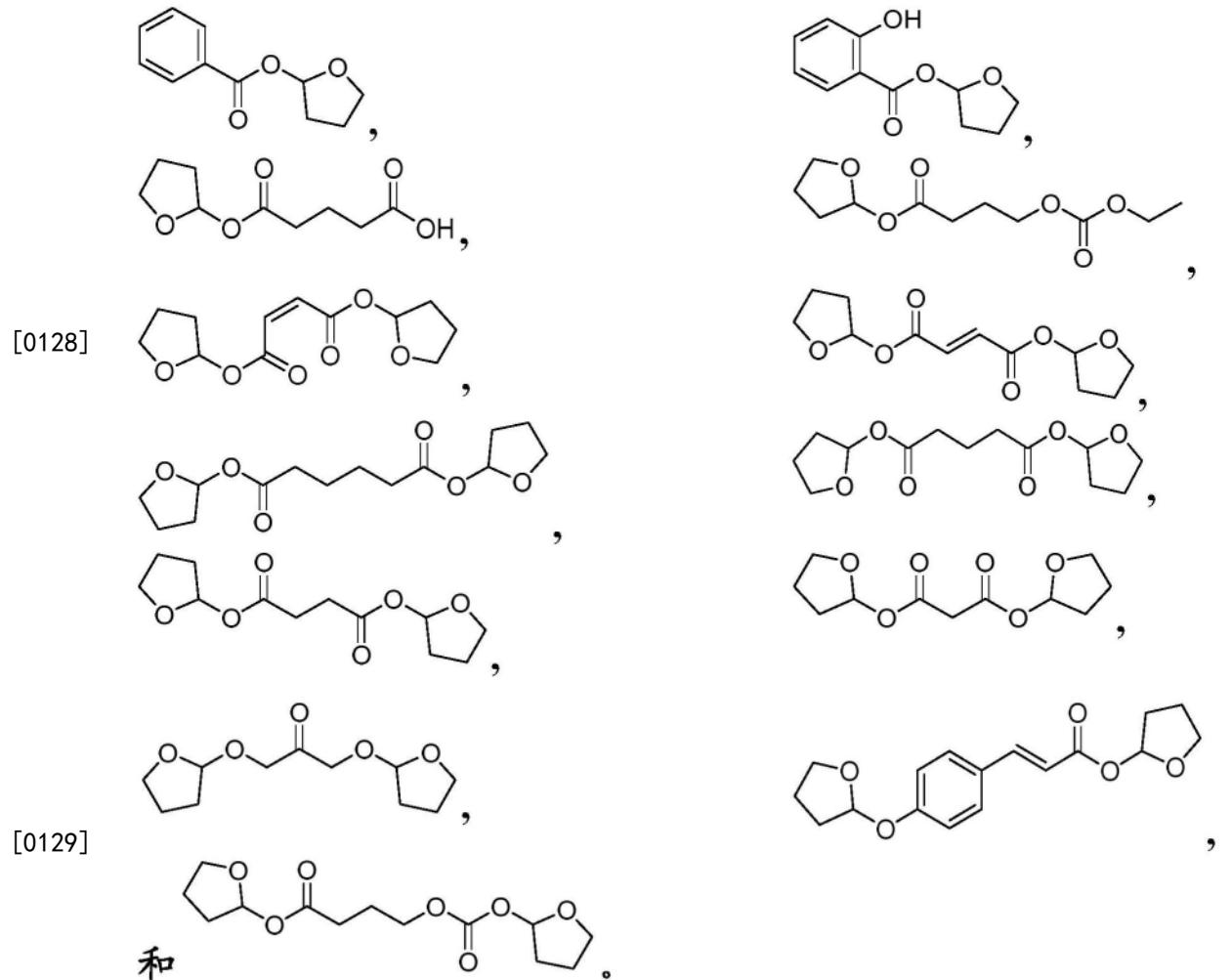


[0125] 其中Z包含至少一种选自以下的组分: γ -羟基丁酸酯、 γ -氨基丁酸、1,4-丁二醇、2-羟基四氢呋喃、烯基、烯基氨基羰基、烷氧基、烷氧基羰基、烷基、烷基氨基、烷基氨基羰基、烷基铵、烷基羰基、烷基羰基氨基、烷基羰基氧基、烷基亚磺酰基、烷基磺酰基、烷基硫基、炔基、炔基氨基羰基、胺、氨基、氨基羰基、铵、芳基、被取代的芳基、芳基烯基、芳基烷氧基、芳基烷基、芳基炔基、芳基氨基、芳基氨基羰基、芳基铵、芳基偶氮基、芳基羰基、芳基羰基氨基、芳基羰基氧基、芳基环烷基、芳氧基、芳氧基烷基、芳基亚磺酰基、芳基亚磺酰基烷基、芳基磺酰基、芳基磺酰基氨基、芳基硫基、芳基硫基烷基、氰基、环烯基、环烯基烷基、羧基、环烷基、环烷基烷基、环烷基氨基、环烷基氧基、环炔基、环杂烷基、环杂烷基烷基、二羧

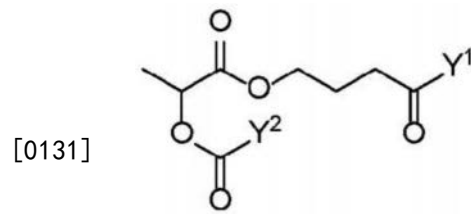
酸、卤代、卤代烷氧基、卤代烷基、杂芳基、杂芳基烯基、杂芳基烷基、杂芳基氨基、杂芳基羰基、杂芳基羰基氨基、杂芳基氧代、杂芳基氧基、杂芳基亚磺酰基、杂芳基磺酰基、杂芳基硫基、羟基、硝基、多环烯基、多环烯基烷基、多环烷基、多环烷基烷基、聚乙二醇、硫醇、氨基酸、肽、其盐和/或其组合。

[0126] 在某些方面,Z包含这些组分中的至少两种,可替换地这些组分中的至少三种,可替换地这些组分中的至少四种,或可替换地这些组分中的五种或更多种。Z的各个组合对于普通技术人员来说是显而易见的。

[0127] 式III的具体化合物包括、但不限于



[0130] 本技术的GHB递送化合物的另一种一般结构可以由以下一般结构式IV代表:



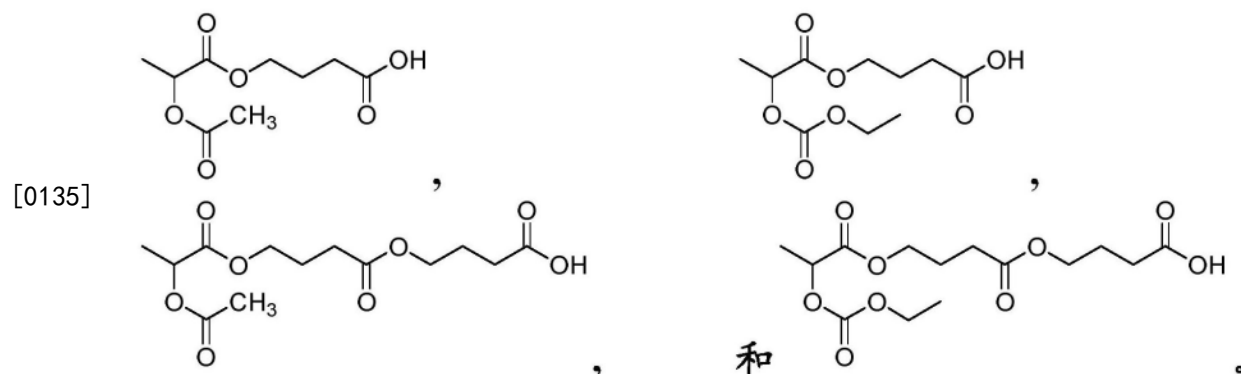
式 IV ,

[0132] 其中Y¹和Y²独立地选自以下基团至少一(1)至五(5)次:羟基、γ-羟基丁酸酯、γ-氨基丁酸、1,4-丁二醇、2-羟基四氢呋喃、烯基、烯基氨基羰基、烷氧基、烷氧基羰基、烷基、

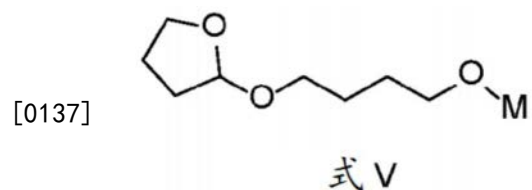
烷基氨基、烷基氨基羰基、烷基铵、烷基羰基、烷基羰基氨基、烷基羰基氧基、烷基亚磺酰基、烷基磺酰基、烷基硫基、炔基、炔基氨基羰基、胺、氨基、氨基羰基、铵、芳基、被取代的芳基、芳基烯基、芳基烷氧基、芳基烷基、芳基炔基、芳基氨基、芳基氨基羰基、芳基铵、芳基偶氮基、芳基羰基、芳基羰基氨基、芳基羰基氧基、芳基环烷基、芳氧基、芳氧基烷基、芳基亚磺酰基、芳基亚磺酰基烷基、芳基磺酰基、芳基磺酰基氨基、芳基硫基、芳基硫基烷基、氰基、环烯基、环烯基烷基、羧基、环烷基、环烷基烷基、环烷基氨基、环烷基氧基、环炔基、环杂烷基、环杂烷基烷基、卤代、卤代烷氧基、卤代烷基、杂芳基、杂芳基烯基、杂芳基烷基、杂芳基氨基、杂芳基羰基、杂芳基羰基氨基、杂芳基氧代、杂芳基氧基、杂芳基亚磺酰基、杂芳基磺酰基、杂芳基硫基、硝基、多环烯基、多环烯基烷基、多环烷基、多环烷基烷基、聚乙二醇、硫醇、氨基酸、肽、其盐和/或其组合。

[0133] 在某些方面,每个Y¹和/或Y²独立地选自上一个段落中列出的基团/组分至少两次到至少五次。独立选择适用于每个Y¹或Y²内,并且也适用于Y¹和Y²之间。在某些方面,每个Y¹和/或Y²包含这些组分中的至少两种,可替换地这些组分中的至少三种,可替换地这些组分中的至少四种,或可替换地这些组分中的五种或更多种,以及其它。Y¹和Y²的各个组合对于普通技术人员来说是显而易见的。例如,在一个方面,Y¹包含三种组分诸如、例如O-(2-THF)-GHB-GHB,且Y²包含两种组分诸如、例如BD-GHB。

[0134] 式IV的具体化合物包括、但不限于



[0136] 本技术的GHB递送化合物的另一种结构可以由以下一般结构式V代表:



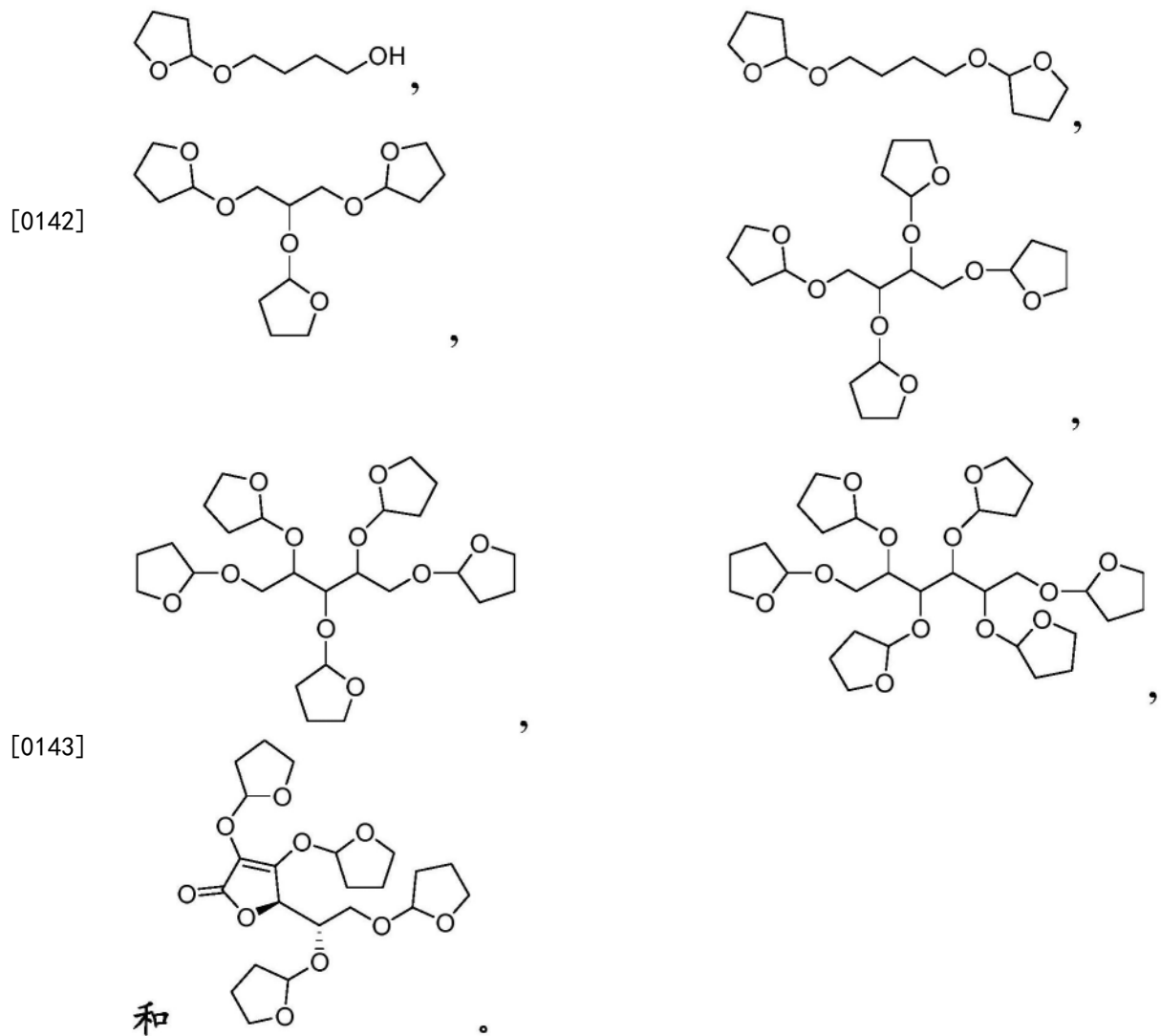
[0138] 其中M选自氢、1,4-丁二醇、2-羟基四氢呋喃、 γ -羟基丁酸酯、糖醇、乙二醇、甘油、赤藓醇、苏糖醇、阿糖醇、木糖醇、核糖醇、甘露醇、山梨醇、半乳糖醇、岩藻糖醇、艾杜糖醇、肌醇、庚七醇、异麦芽酮糖醇、乳糖醇、麦芽三糖醇、麦芽四糖醇、聚葡萄糖醇、 γ -氨基丁酸、磷酸酯、硫酸酯、氨基磺酸酯、烯基、烯基氨基羰基、烷氧基、烷氧基羰基、烷基、烷基氨基、烷基氨基羰基、烷基铵、烷基羰基、烷基羰基氨基、烷基羰基氧基、烷基亚磺酰基、烷基磺酰基、烷基硫基、炔基、炔基氨基羰基、胺、氨基、氨基羰基、铵、芳基、被取代的芳基、芳基烯基、芳基烷氧基、芳基烷基、芳基炔基、芳基氨基、芳基氨基羰基、芳基铵、芳基偶氮基、芳基羰基、芳基羰基氨基、芳基羰基氧基、芳基环烷基、芳氧基、芳氧基烷基、芳基亚磺酰基、芳基亚磺

酰基烷基、芳基磺酰基、芳基磺酰基氨基、芳基硫基、芳基硫基烷基、氰基、环烯基、环烯基烷基、羧基、环烷基、环烷基烷基、环烷基氨基、环烷基氧基、环炔基、环杂烷基、环杂烷基烷基、卤代、卤代烷氧基、卤代烷基、杂芳基、杂芳基烯基、杂芳基烷基、杂芳基氨基、杂芳基羰基、杂芳基羰基氨基、杂芳基氧代、杂芳基氧基、杂芳基亚磺酰基、杂芳基磺酰基、杂芳基硫基、硝基、多环烯基、多环烯基烷基、多环烷基、多环烷基烷基、聚乙二醇、硫醇、氨基酸、肽、其盐和/或其组合。

[0139] 在某些方面,M包含这些组分中的至少两种,可替换地这些组分中的至少三种,可替换地这些组分中的至少四种,可替换地这些组分中的至少五种,可替换地这些组分中的至少六种或更多种,以及其它。M的各个组合对于普通技术人员来说是显而易见的。

[0140] 在进一步的方面,M包含至少一种糖醇组分和另外至少一种羟基四氢呋喃组分,可替换地至少一种糖醇组分和至少两种羟基四氢呋喃组分,可替换地至少一种糖醇组分和至少两种羟基四氢呋喃组分,可替换地至少一种糖醇组分和至少三种羟基四氢呋喃组分,可替换地至少一种糖醇组分和至少四种羟基四氢呋喃组分,可替换地至少一种糖醇组分和至少五种羟基四氢呋喃组分,可替换地至少一种糖醇组分和至少六种或更多种羟基四氢呋喃组分,以及其它。

[0141] 式V的具体化合物包括、但不限于



[0144] 所述GHB递送化合物也可以以盐形式存在。在某些方面,所述GHB递送化合物的药学上可接受的盐是单一盐或混合盐,其中一种或多种盐选自乙酸盐、L-天冬氨酸盐、苯磺酸盐、碳酸氢盐、碳酸盐、D-樟脑磺酸盐、L-樟脑磺酸盐、柠檬酸盐、乙二磺酸盐、甲酸盐、富马酸盐、葡萄糖酸盐、氢溴酸盐/溴化物、盐酸盐/氯化物、D-乳酸盐、L-乳酸盐、D,L-乳酸盐、D,L-苹果酸盐、L-苹果酸盐、甲磺酸盐、扑酸盐、磷酸盐、琥珀酸盐、硫酸盐、硫酸氢盐、D-酒石酸盐、L-酒石酸盐、D,L-酒石酸盐、内消旋-酒石酸盐、苯甲酸盐、葡庚糖酸盐、D-葡糖醛酸盐、羟苯酰苯酸盐、羟乙基磺酸盐、丙二酸盐、甲基硫酸盐、2-萘磺酸盐、烟酸盐、硝酸盐、乳清酸盐、硬脂酸盐、甲苯磺酸盐、硫氰酸盐、醋茶碱盐、醋甘氨酸盐、氨基水杨酸盐、抗坏血酸盐、硼酸盐、丁酸盐、樟脑酸盐、樟脑碳酸盐、癸酸盐、己酸盐、胆酸盐、环戊烷丙酸盐、二氯乙酸盐、依地酸盐(edentate)、乙基硫酸盐、糠酸盐(furate)、夫西地酸盐、半乳糖二酸盐、半乳糖醛酸盐、没食子酸盐、龙胆酸盐、谷氨酸盐、戊二酸盐、甘油磷酸盐、庚酸盐、羟基苯甲酸盐、马尿酸盐、苯基丙酸盐、碘化物、昔萘酸盐、乳糖酸盐、月桂酸盐、马来酸盐、扁桃酸盐、甲磺酸盐、肉豆蔻酸盐、萘二磺酸盐、油酸盐、草酸盐、棕榈酸盐、苦味酸盐、新戊酸盐、丙酸盐、焦磷酸盐、水杨酸盐、水杨酸硫酸盐、磺基水杨酸盐、鞣酸盐、对苯二甲酸盐、硫代水杨酸盐、三溴酚盐(tribrophenate)、戊酸盐、丙戊酸盐、己二酸盐、4-乙酰氨基苯甲酸盐、樟脑磺酸盐、辛酸盐、依托酸盐、乙磺酸盐、乙醇酸盐、硫氰酸盐、十一烯酸盐、钠、钾、钙、镁、锌、铝、锂、胆碱盐、赖氨酸鎓盐、铵、氨基丁三醇(troethamine)和/或其混合物。

[0145] 在其它实施方案中,所述药学上可接受的盐可以是amphetamine或serdexmethylphenidate。

[0146] 本技术的GHB递送化合物可以配制成用于施用给人或动物的组合物。所述组合物可以进一步包含一种或多种赋形剂,其中所述赋形剂选自抗粘着剂、粘合剂、包衣剂、崩解剂、填充剂、矫味剂、染料、着色剂、助流剂、润滑剂、防腐剂、吸着剂、甜味剂、其衍生物和/或其组合。

[0147] 生理益处

[0148] 尽管不想受任何特定理论束缚,但据信,本发明要求保护并描述的技术的在上面定义的GHB递送化合物可以口服施用,并且在施用后在体内水解以后释放活性GHB或GHB前体。由于本发明的许多磷酸盐、酮酸、氨基酸和/或肽组分(“配体”)是天然存在的代谢物或其模拟物,或药学活性化合物,这些GHB递送化合物可以容易被生理系统识别,从而导致GHB的水解和释放。所要求保护的化合物本身不具有或具有有限的药理活性,并且因此可能遵循与药学上有活性的GHB药物不同的代谢途径。通过选择合适的配体,即使通过口服以外的途径施用GHB递送化合物,也可以控制GHB或GHB前体向体循环中的释放。

[0149] 在至少一个实施方案中,所述GHB递送化合物可以释放类似于游离的或未修饰的GHB/NaGHB或GHB前体的GHB或GHB前体。在其它实施方案中,所述GHB递送化合物可以以受控或持续的方式、或延长的方式释放GHB或GHB前体。在又一个实施方案中,向人或动物受试者施用一定量或部分剂量的GHB递送化合物可以提供GHB或GHB前体的快速释放,而向人或动物受试者施用一定量或部分相同剂量的GHB递送化合物会以受控或持续的方式或延长的方式提供GHB或GHB前体。例如,这可以如下实现:设计一种易于被吸收且对首过代谢具有一定但非完全抗性的GHB递送化合物。因此,施用给人或动物受试者的一定量或部分剂量的GHB递送化合物将在全身之前释放GHB或GHB前体,从而提供GHB或GHB前体血液浓度的快速

升高,并且施用给人或动物受试者的一定量或部分相同剂量的GHB递送化合物将在不发生改变的情况下被吸收进体循环中,在那里它将以受控、持续或延长的方式缓慢释放GHB或GHB前体。

[0150] 在另一个实施方案中,包含本技术的GHB递送化合物的组合物包含至少两种不同的GHB递送化合物,其中至少一种GHB递送化合物将释放类似于游离的或未修饰的GHB/NaGHB或GHB前体的GHB或GHB前体,并且至少一种其它GHB递送化合物将以受控或持续的方式或延长的方式释放GHB或GHB前体。

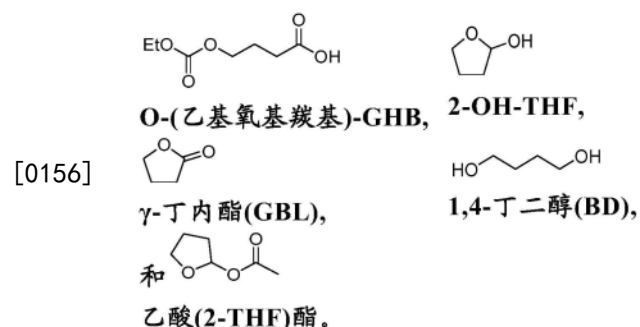
[0151] 在再另一个实施方案中,包含本技术的GHB递送化合物的组合物包含未修饰的GHB/NaGHB和至少一种GHB递送化合物,其中所述未修饰的GHB/NaGHB将提供GHB血液浓度的快速起效,并且至少一种GHB递送化合物将以受控或持续的方式或延长的方式释放GHB或GHB前体。

[0152] 尽管不想受任何特定理论束缚,但是在至少一个再进一步的实施方案中,据信,GHB或GHB前体的控释可以潜在地减轻某些副作用并改善母体药物的安全性谱。这些副作用可能包括,例如,焦虑、平衡障碍、夜磨牙症、精神错乱状态、食欲不振、情绪低落、抑郁、腹泻、头晕、口干、遗尿、跌倒、疲劳、酒醉感、头痛、多汗症、失眠症、易怒、肌肉痉挛、恶心、异态睡眠、感觉异常、打鼾、嗜睡、震颤、呕吐和体重下降。另外,GHB还容易引发物质滥用。

[0153] 当将GHB或GHB前体缀合至某些配体时,所得的GHB递送化合物(“前药”)的大部分或至少一定量或部分在口服施用后通过肝脏的首过代谢过程是稳定的。再次,不想受任何特定理论束缚,据信在某些方面,GHB递送化合物随后在体循环中以受控、持续或延长的方式释放GHB或GHB前体。在其它方面,与未修饰的GHB/NaGHB相比,可以至少部分地经受首过代谢的GHB递送化合物具有改善的生物利用度和/或优先被大脑吸收。因此,与未修饰的GHB/NaGHB相比,目前描述的和要求保护的技术的这些GHB递送化合物可以以较低摩尔剂量施用,并具有同等的治疗效果。

[0154] 所公开的GHB递送化合物可以用于预防或治疗睡眠障碍,特别是影响患有退行性神经学疾病或障碍的受试者的睡眠障碍。

[0155] 此外,其它GHB相关化合物也可以配制成组合物,并用于预防或治疗睡眠障碍,诸如影响患有退行性神经学疾病或障碍的受试者的睡眠障碍。这些GHB相关化合物可能包括,但不限于



[0157] 这些睡眠障碍包括,但不限于与中枢性嗜睡病障碍、阻塞性睡眠呼吸暂停或轮班工作障碍相关的白天嗜睡。中枢性嗜睡病障碍的非限制性例子包括1型发作性睡病(伴有猝倒症)、2型发作性睡病、特发性睡眠过度、Kleine-Levin综合征、因医学病症引起的睡眠过度、因药物或物质引起的睡眠过度、与精神病学病症相关的睡眠过度 and 睡眠不足综合征。

[0158] 某些睡眠障碍(包括,例如,白天过度嗜睡、嗜睡病和睡眠过度)可能是由退行性神经学疾病或障碍的主要症状造成,或者可能是退行性神经学疾病或障碍的治疗结果。退行性神经学疾病或障碍的非限制性例子包括帕金森病、原发性帕金森症、震颤麻痹和特发性帕金森症。

[0159] 在某些治疗方案中,所述GHB递送化合物或GHB相关化合物被证明对改善患有夜间睡眠障碍的受试者的睡眠质量特别有用。根据所预防或治疗的睡眠障碍,可以将GHB递送化合物或GHB相关化合物与一种或多种改善白天觉醒的治疗性化合物组合使用。在一个非限制性实施例中,这些治疗性化合物可以是苯丙胺、阿莫达非尼、咖啡因、马吲哚、哌甲酯、莫达非尼、替洛利生、瑞波西汀、samelisant、serdexmethylphenidate和solriamfetol或其组合。

[0160] 在某些治疗方案中,所述GHB递送化合物或GHB相关化合物被证明对治疗患有帕金森病、原发性帕金森症、震颤麻痹和特发性帕金森症的受试者的睡眠障碍特别有用。根据所预防或治疗的睡眠障碍,可以将GHB递送化合物或GHB相关化合物与另一种治疗性化合物联合使用。在一个非限制性实施例中,所述治疗性化合物可以是金刚烷胺、aplindore、阿扑吗啡、苯扎托品、溴隐亭、卡比多巴、恩他卡朋、非诺多泮、伊曲茶碱、左旋多巴(L-多巴)、奥匹卡朋、普拉克索、雷沙吉兰、罗匹尼罗、罗替戈汀、沙芬酰胺、托卡朋、苯海索、苯丙胺、阿莫达非尼、咖啡因、马吲哚、哌甲酯、莫达非尼、替洛利生、瑞波西汀、samelisant、serdexmethylphenidate和solriamfetol或其组合。

[0161] 此外,根据治疗方法,所述组合物可以每天给药约两次,可替换地,至少每天给药约一次。尽管所述组合物可以配制为口服施用,例如作为口服制剂,但相关领域的普通技术人员应当理解,所述组合物可以配制用于任何施用方法,包括、但不限于静脉内或鼻内施用。

[0162] 所述GHB递送化合物、GHB相关化合物或组合物还可以以试剂盒形式提供,例如,包含治疗有效量的公开的GHB递送化合物或GHB相关化合物中的任一种的试剂盒。所述试剂盒还可以包括使用和施用说明书。所述GHB递送化合物或组合物还可以配制成单位剂型。由于试剂盒可以包含一个单位剂型或多个单位剂型,这使得施用变得容易。例如,如果在试剂盒中的GHB递送化合物旨在每天施用一次持续30天,则该试剂盒可以包含30个单独的单位剂型。所述单位剂型可以是,例如,舌下片、软糖片、咀嚼片、速溶片、片剂、胶囊剂、胶囊形片剂、药片、锭剂、口服粉剂、溶液、液体、薄条、口腔薄膜(OTF)、口腔条、糖浆剂、混悬剂、小药囊、浆剂、含服片和/或栓剂。在一个方面,所述单位剂型可以包装为泡罩包或类似的单位剂量递送包装或系统。

[0163] 在某些方面,所述试剂盒可以包括另外的治疗性化合物。例如,如果该试剂盒旨在用于治疗影响患有退行性神经学疾病或障碍的受试者的睡眠障碍,则该试剂盒可以进一步含有金刚烷胺、aplindore、阿扑吗啡、苯扎托品、溴隐亭、卡比多巴、恩他卡朋、非诺多泮、伊曲茶碱、左旋多巴(L-多巴)、奥匹卡朋、普拉克索、雷沙吉兰、罗匹尼罗、罗替戈汀、沙芬酰胺、托卡朋、苯海索、苯丙胺、阿莫达非尼、咖啡因、马吲哚、哌甲酯、莫达非尼、替洛利生、瑞波西汀、samelisant、serdexmethylphenidate、solriamfetol或其组合。

[0164] 在一个方面,所述GHB递送化合物或GHB相关化合物呈液体剂型,并且所述另外的治疗性化合物呈口服粉剂形式或小药囊形式。

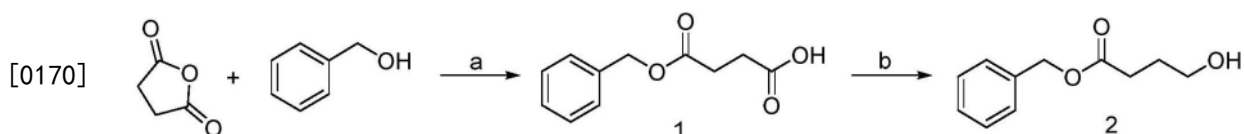
[0165] 在某些方面,在施用之前将所述另外的治疗性化合物加入所述GHB递送化合物的液体剂型中。在某些方面,所述GHB递送化合物的单位剂量可以是最大耐受剂量。最大耐受剂量是不会引起不可接受的副作用的GHB递送化合物的最高剂量。在这些方面,所述GHB递送化合物可以以至少约5mL、可替换地至少约10mL、可替换地至少约25mL、可替换地至少约50mL、可替换地至少约75mL或可替换地至少约100mL的液体剂型提供。然后将另外的治疗性化合物加入液体剂型中,例如瓶子中,并摇晃以与GHB递送化合物混合。受试者然后可以饮用液体剂型中的组合剂量,或者将其倒入玻璃杯、杯子或其它递送容器中。

[0166] 在某些方面,本技术的GHB递送化合物以摩尔等价于在以下范围的NaGHB的剂量的量存在于组合物中:约0.1g至约18g/天,可替换地约1g至约14g/天,可替换地约2g至约10g/天,或可替换地约4.5g至约9g/天。本领域技术人员应当理解,本文中目前描述的技术和范围包括以每天(即,24小时)为基础在所述范围内的所有子范围(以及在那些子范围内的子范围)以及在该每天(24小时)时间段内的分份剂量。例如,0.1g至0.2g、至0.3g、至0.4g、至0.5g、至0.6g、至0.7g、至0.8g、至0.9g、至1.0g、至1.1g、至1.2g、至1.3g、至1.4g、至1.5g、至1.6g、至1.7g、至1.8g、至1.9g、至2.0g、至2.1g、至2.2g、至2.3g、至2.4g、至2.5g、至2.6g、至2.7g、至2.8g、至2.9g、至3.0g、至3.1g、至3.2g、至3.3g、至3.4g、至3.5g、至3.6g、至3.7g、至3.8g、至3.9g、4.0g、至4.1g、至4.2g、至4.3g、至4.4g、至4.5g、至4.6g、4.7g、至4.8g、至4.9g、至5.0g、至5.1g、至5.2g、至5.3g、至5.4g、至5.5g、至5.6g、至5.7g、至5.8g、至5.9g、至6.0g、至6.1g、至6.2g、至6.3g、至6.4g、至6.5g、至6.6g、至6.7g、至6.8g、至6.9g、至7.0g至7.1g、至7.2g、至7.3g、至7.4g、至7.5g、至7.6g、至7.7g、至7.8g、至7.9g、至8.0g、至8.1g、至8.2g、至8.3g、至8.4g、至8.5g、至8.6g、至8.7g、至8.8g、至8.9g、9.0g、至9.1g、至9.2g、至9.3g、至9.4g、至9.5g、至9.6g、至9.7g、至9.8g、至9.9g、至10.0g、至10.1g、至10.2g、至10.3g、至10.4g、至10.5g、至10.6g、至10.7g、至10.8g、至10.9g、至11.0g、至11.1g、至11.2g、至11.3g、至11.4g、至11.5g、至11.6g、至11.7g、至11.8g、至11.9g、至12.0g、至12.1g、至12.2g、至12.3g、至12.4g、至12.5g、至12.6g、至12.7g、至12.8g、至12.9g、至13.0g、至13.1g、至13.2g、至13.3g、至13.4g、至13.5g、至13.6g、至13.7g、至13.8g、至13.9g、至14.0g、至14.1g、至14.2g、至14.3g、至14.4g、至14.5g、至14.6g、至14.7g、至14.8g、至15.0g、至15.1g、至15.2g、至15.3g、至15.4g、至15.5g、至15.6g、至15.7g、至15.8g、至15.9g、至16.0g、至16.1g、至16.2g、至16.3g、至16.4g、至16.5g、16.6g、至16.7g、至16.8g、至16.9g、至17.0g、17.1g、至17.2g、至17.3g、至17.4g、至17.5g、至17.6g、至17.7g、至17.8g、至17.9g、至18.0g,以及其它。还应当明白,本技术可以根据治疗需要以适当的测量范围内的剂量进行给药,例如毫克、克等。

[0167] 合成方案

[0168] 参考以下合成方案将更好地理解目前描述的技术和它的优点。提供这些方案是为了描述本技术的具体方面。通过提供这些具体方案,申请人并不限制本技术的范围和精神。

[0169] 苄基O-苄基GHB(2)的合成:



[0171] 方案1. (a) TEA, DMAP, DCM; (b) $\text{BH}_3 \cdot \text{Me}_2\text{S}$, THF

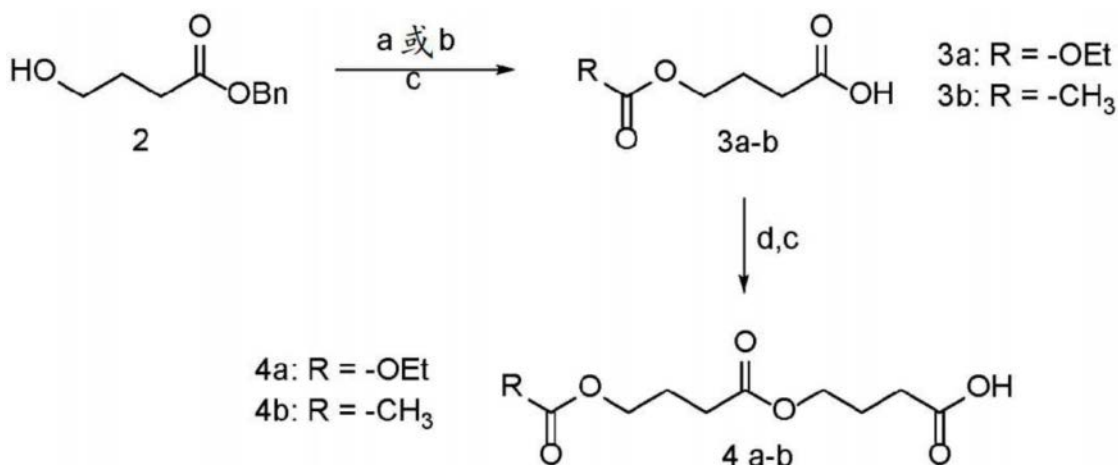
[0172] 0-苄基-琥珀酸(1)

[0173] 在室温向琥珀酸酐(1g, 10mmol) 在无水DCM(10mL) 中的搅拌混合物中加入苯甲醇(1.2g, 11mmol)、Et₃N(1.1g, 11mmol) 和催化量的DMAP。搅拌过夜以后, 将反应物用100mL的DCM稀释并进一步用5% NaHCO₃水溶液(3×50mL) 萃取。将水层用0.5M HCl酸化至pH 3, 并用EtOAc萃取。将有机层经无水Na₂SO₄干燥, 过滤, 并然后在真空下蒸发以得到作为白色固体的化合物1(1.58g, 76%)。

[0174] 0-苄基GHB(2)

[0175] 在-20℃向琥珀酸单苄酯1(1g, 4.8mmol) 在无水THF(10mL) 中的搅拌溶液中逐滴加入硼烷二甲硫醚(0.471g, 6.24mmol)。将反应物在-20℃搅拌1h, 随后在室温搅拌另外5h。将反应物通过将它置于冰浴上方进行冷却并用150mL的Et₂O稀释。将醚层用K₂CO₃溶液、水和盐水洗涤。将有机层经无水Na₂SO₄干燥并然后在真空下蒸发以得到作为无色粘稠液体的化合物2(0.484g, 52%)。

[0176] 3CPrGHB缀合物(4a-b)的合成:



[0177]

[0178] 方案2. (a) 氯甲酸乙酯, 吡啶, DCM, 0-5℃; (b) Ac₂O, 吡啶, DCM(对于化合物3b); (c) Pd/C, H₂, EtOH; (d) 2, DCC, DMAP(cat), DCM

[0179] 0-(乙氧基羰基)-GHB(3a):

[0180] 在0-5℃将氯甲酸乙酯(0.615mL, 6.42mmol) 在DCM(2mL) 中的溶液加入4-羟基-丁酸苄酯2(1.00g, 5.14mmol) 和吡啶(0.62mL, 7.7mmol) 在DCM(10mL) 中的溶液中。将反应混合物在0-5℃搅拌2小时。在减压下蒸发溶剂。将残余物溶解在EtOAc(100mL) 中, 用5%NH₄Cl和盐水洗涤, 经无水Na₂SO₄干燥, 并蒸发至干燥以产生作为油的苄基0-(乙氧基羰基)-GHB(1.35g, 99%)。

[0181] 将苄基0-(乙氧基羰基)-GHB(1.3g, 4.85mmol)、Pd/C(10% Pd, 0.75g) 在EtOH(25mL) 中的悬浮液在H₂(气球) 下在室温搅拌1.5小时。将反应混合物穿过 **Celite**[®] 过滤。将滤饼用EtOH(2×10mL) 洗涤。将合并的滤液蒸发至干燥以定量收率产生作为油的3a。

[0182] 3CPr 0-(乙氧基羰基)-GHB(4a):

[0183] 在0-5℃将DCC(0.54g, 2.62mmol) 在DCM(4mL) 中的溶液逐滴加入3a(0.44g, 2.5mmol)、2(0.49g, 2.5mmol) 和DMAP(0.05g) 在DCM(10mL) 中的溶液中。使反应混合物达到室温并搅拌3小时。将沉淀物过滤并用DCM洗涤, 并将合并的滤液蒸发至干燥。将粗产物通过制备型HPLC纯化以产生作为油的0-苄基-3CPr 0-(乙氧基羰基)-GHB(0.75g, 85%)。

[0184] 将0-苄基-3CPr 0-(乙氧基羰基)-GHB (0.74g, 2.1mmol) 和Pd/C(10% Pd, 0.4g) 在EtOH(15mL) 中的悬浮液在H₂(气球) 下在室温搅拌1小时。将反应混合物穿过**Celite**[®]过滤。将滤饼用EtOH(2 × 5mL) 洗涤。将合并的滤液在减压下蒸发并干燥以产生作为油的4a (0.51g, 92%)

[0185] 0-乙酰基-GHB(3b) :

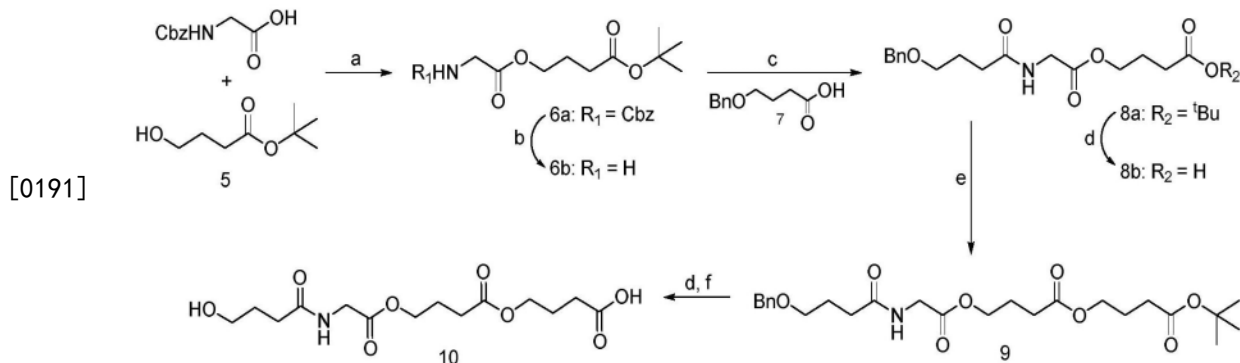
[0186] 在0-5℃向化合物2 (0.6g, 3.09mmol)、吡啶 (0.38mL, 4.6mmol) 和DMAP (0.05g) 在DCM (10mL) 中的溶液中逐滴加入Ac₂O (0.36mL, 3.86mmol) 在DCM (2mL) 中的溶液。加入以后, 将反应混合物在室温搅拌3小时。将反应物用水淬灭并在减压下除去DCM。将残余物溶解在EtOAc (100mL) 中, 用10% NH₄Cl水溶液、盐水洗涤, 经无水Na₂SO₄干燥并蒸发至干燥以产生作为油的苄基0-乙酰基-GHB (0.72g, 98%)。

[0187] 按照与上面关于3a所述相同的程序以定量收率合成化合物3b。

[0188] 3CPr 0-乙酰基-GHB(4b) :

[0189] 按照与4a相同的合成程序以75%总收率合成3CPr 0-乙酰基-GHB 4b。

[0190] GHB-Gly-GHB-GHB(10) 的合成:



[0192] 方案3. (a) HATU, DIPEA, DMF; (b) Pd/C, H₂, MeOH; (c) 4-苄氧基丁酸, HATU, DIPEA, DMF; (d) TFA, DCM; (e) 5, HATU, DIPEA, DMF; (f) Pd/C, H₂, EtOH

[0193] Cbz-Gly-GHB-^tBu (6a)

[0194] 在室温在氩气氛下向苄氧基(羰基)甘氨酸(2g, 9.56mmol)、HATU(4g, 10.51mmol) 和DIPEA(6.2g, 47.8mmol) 在20mL无水DMF中的搅拌溶液中逐滴加入4-羟基丁酸叔丁酯5(1.53g, 9.56mmol)。搅拌12小时以后, 将反应物通过倒在5%碳酸氢盐水溶液上进行淬灭。将水层用3 × 50mL的EtOAc萃取。将有机层依次用水和盐水洗涤, 并经无水Na₂SO₄干燥。将有机层过滤并在真空下蒸发, 并将残余物在硅胶上纯化(EtOAc:己烷, 1:4) 以产生化合物6a(2.64g, 78%)。

[0195] Gly-GHB-^tBu(6b)

[0196] 将6a(2.64g, 7.5mmol) 在无水EtOH(30mL) 中的溶液在H₂下在有Pd/C(1g) 存在下在室温搅拌。搅拌2h以后, 将反应物穿过**Celite**[®]垫过滤, 并将滤液在真空下蒸发以定量收率得到作为无色粘稠液体的化合物6b。

[0197] 0-苄基-GHB-Gly-GHB-^tBu(8a)

[0198] 通过采用关于6a描述的程序得到化合物8a。收率:38%。

[0199] 0-苄基-GHB-Gly-GHB(8b)

[0200] 将化合物8a用30%的TFA在DCM中的溶液在室温处理30分钟。反应结束以后, 在真

空下除去溶剂以产生作为粘性固体的期望产物8b,将其不经进一步纯化用在下一步中。

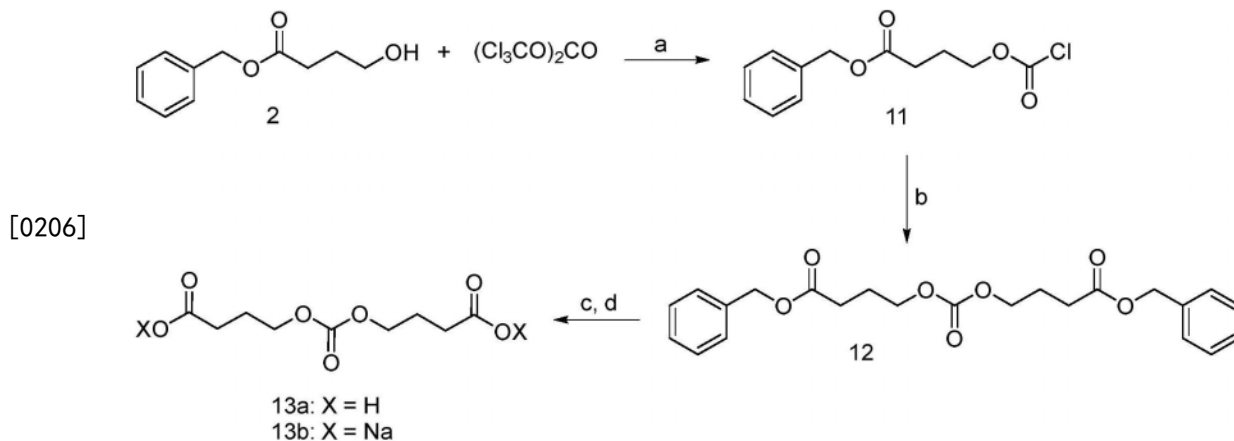
[0201] 0-苄基-GHB-Gly-GHB-GHB-^tBu(9)

[0202] 通过采用如上所述的程序(对于6a)合成化合物9。

[0203] GHB-Gly-GHB-GHB(10)

[0204] 首先将化合物9用30%的TFA在DCM中的溶液去保护,然后催化氢化提供化合物10。

[0205] 碳酸双(3CPr)酯(13a-b)的合成:



[0207] 方案4. (a) 三光气,吡啶,甲苯;(b) 2,N-甲基咪唑;(c) 1,4-环己二烯,Pd/C,MeOH;(d) NaHCO₃,水/CH₃CN

[0208] 苄基04-氯羰基-GHB(11)

[0209] 将三光气(3g,10.1mmol)在甲苯(10mL)中的溶液在冰水浴(0-5℃)上冷却。在惰性气氛下向其逐滴加入无水吡啶(0.913g,11.6mmol)。搅拌30min以后,将4-羟基丁酸苄酯(1.5g,7.7mmol)逐滴加入反应混合物中。移去冰水浴,并将反应物搅拌另外1.5小时。将反应混合物过滤并用EtOAc稀释。将有机层用水洗涤并经无水Na₂SO₄干燥。将EtOAc层过滤,并将滤液在真空下蒸发以得到作为无色油的氯甲酸酯衍生物11,将其不经进一步纯化用在下一步中。

[0210] 碳酸双(0-苄基-3CPr)酯(12)

[0211] 将4-羟基丁酸苄酯2(0.755g,3.89mmol)在3mL的N-甲基咪唑中的溶液在惰性气氛下在冰水浴(0-5℃)上冷却。向其逐滴加入氯甲酸酯11(1g,3.89mmol)在DCM(2mL)中的溶液。移去冰水浴,并使反应运行另外2小时。通过用EtOAc稀释淬灭反应。将EtOAc层用水洗涤并经无水Na₂SO₄干燥。将有机层在真空下蒸发,并将残余物在硅胶上纯化(己烷:EtOAc,9:1)以得到作为粘稠液体的期望产物12(1.2g,74%)。

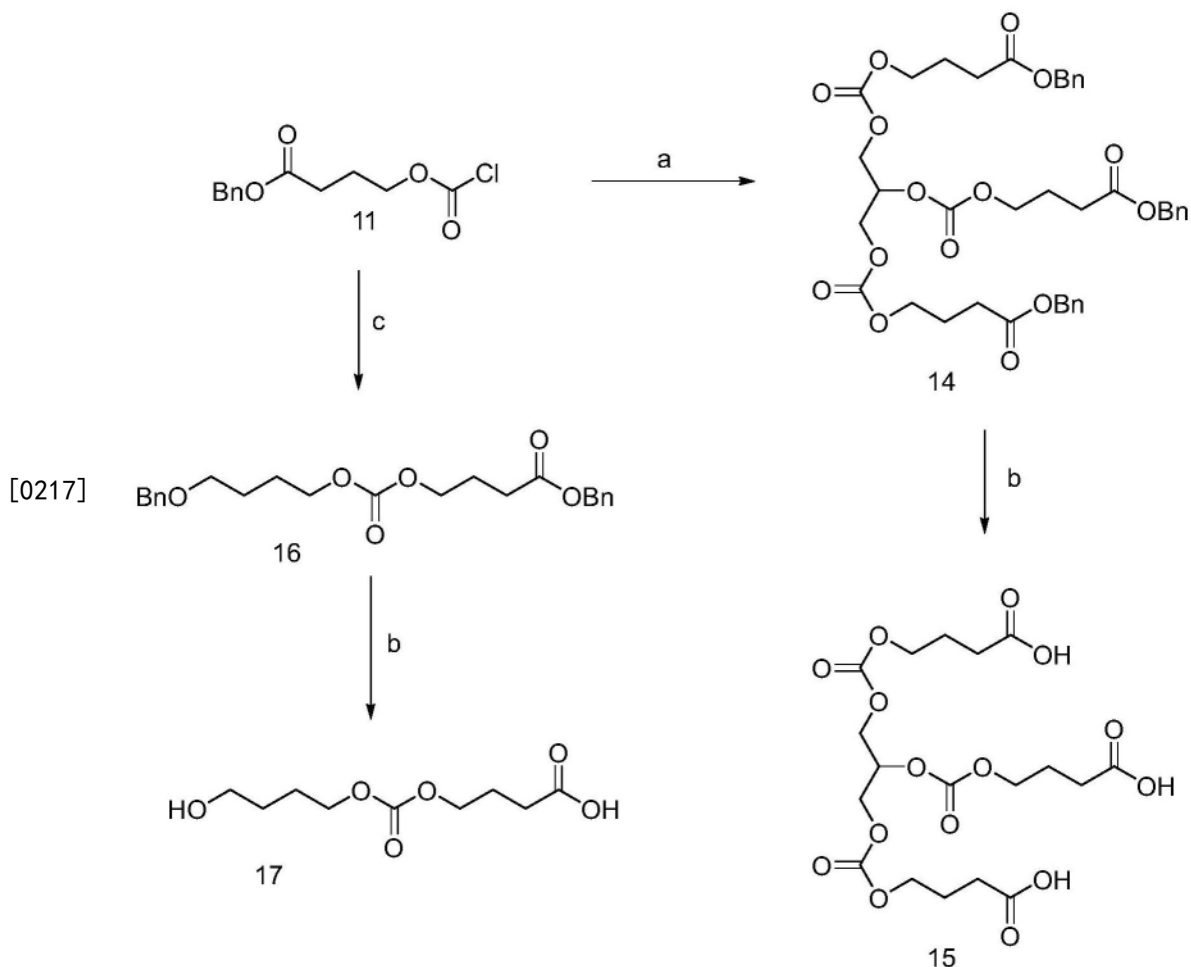
[0212] 碳酸双(3CPr)酯(13a)

[0213] 在惰性气氛下向4,4'-(羰基双(氧基))二丁酸二苄酯12(1.03g,2.49mmol)在20mL无水甲醇中的搅拌溶液中加入1,4-环己二烯(2g,24.9mmol,10当量)和10% Pd/C(2g)。通过TLC分析检测,发现前体在90min内被完全消耗。将悬浮液穿过**Celite**[®]垫过滤并将滤液在真空下蒸发以得到作为蜡状固体的期望化合物13a(0.54g,92%)。

[0214] 碳酸双(3CPr)酯,二钠(13b)

[0215] 通过用2当量的NaHCO₃溶液处理,将酸13a转化成其钠盐。将溶液低压冻干,产生作为白色固体的二钠盐13b。收率:定量。

[0216] 碳酸3CPr酯的合成:



[0218] 方案5. (a) 甘油,吡啶,CHCl₃; (b) Pd/C, H₂, EtOH; (c) 4-苄氧基丁醇,吡啶, DCM

[0219] 甘油三(0-苄基-3CPr碳酸酯) (14)

[0220] 在0-5℃向甘油(0.103g, 1.12mmol)和吡啶(1mL)在氯仿(9mL)中的溶液中逐滴加入氯甲酸酯11(1.024g, 4mmol)在CHCl₃(2mL)中的溶液。将反应混合物在0-5℃搅拌5小时,用水(几滴)淬灭并在减压下蒸发。将残余物溶解在EtOAc(100mL)中,用水、盐水洗涤,经无水Na₂SO₄干燥并浓缩。将粗产物通过制备型HPLC纯化以产生作为油的碳酸酯衍生物14(0.42g, 56%)。

[0221] 甘油三(3CPr碳酸酯) (15) :

[0222] 将化合物14(0.4g, 0.53mmol)、Pd/C(0.6g)在MeOH/EtOH(1:1, 15mL)中的悬浮液在室温在H₂(气球)下搅拌5小时。将反应混合物过滤,用MeOH(3×5mL)洗涤并将合并的滤液在减压下蒸发以产生作为粘稠油的碳酸酯衍生物15(0.22g, 86%)。

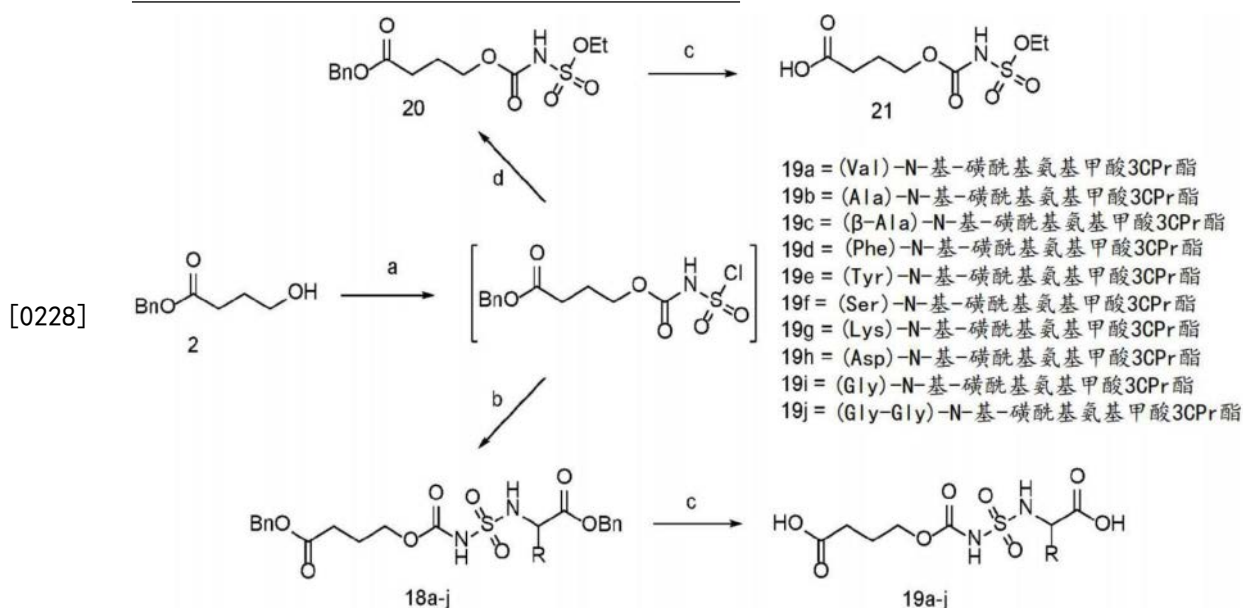
[0223] 碳酸0-苄基-3CPr 0-苄基-4-羟基丁酯(16)

[0224] 在0℃向4-苄氧基丁醇(0.27, 1.5mmol)和吡啶(0.25mL, 3mmol)在DCM(8mL)中的溶液中加入氯甲酸酯11(0.385g, 1.5mmol)在DCM(2mL)中的溶液。将反应混合物在0℃搅拌3小时。在减压下蒸发溶剂。将残余物溶解在EtOAc(80mL)中,用水、盐水洗涤,经Na₂SO₄干燥并蒸发至干燥。将粗产物通过制备型HPLC纯化以产生作为油的碳酸酯衍生物16(0.41g, 68%)。

[0225] 碳酸3CPr 4-羟基丁酯(17)

[0226] 将16 (0.41g, 1.02mmol)、Pd/C (0.4g) 在EtOH (15mL) 中的悬浮液在H₂ (气球) 下在室温搅拌4小时。将反应混合物过滤, 用EtOH (2×5mL) 洗涤并将合并的滤液在减压下蒸发以产生作为油的3CPr碳酸4-羟基丁酯17 (0.21g, 93%)。

[0227] 磺酰基氨基甲酸3CPr酯 (19a-j和21) 的合成:



[0229] 方案6. DCM, 0-5°C; (b) TEA, 苄基保护的氨基酸, DCM, 0-5°C; (c) Pd/C, H₂, EtOH; (d) NH₃/EtOH

[0230] 0-苄基-(Val)-N-基-磺酰基氨基甲酸0-苄基-3CPr酯 (18a)

[0231] 在0°C向4-羟基丁酸苄酯2 (0.3g, 1.55mmol) 在DCM (10mL) 中的溶液中加入在DCM (1mL) 中的氯磺酰异氰酸酯 (0.135mL, 1.55mmol)。在0°C搅拌1小时以后, 加入Val-OBn·HCl (0.38g, 1.55mmol) 和TEA (0.54mL, 3.9mmol), 并将反应混合物在0°C搅拌1.5h。将反应物用水 (几滴) 淬灭并在减压下蒸发溶剂。将残余物溶解在EtOAc (120mL) 中, 用2% NaHSO₄ (70mL)、盐水洗涤, 经无水Na₂SO₄干燥并蒸发至干燥以产生作为油的18a (0.71, 90%)。

[0232] (Val)-N-基-磺酰基氨基甲酸3CPr酯 (19a)

[0233] 将18a (0.7g, 1.38mmol)、Pd/C (0.65g) 在EtOH (25mL) 中的悬浮液在H₂ (气球) 下在室温搅拌3小时。将反应混合物穿过**Celite**[®]过滤, 用EtOH (2×10mL) 洗涤, 将合并的滤液在减压下蒸发并干燥以产生作为白色固体的19a (0.43g, 95%)。

[0234] (氨基酸)-N-基-磺酰基氨基甲酸3CPr酯 (19b-j)

[0235] 按照与关于19a所述相同的合成程序合成 (Ala)-N-基-磺酰基氨基甲酸3CPr酯 (19b)、(β-Ala)-N-基-磺酰基氨基甲酸3CPr酯 (19c)、(Phe)-N-基-磺酰基氨基甲酸3CPr酯 (19d)、(Tyr)-N-基-磺酰基氨基甲酸3CPr酯 (19e)、(Ser)-N-基-磺酰基氨基甲酸3CPr酯 (19f)、(Lys)-N-基-磺酰基氨基甲酸3CPr酯 (19g)、(Asp)-N-基-磺酰基氨基甲酸3CPr酯 (19h)、(Gly)-N-基-磺酰基氨基甲酸3CPr酯 (19i) 和 (Gly-Gly)-N-基-磺酰基氨基甲酸3CPr酯 (19j)。

[0236] 乙氧基磺酰基氨基甲酸0-苄基-3CPr酯 (20)

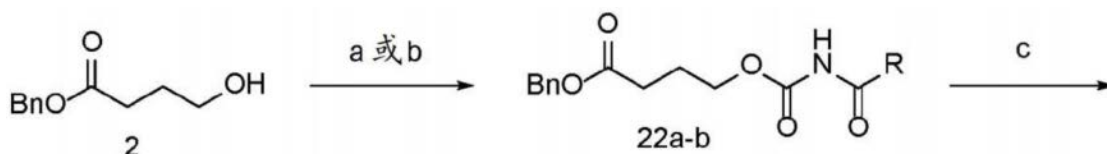
[0237] 在0-5°C向4-羟基丁酸苄酯2 (0.29g, 1.49mmol) 在DCM (10mL) 中的溶液中加入氯磺酰异氰酸酯 (0.135mL, 1.49mmol)。在0-5°C搅拌1.5h以后, 加入氨的乙醇溶液 (2M, 1.5mL) 并

将反应混合物在0-5℃搅拌2h。在减压下蒸发溶剂。将残余物溶解在EtOAc (100mL) 中,用盐水洗涤,经无水Na₂SO₄干燥并蒸发至干燥。将粗产物通过制备型HPLC纯化以产生作为油的20 (0.24g, 47%)。

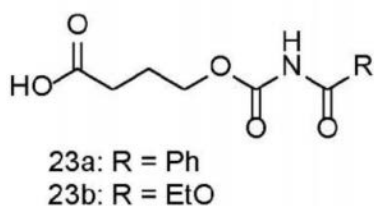
[0238] 乙氧基磺酰基氨基甲酸3CPr酯 (21)

[0239] 将化合物20按照与关于18a所述相同的程序去保护以产生作为油的标题化合物21。

[0240] 酰基氨基甲酸3CPr酯 (23a-b) 的合成:



[0241]



[0242] 方案7. (a) 苯甲酰异氰酸酯, DCM; (b) 乙氧基羰基异氰酸酯, DCM; (c) Pd/C, H₂, EtOH

[0243] 苯甲酰基氨基甲酸0-苄基-3CPr酯 (22a)

[0244] 在0-5℃向4-羟基丁酸苄酯2 (0.29g, 1.5mmol) 在DCM (8mL) 中的溶液中加入苯甲酰异氰酸酯 (0.25g, 1.7mmol) 在DCM中的溶液。将反应混合物在0-5℃搅拌另外1h并然后用水 (几滴) 淬灭。在减压下蒸发溶剂。将残余物溶解在EtOAc (75mL) 中,用水、盐水洗涤,经Na₂SO₄干燥并蒸发至干燥。将粗产物通过制备型HPLC纯化以产生作为油的22a (0.45g, 88%)。

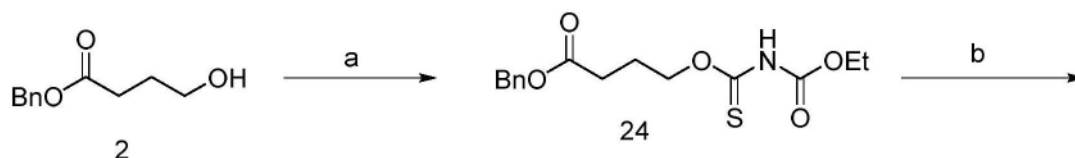
[0245] 苯甲酰基氨基甲酸3CPr酯 (23a)

[0246] 将化合物22a (0.45g, 1.31mmol)、Pd/C (0.25g, 10% Pd) 在EtOH (15mL) 中的悬浮液在H₂ (气球) 下在室温搅拌2.5小时。将反应混合物穿过**Celite**[®]过滤。将滤饼用EtOH (2 × 8mL) 洗涤并将合并的滤液在减压下蒸发以产生作为白色固体的23a (0.32g, 97%)。

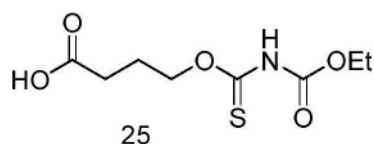
[0247] N-(乙氧基羰基)氨基甲酸3CPr酯 (23b)

[0248] 按照与关于23a所述相同的程序以71%总收率合成作为白色固体的化合物23b。

[0249] N-(乙氧基羰基)硫代氨基甲酸3CPr酯 (25) 的合成:



[0250]



[0251] 方案8. (a) EtOC(O)NCS, TEA, DCM; (b) Pd/C, H₂, EtOH

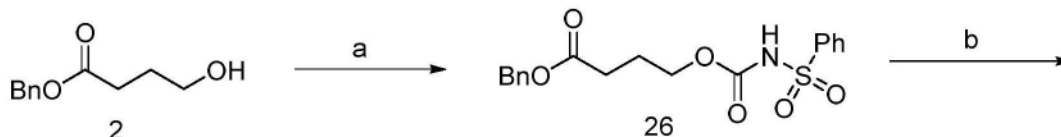
[0252] N-(乙氧基羰基)硫代氨基甲酸O-苄基-3CPr酯(24)

[0253] 在0-5℃向4-羟基丁酸苄酯2(0.72g, 3.7mmol)和TEA(0.82mL, 5.9mmol)在DCM(10mL)中的溶液中加入异硫氰酸乙氧基羰基酯(0.56mL, 4.8mmol)。将混合物在0-5℃搅拌3h。将反应物用水(几滴)淬灭并蒸发溶剂至干燥。将残余物溶解在EtOAc(100mL)中,用10% NH₄Cl水溶液(50mL)、盐水洗涤,经Na₂SO₄干燥并蒸发至干燥。将粗产物通过制备型HPLC纯化以产生作为油的化合物24(0.35g, 29%)。

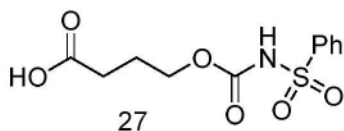
[0254] N-(乙氧基羰基)硫代氨基甲酸3CPr酯(25)

[0255] 如前所述将24在催化氢化下去保护,以98%收率提供化合物25。

[0256] 苯磺酰基氨基甲酸3CPr酯(27)的合成:



[0257]



[0258] 方案9. (a) PhC(O)NCO, DCM; (b) Pd/C, H₂, EtOH

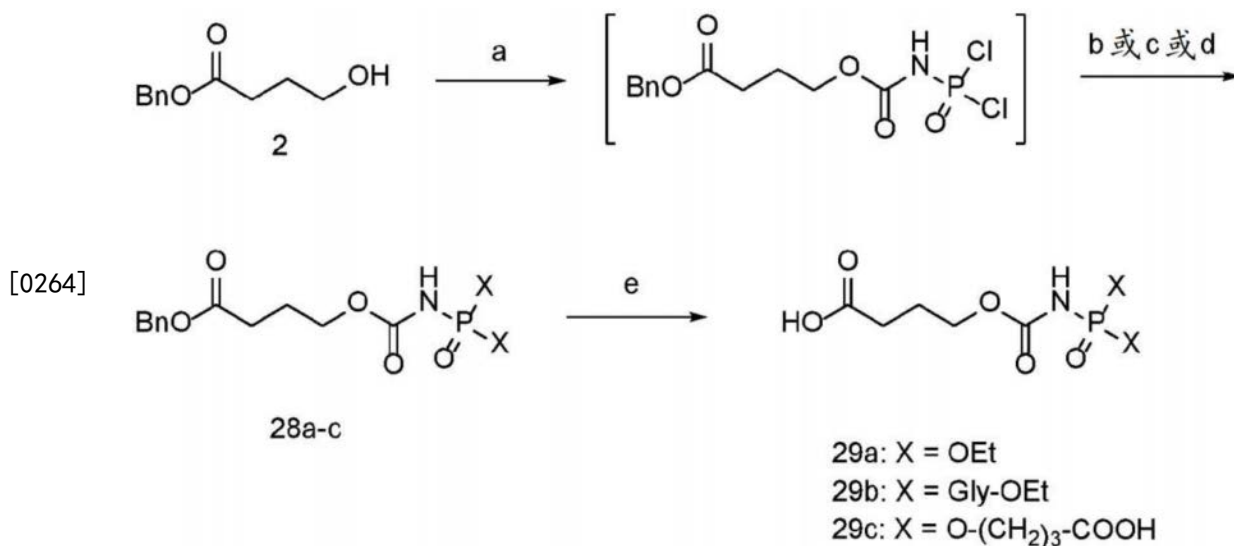
[0259] 苯磺酰基氨基甲酸O-苄基-3CPr酯(26)

[0260] 在0-5℃向4-羟基丁酸苄酯2(0.41g, 2.1mmol)在DCM(10mL)中的溶液中加入苯磺酰异氰酸酯(0.35mL, 2.6mmol)在DCM(2mL)中的溶液。将反应混合物在0-5℃搅拌另外2h,用水(几滴)淬灭并在减压下蒸发溶剂。将粗产物通过制备型HPLC纯化以产生作为油的26(0.62g, 78%)。

[0261] 苯磺酰基氨基甲酸3CPr酯(27)

[0262] 将化合物26(0.61g, 1.61mmol)、Pd/C(0.31g, 10% Pd)在EtOH(15mL)中的悬浮液在H₂(气球)下在室温搅拌1.5小时。将反应混合物穿过**Celite**[®]过滤。将滤饼用EtOH(2×8mL)洗涤并将合并的滤液在减压下蒸发以产生作为固体的27(0.41g, 89%)。

[0263] 磷酰基氨基甲酸3CPr酯(29a-c)的合成:



[0265] 方案10. (a) 二氯磷酰异氰酸酯, DCM; (b) NaOEt, EtOH; (c) Gly-OEt·HCl, TEA, DCM; (d) 2, 吡啶, DCM; (e) Pd/C, H₂, EtOH

[0266] 二乙氧基磷酰基氨基甲酸0-苄基-3CPr酯 (28a)

[0267] 在0-5℃将二氯磷酰异氰酸酯(0.142mL, 1.44mmol)加入4-羟基丁酸苄酯(0.28g, 1.44mmol)在DCM(10mL)中的溶液中。将反应混合物在0-5℃搅拌1小时。在0-5℃逐滴加入NaOEt在EtOH中的溶液(1.5mL, 21重量%)。将混合物在0-5℃搅拌3h并然后用10% NH₄Cl水溶液(10mL)淬灭。在减压下除去DCM。将残余物在EtOAc(80mL)和10% NH₄Cl水溶液(50mL)之间分配。将EtOAc部分用盐水洗涤, 经无水Na₂SO₄干燥并蒸发至干燥。将粗产物通过制备型HPLC纯化以产生作为油的28a(0.36g, 67%)。

[0268] 二乙氧基磷酰基氨基甲酸3CPr酯 (29a)

[0269] 将28a(0.36g, 0.96mmol)、Pd/C(10% Pd, 0.16g)在EtOH(12mL)中的悬浮液在H₂(气球)下搅拌1.5小时。将反应混合物穿过**Celite**[®]过滤, 用EtOH(2×4mL)洗涤并将合并的滤液在减压下蒸发以定量收率产生作为油的化合物29a。

[0270] 双(0-乙基甘氨酸)-磷酰基氨基甲酸0-苄基-3CPr酯 (28b)

[0271] 在0-5℃向4-羟基丁酸苄酯2(0.27g, 1.39mmol)在DCM(10mL)中的溶液中加入二氯磷酰异氰酸酯(0.137mL, 1.39mmol)。将混合物在0-5℃搅拌1.5小时。加入Gly-OEt·HCl(0.43g, 3.05mmol)和TEA(0.55mL, 4mmol), 并将反应混合物在0-5℃搅拌2小时并然后在室温搅拌1小时。将反应物用水淬灭并在减压下蒸发溶剂。将残余物溶解在EtOAc(100mL)中, 用10% NH₄Cl水溶液和盐水洗涤, 经无水Na₂SO₄干燥并蒸发至干燥。将产物通过制备型HPLC纯化以产生作为油的28b(0.44g, 65%)。

[0272] 双(0-乙基甘氨酸)-磷酰基氨基甲酸3CPr酯 (29b)

[0273] 将化合物28b按照与关于27a所述相同的程序去保护以81%收率产生化合物29b。

[0274] 双(3CPr)-磷酰基氨基甲酸0-苄基-3CPr酯 (28c)

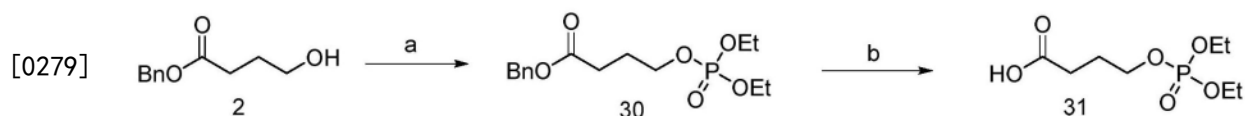
[0275] 在0-5℃向4-羟基丁酸苄酯2(0.74g, 3.78mmol)在DCM(12mL)中的溶液中加入二氯磷酰异氰酸酯(0.125mL, 1.26mmol)和吡啶(0.32mL, 4mmol)。将反应混合物在0-5℃搅拌5小时并然后在室温搅拌2小时。将反应物用水淬灭并在减压下蒸发溶剂。将残余物溶解在EtOAc(100mL)中, 用10% NH₄Cl水溶液(40mL)和盐水(40mL)洗涤, 经无水Na₂SO₄干燥, 并蒸

发至干燥。将产物通过制备型HPLC纯化以产生作为油的28c (0.43g, 51%)。

[0276] 双(3CPr)-磷酸基氨基甲酸3CPr酯(29c)

[0277] 将化合物28c按照与关于27a所述相同的程序去保护,以定量收率产生化合物29c。

[0278] 磷酸二乙基3CPr酯(31)的合成:



[0280] 方案11. (a) 氯磷酸二乙酯,吡啶,DCM; (b) Pd/C, H₂, EtOH

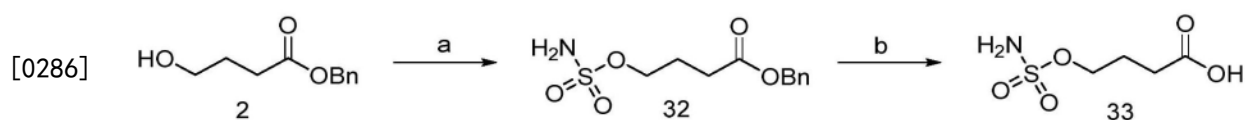
[0281] 磷酸二乙基0-苄基-3CPr酯(30)

[0282] 在0-5℃将氯磷酸二乙酯(0.58mL, 4mmol)在DCM(3mL)中的溶液加入4-羟基丁酸苄酯2(0.625g, 3.2mmol)和吡啶(0.77mL, 9.5mmol)在DCM(10mL)中的溶液中。将反应混合物在0-5℃搅拌3h,用水淬灭并在减压下蒸发溶剂。将残余物溶解在EtOAc(100mL)中,用10% NH₄Cl水溶液(50mL)、5% NaHCO₃水溶液(50mL)和盐水洗涤,经无水Na₂SO₄干燥并蒸发至干燥。将磷酸酯衍生物通过制备型HPLC纯化以产生作为油的磷酸二乙基0-苄基-3CPr酯30(0.9g, 85%)。

[0283] 磷酸二乙基3CPr酯(31)

[0284] 如前所述将30在催化氢化下去保护,以96%收率提供作为油的化合物31。

[0285] 氨基磺酸3CPr酯的合成:



[0287] 方案12. (a) 氨基磺酰氯,二甲基乙酰胺,0-5℃; (b) Pd/C, H₂, EtOH

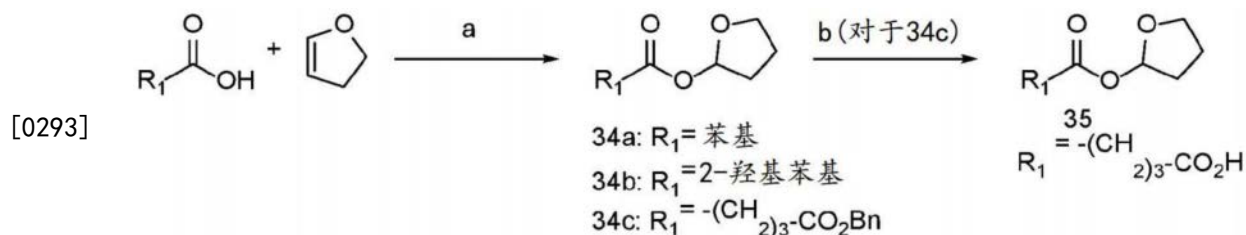
[0288] 氨基磺酸0-苄基-3CPr酯(32)

[0289] 在0-5℃向4-羟基丁酸苄酯2(1.1g, 5.66mmol)在二甲基乙酰胺(5mL)中的溶液中加入氨基磺酰氯(1.31g, 11.34mmol)。将反应混合物在0-5℃搅拌1小时,并然后倒入10% NaCl水溶液(975mL)中。将水溶液用EtOAc(100mL)萃取,并将萃取物用10% NaCl水溶液洗涤,经无水Na₂SO₄干燥并蒸发至干燥。将粗产物在硅胶上纯化(EtOAc:己烷,1:1)以产生作为油的32(1.41g, 91%)。

[0290] 氨基磺酸3CPr酯(33)

[0291] 将32(0.93g)和Pd/C(0.4g)在EtOH(25mL)中的悬浮液在室温搅拌1h。将反应混合物穿过**Celite**[®]过滤并将滤饼用EtOH(2×10mL)洗涤。将合并的滤液在减压下蒸发以定量收率产生作为白色固体的33。

[0292] (2-THF)酯(34a-b和35)的合成:



[0294] 方案13. (a) PPTS, DCM; (b) Pd/C, H₂, EtOH

[0295] 苯甲酸(2-THF)酯(34a)

[0296] 将苯甲酸(1g, 8.2mmol)和对甲苯磺酸吡啶鎓(PPTS)(0.021g, 0.08mmol)在无水DCM中的溶液在冰水浴(0-5℃)上搅拌的同时进行冷却。在惰性气氛下向该混合物中逐滴加入2,3-二氢呋喃(0.743g, 10.6mmol)。一旦加入结束,移去冰水浴。通过TLC监测反应并在结束后停止。将反应混合物转移进分液漏斗中,用DCM稀释,并将有机层用5% NaHCO₃水溶液和盐水溶液洗涤。将有机层经无水Na₂SO₄干燥并过滤。将滤液在真空下蒸发,并将残余物在硅胶上纯化(己烷:EtOAc, 9:1)以产生作为无色液体的34a(1.1g, 72%)。

[0297] 水杨酸(2-THF)酯(34b)

[0298] 按照上述程序以67%收率合成作为无色液体的水杨酸(2-THF)酯(34b)。

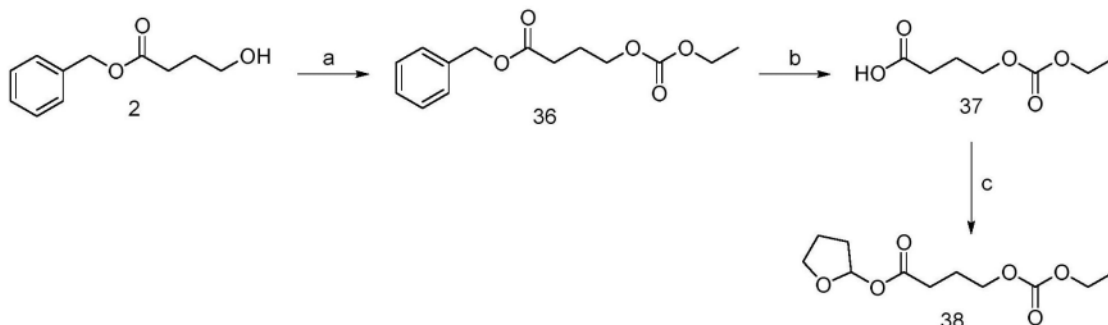
[0299] 戊二酸苄基(2-THF)酯(34c)

[0300] 在惰性气氛下在0℃向戊二酸单苄酯(0.5g, 2.25mmol)和5mg对甲苯磺酸吡啶鎓(PPTS)(0.02mmol)在无水二氯甲烷中的搅拌溶液中逐滴加入2,3-二氢呋喃(0.205g, 2.93mmol)。将反应混合物缓慢地温热至室温。通过TLC监测反应并在结束后停止。将反应混合物转移进分液漏斗中,用DCM稀释,并将有机层用5% NaHCO₃水溶液和盐水溶液洗涤。将有机层经无水Na₂SO₄干燥并过滤。将滤液在真空下蒸发。使残余物穿过短硅胶柱(己烷:EtOAc, 9:1)以得到作为无色液体的期望产物34c(0.570g, 87%)。

[0301] 0-(2-THF)-戊二酸(35)

[0302] 将戊二酸苄基(2-THF)酯34c(0.57g, 1.95mmol)溶解在无水四氢呋喃中并在有10% Pd/C(0.6g)存在下在室温在H₂下搅拌。3h以后,使悬浮液穿过**Celite**[®]垫。在真空下除去滤液以得到作为粘稠液体的期望产物35(0.337g, 86%)。

[0303] 0-(2-THF)0-(乙氧基羰基)-GHB(38)的合成:



[0304]

[0305] 方案14. (a) 氯甲酸乙酯,吡啶; (b) Pd/C, H₂, THF; (c) PPTS, DCM

[0306] 0-(乙氧基羰基)-4-羟基丁酸苄酯(36)

[0307] 在搅拌的同时,在惰性气氛下在0-5℃将氯甲酸乙酯(0.805g, 7.42mmol)逐滴加入4-羟基丁酸苄酯2(1.2g, 6.18mmol)在无水吡啶(15mL)中的溶液中。将反应物缓慢地温热至室温并搅拌。2h以后,停止反应,并在真空下减小体积。将残余物溶解于EtOAc中并将有机层用饱和NH₄Cl水溶液、水和盐水溶液洗涤。将有机层经无水Na₂SO₄干燥,过滤,并将滤液在真空下蒸发。将残余物在硅胶上纯化(己烷:EtOAc, 9:1)以得到作为粘稠液体的碳酸酯衍生物36。

[0308] 0-(乙氧基羰基)-GHB(37)

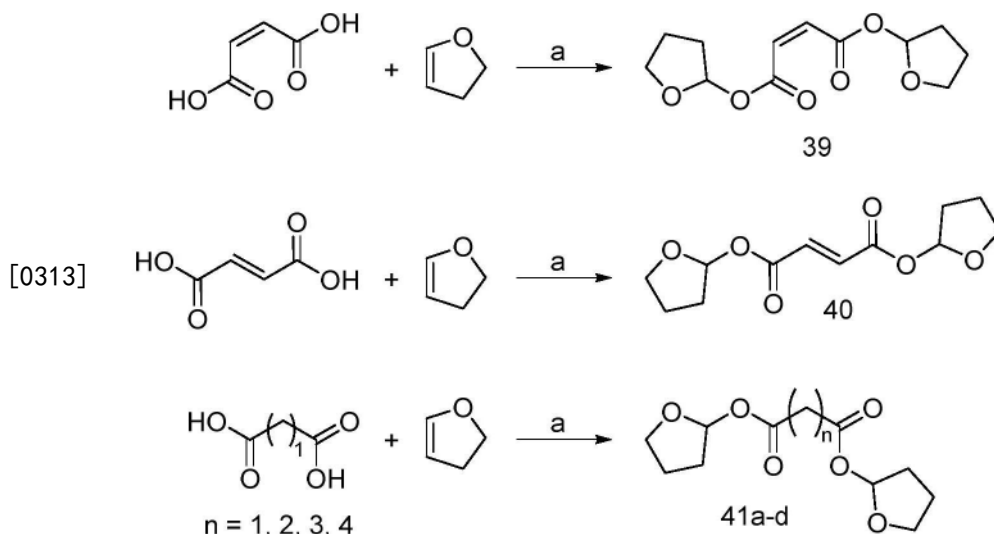
[0309] 将化合物36(0.68g, 3.9mmol)在无水THF(25mL)中的溶液在有10% Pd/C(0.2g)存

在下在室温在 H_2 气氛下搅拌。3h以后,停止反应并穿过**Celite**[®]垫。将滤液在真空下蒸发以得到作为粘稠液体的0-(乙氧基羰基)-GHB 37。收率:0.45g (65%)。

[0310] 0-(2-THF)0-(乙氧基羰基)-GHB(38)

[0311] 在惰性气氛下在 $0^\circ C$ 向化合物37 (0.45g, 2.55mmol) 和8mg对甲苯吡啶鎓磺酸盐 (0.03mmol) 在无水二氯甲烷中的搅拌溶液中逐滴加入2,3-二氢呋喃 (0.233g, 3.32mmol)。将反应混合物缓慢地温热至室温。通过TLC监测反应并在结束后停止。将反应混合物转移进分液漏斗中,用DCM稀释,并将有机层用5% $NaHCO_3$ 水溶液和盐水溶液洗涤。将有机层经无水 Na_2SO_4 干燥并过滤。将滤液在真空下蒸发。使残余物穿过短硅胶柱(己烷:EtOAc, 9:1)以得到作为粘稠液体的期望产物38 (0.385g, 61%)。

[0312] 羧酸双(2-THF)酯(39, 40, 41a-d)的合成。



[0314] 方案15. (a) PPTS, DCM

[0315] 马来酸双(2-THF)酯(39)

[0316] 在搅拌的同时,在惰性气氛下在冰水浴 ($0-5^\circ C$) 上将2,3-二氢呋喃 (1.2g, 16.8mmol) 逐滴加入马来酸 (0.75g, 6.5mmol) 和对甲苯磺酸吡啶鎓 (PPTS) (0.033g, 0.13mmol) 在无水DCM中的溶液中。一旦加入结束,移去冰水浴。通过TLC监测反应并在结束后停止。将反应混合物转移进分液漏斗中,用DCM稀释,并将有机层用5% $NaHCO_3$ 水溶液和盐水溶液洗涤。将有机层经无水 Na_2SO_4 干燥并过滤。将滤液在真空下蒸发。使残余物穿过短硅胶柱(己烷:EtOAc, 9:1)以产生作为蜡状固体的39 (1.39g, 85%)。

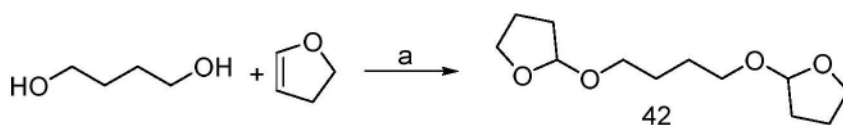
[0317] 富马酸双(2-THF)酯(40)

[0318] 按照上述程序(对于39)以75%收率合成作为粘稠液体的富马酸双(2-THF)酯(40)。

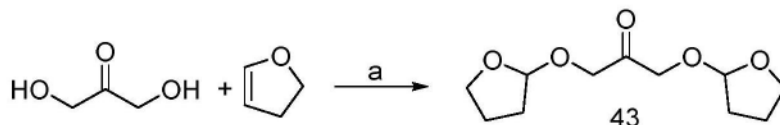
[0319] 二甲酸双(2-THF)酯(41a-d)

[0320] 类似地,分别以61%、67%、53%和73%的收率得到作为无色粘稠液体的化合物戊二酸双(2-THF)酯(41a)、琥珀酸双(2-THF)酯(41b)、丙二酸双(2-THF)酯(41c)和己二酸双(2-THF)酯(41d)。

[0321] 二-0-(2-THF)醚(42和43)的合成。



[0322]



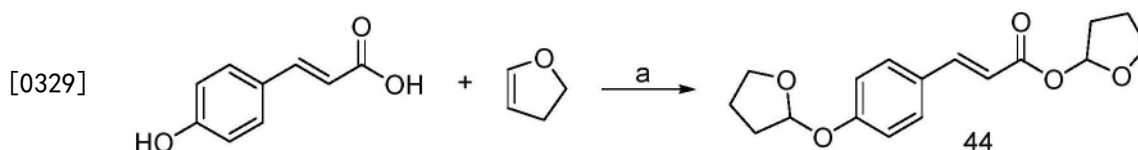
[0323] 方案16. (a) PPTS, DCM

[0324] 双-0-(2-THF)BD(42)

[0325] 在搅拌的同时,在惰性气氛下在冰水浴(0-5℃)上将2,3-二氢呋喃(0.778g, 11.1mmol)逐滴加入1,4-丁二醇(0.5g, 5.5mmol)和对甲苯磺酸吡啶鎓(PPTS)(0.028g, 0.11mmol)在无水DCM中的溶液中。一旦加入结束,移去冰水浴。通过TLC监测反应并在结束后停止。将反应混合物转移进分液漏斗中,用DCM稀释,并将有机层用5% NaHCO₃水溶液和盐水溶液洗涤。将有机层经无水Na₂SO₄干燥并过滤。将滤液在真空下蒸发。使残余物穿过短硅胶柱(己烷:EtOAc, 9:1)以提供作为无色油的化合物42(1.06g, 84%)。

[0326] 双-0-(2-THF)1,3-二羟基丙酮(43)

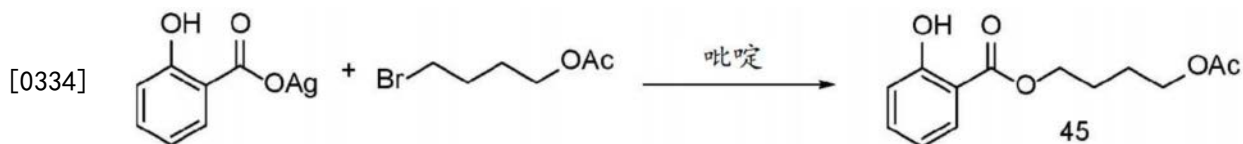
[0327] 按照与上述相同的程序以66%收率合成作为无色油的双-0-(2-THF)1,3-二羟基丙酮(43)。

[0328] (2-THF)的香豆酸缀合物(44)的合成:

[0330] 方案17. (a) PPTS, DCM

[0331] 0-(2-THF)对香豆酸(2-THF)酯(44)

[0332] 在搅拌的同时,在惰性气氛下在0℃将2,3-二氢呋喃(0.194g, 2.77mmol)逐滴加入对香豆酸(0.35g, 2.13mmol)和对甲苯吡啶鎓磺酸盐(0.005g, 0.02mmol)在无水二氯甲烷中的混合物中。将混合物缓慢地温热至室温。通过TLC监测反应并在结束后停止。将反应混合物转移进分液漏斗中,用DCM稀释,并将有机层用5% NaHCO₃水溶液和盐水溶液洗涤。将有机层经无水Na₂SO₄干燥并过滤。将滤液在真空下蒸发。使残余物穿过短硅胶柱(己烷:EtOAc, 9:1)以得到作为粘稠液体的期望产物44(0.222g, 34%)。

[0333] 水杨酸0-乙酰基-4-羟基丁酯(45)的合成:

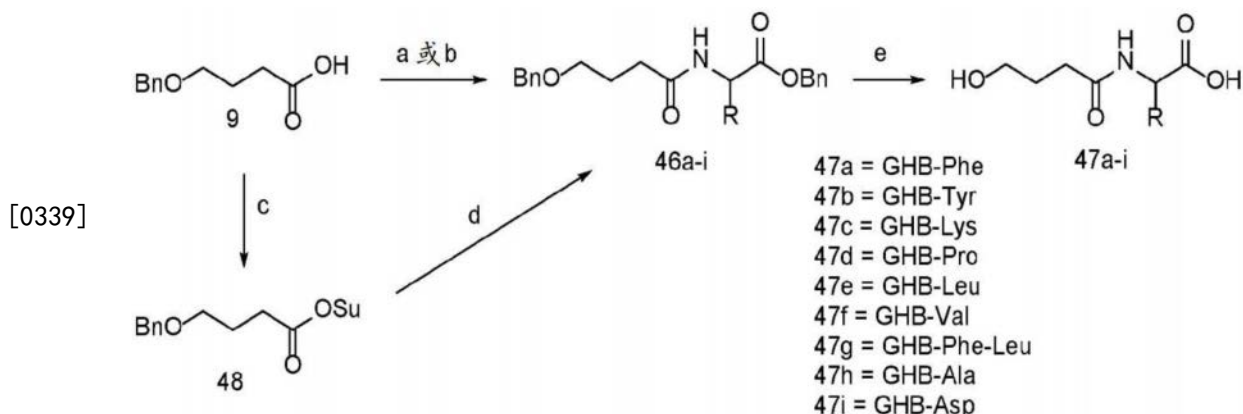
[0335] 方案18.

[0336] 水杨酸0-乙酰基-4-羟基丁酯(45)

[0337] 在搅拌的同时,在室温将乙酸4-溴丁酯(0.8g, 4.1mmol)逐滴加入水杨酸银(1g, 4.1mmol)在无水吡啶(10mL)中的溶液中。过夜搅拌以后,在真空下减少溶剂并将残余物溶解于EtOAc中。将有机层用饱和NH₄Cl溶液、水和盐水洗涤。将EtOAc层收集在无水Na₂SO₄上面

并过滤。将滤液在真空下蒸发,并将残余物在硅胶上纯化(己烷:EtOAc,9:1)以得到作为粘稠液体的期望产物45(0.297g,37%)。

[0338] GHB酰胺(47a-i)的合成:



[0340] 方案19. (a) HOBt, DCC, THF; (b) HATU, DIPEA, DMF; (c) HOSu, DCC, THF; (d) 氨基酸/肽苄基酯, THF; (e) Pd/C, H₂, EtOH或MeOH(对于47c)

[0341] 0-苄基-GHB-Phe-0-苄基(46a)

[0342] 在室温向4-苄氧基丁酸(0.3g, 1.5mmol)、HOBt(0.23g, 1.6mmol)在THF(10mL)中的溶液中逐滴加入在THF(3mL)中的DCC(0.33g, 1.6mmol)。搅拌1h以后,加入TEA(0.42mL, 3mmol)和Phe-OBn·HCl(0.46g, 1.57mmol)。将反应混合物在室温搅拌4h并然后过滤。将滤液蒸发至干燥。将残余物溶解在EtOAc(100mL)中,并将得到的溶液用10% NH₄Cl水溶液(50mL)、5% NaHCO₃水溶液(50mL)和盐水(25mL)洗涤,经Na₂SO₄干燥并蒸发至干燥。将粗产物在硅胶上纯化以产生0-苄基-GHB-Phe 46a(0.61g, 93%)。

[0343] GHB-Phe(47a)

[0344] 将46a(0.61g, 1.4mmol)、Pd/C(0.5g, 10% Pd)在EtOH(15mL)中的悬浮液在H₂(气球)下在室温搅拌5小时。将反应混合物穿过**Celite**[®]过滤并将滤饼用EtOH(2×8mL)洗涤。将合并的滤液在减压下蒸发以产生作为固体的47a(0.33g, 94%)。

[0345] 按照与关于47a所述相同的程序合成GHB-Tyr(47b)、GHB-Lys(47c)和GHB-Pro(47d)。

[0346] 0-苄基-GHB-Leu-0-苄基(46e)

[0347] 在0-5℃向4-苄氧基丁酸(0.305g, 1.5mmol)、NHS(0.182g, 1.57mmol)在THF(9mL)中的溶液中加入DCC(0.325g, 1.57mmol)在(3mL)中的溶液。在室温搅拌6h以后,将悬浮液过滤并将滤液蒸发至干燥以提供羟基琥珀酰亚胺酯48。向Leu-OBn·TsOH(0.61, 1.5mmol)和TEA(0.55mL, 4mmol)在THF(6mL)中的搅拌溶液中加入48在THF中的溶液(4mL)。将反应混合物在室温搅拌过夜。在减压下蒸发溶剂。将残余物溶解在EtOAc(100mL)中,并用5% NaHCO₃水溶液(50mL)和盐水(40mL)洗涤,经无水Na₂SO₄干燥并蒸发至干燥。将粗产物在硅胶上纯化以产生作为油的酰胺46e(0.54g, 90%)。

[0348] GHB-Leu(47e)

[0349] 将(4-(苄氧基丁酰基))亮氨酸苄酯(0.54g, 1.4mmol)、Pd/C(0.3g, 10% Pd)在EtOH(12mL)中的悬浮液在H₂(气球)下在室温搅拌5小时。将反应混合物穿过**Celite**[®]过滤

并将滤饼用EtOH(2×8mL)洗涤。将合并的滤液在减压下蒸发并干燥以产生作为白色固体的47e(0.29g, 99%)。

[0350] GHB-Val(47f)和GHB-Phe-Leu(47g)

[0351] 按照上述程序合成GHB-Val(47f)和GHB-Phe-Leu(47g)。

[0352] O-苄基-GHB-Ala-O-苄基(46h)

[0353] 在搅拌的同时,在室温将DIPEA(2g, 15.3mmol)和Ala-OBn·TsOH(1.8g, 5.1mmol)加入4-(苄氧基)丁酸(1g, 5.1mmol)和HATU(1.9g, 5.1mmol)在无水DMF(8mL)中的混合物中。搅拌12h以后,将反应物通过倒在5%碳酸氢盐水溶液上进行淬灭。将水层用3×50mL的EtOAc萃取。将有机层用水和盐水洗涤,并经无水Na₂SO₄干燥。将有机层过滤并在真空下蒸发。将残余量使用硅胶(EtOAc:己烷, 1:4)纯化以提供46h(1.3g, 72%)

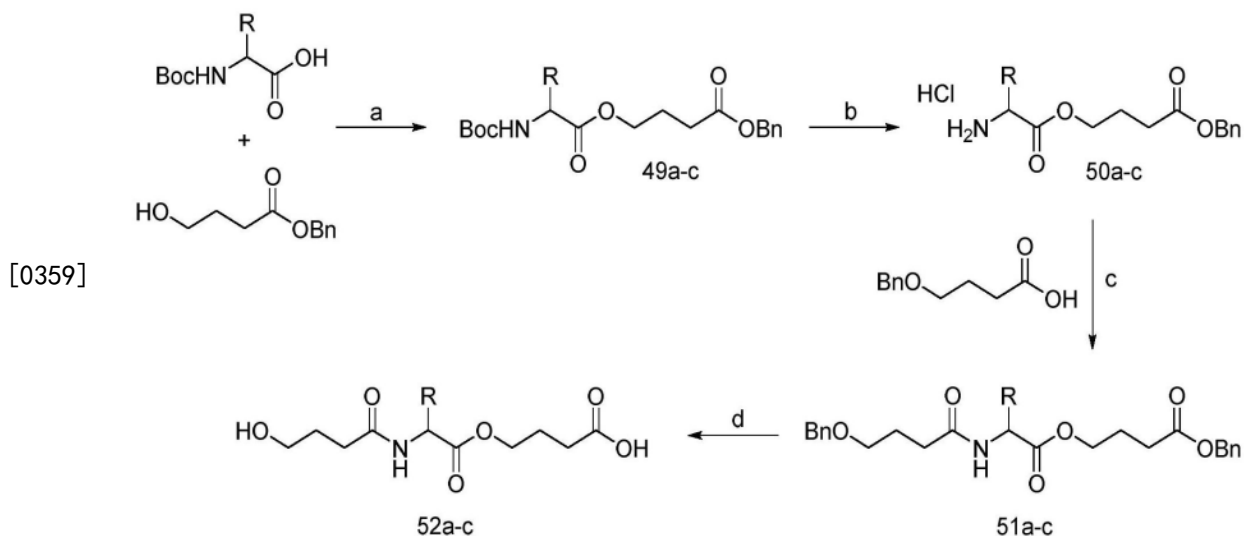
[0354] GHB-Ala(47h)

[0355] 将(4-(苄氧基)丁酰基)丙氨酸苄酯46h(1.3g, 3.7mmol)溶解在无水EtOH(20mL)中并在有Pd/C(0.5g, 10% Pd)存在下进行氢化。搅拌3h以后停止反应,穿过**Celite**[®]垫过滤,并将滤液在真空下蒸发以得到作为蜡状固体的期望的酰胺47h(0.61g, 95%)。

[0356] GHB-Asp(47i)

[0357] 按照上述程序合成GHB-Asp(47i)。

[0358] GHB酰胺酯(52a-c)的合成:



[0360] 方案20. (a) BOP, HOBT, DIPEA, DMF; (b) 4N HCl/二氧杂环己烷; (c) HATU, DIPEA, DMF; (d) Pd/C, H₂, EtOH

[0361] Boc-Ser-GHB-O-苄基(49a)

[0362] 在搅拌的同时,在惰性气氛下在室温将4-羟基丁酸苄酯(0.35g, 1.8mmol)和DIPEA(0.650g, 4.8mmol)加入Boc-Ser(^tBu)-OH(0.428g, 1.6mmol)、BOP(0.796g, 1.8mmol)和HOBT(0.243g, 1.8mmol)在无水DMF中的溶液中。搅拌12h以后,将反应物通过倒在5%碳酸氢盐水溶液上进行淬灭。将水层用3×50mL的EtOAc萃取。将有机层用水和盐水洗涤,并经无水Na₂SO₄干燥。将有机层过滤并在真空下蒸发。将残余物在硅胶上纯化(EtOAc:己烷, 1:4)以产生丝氨酸酯49a(0.45g, 64%)。

[0363] Ser-GHB-O-苄基(50a)

[0364] 将化合物49a (0.9g, 2mmol) 溶解在4(N) HCl/二氧杂环己烷 (12mL) 中并在室温搅拌30分钟。在减压下蒸发溶剂。将残余物与乙酸异丙酯一起共蒸发以定量收率得到去保护的化合物50a。

[0365] 0-苄基-GHB-Ser-GHB-0-苄基 (51a)

[0366] 在搅拌的同时, 在室温将DIPEA逐滴加入化合物50a (0.653g, 2.1mmol)、4-(苄氧基)丁酸 (0.42g, 2.2mmol) 和HATU (0.82g, 2.2mmol) 在无水DMF中的混合物中。搅拌12h以后, 将反应物通过倒在5%碳酸氢盐溶液上进行淬灭。将水层用3×50mL的EtOAc萃取。将有机层用水和盐水洗涤, 并经无水Na₂SO₄干燥。将有机层过滤并在真空下蒸发。将残余物使用硅胶 (EtOAc:己烷, 1:4) 纯化以产生51a (0.61g, 63%)。

[0367] GHB-Ser-GHB (52a)

[0368] 将化合物51a (0.55g, 1.2mmol) 溶解在无水EtOH中并在有10%Pd/C (0.5g) 存在下在H₂气氛下搅拌。过夜搅拌以后, 将反应混合物穿过 **Celite**[®] 垫过滤并在真空下除去滤液以得到作为胶粘固体的期望的产物52a (0.324g, 97%)。

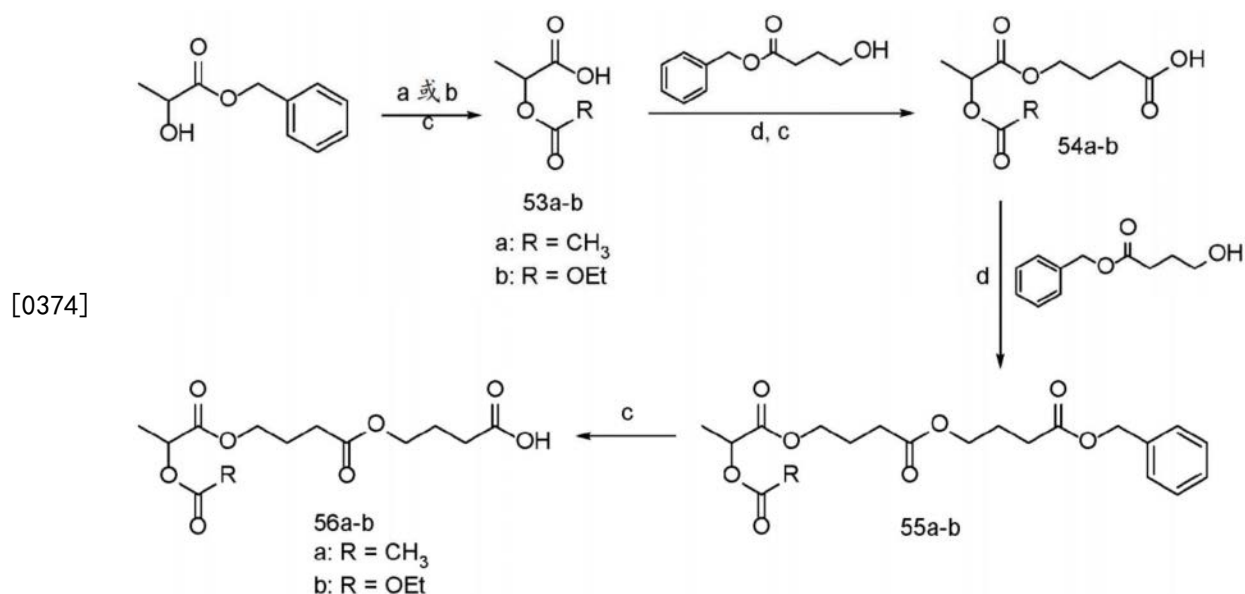
[0369] GHB-Asp (GHB) -GHB (52b)

[0370] 使用类似的程序合成GHB-Asp (GHB) -GHB (52b)。

[0371] GHB-Ala-GHB (52c)

[0372] 使用类似的程序合成GHB-Ala-GHB (52c)。

[0373] 二-0-(3CPr) 乳酸酯的合成:



[0375] 方案21. (a) Ac₂O, DMAP, DCM; (b) 氯甲酸乙酯, DMAP, DIPEA, DCM; (c) Pd/C, H₂, EtOH, (d) 2, DCC, DMAP, DCM

[0376] 0-乙酰乳酸 (53a)

[0377] 在搅拌的同时, 在冰浴 (0-5℃) 上将乙酸酐 (0.85g, 8.3mmol) 加入乳酸苄酯 (1g, 5.5mmol) 和DMAP (0.067g, 0.55mmol) 在无水DCM中的溶液中。一旦加入结束就移去冰浴, 并将反应物在室温搅拌另外1.5h。将反应物通过倒在水上进行淬灭, 并将混合物用3×50mL的DCM萃取。将有机层经无水Na₂SO₄干燥并过滤。将滤液在真空下蒸发以得到乙酸酯, 将其不经进一步纯化地用在下一步中。

[0378] 在有10% Pd/C (0.2g) 存在下在乙醇 (25mL) 中在室温对乙酸酯进行氢化。搅拌1h以后,将反应物穿过 **Celite**[®] 垫过滤。将滤液在真空下蒸发以得到作为浅黄色粘稠油的化合物53a (0.38g, 55%, 在2步中)。

[0379] 0-乙酰乳酸3CPr酯 (54a)

[0380] 在搅拌的同时,在0-5℃将4-羟基丁酸苄酯2 (0.56g, 2.9mmol) 加入0-乙酰乳酸53a (0.38g, 2.09mmol)、DCC (0.595g, 2.88mmol) 和DMAP (0.037g, 0.3mmol) 在无水DCM中的溶液中。将反应混合物缓慢地温热至室温。过夜搅拌以后,将反应混合物过滤,并将滤液用水和盐水洗涤。将有机层经无水Na₂SO₄干燥,过滤,并将滤液在真空下蒸发以得到粘稠油。将粗产物使用硅胶纯化(己烷:EtOAc, 9:1) 以得到作为无色油的中间体苄酯,如上所述对其进行氢化以得到作为淡黄色油的0-乙酰乳酸GHB酯54a (0.25g, 在2步中40%)。

[0381] 二-0-(3CPr)0-乙酰乳酸酯 (56a)

[0382] 按照与关于54a所述相同的合成程序以48%收率(从54a开始)合成二-0-(3CPr)0-乙酰乳酸酯 (56a)。

[0383] 0-(乙氧基羰基)乳酸 (53b)

[0384] 在搅拌的同时,在0-5℃将DIPEA (1.78g, 13.7mmol)、氯甲酸乙酯 (0.746g, 6.9mmol) 和催化量的DMAP加入到乳酸苄酯 (1g, 5.5mmol) 在无水DCM中的溶液中。将反应混合物缓慢地温热至室温并搅拌过夜。将反应物通过倒在水上进行淬灭,并用3×50mL的DCM萃取。将DCM层用水和盐水洗涤。将溶液经无水Na₂SO₄干燥,过滤,并将滤液在真空下蒸发以得到油状残余物。将残余物在硅胶上纯化(己烷:EtOAc, 95:5) 以得到作为无色油的碳酸乙酯中间体。

[0385] 在有10% Pd/C (0.25g) 存在下在乙醇中在室温对碳酸乙酯中间体进行氢化。搅拌1h以后,将反应物穿过 **Celite**[®] 垫过滤。将滤液在真空下蒸发以得到作为浅黄色油的53b (0.52g, 在2步中62%)。

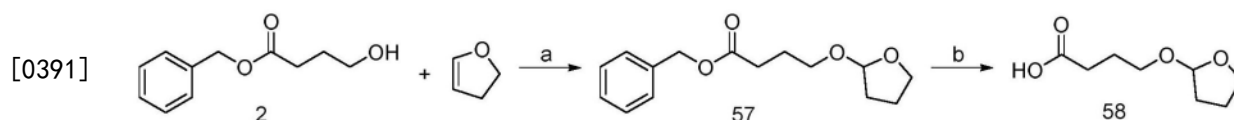
[0386] 0-(乙氧基羰基)乳酸3CPr酯 (54b)

[0387] 通过采用上述程序合成0-(乙氧基羰基)乳酸3CPr酯 (54b)。

[0388] 二-0-(3CPr)0-(乙氧基羰基)乳酸酯 (56b)

[0389] 通过采用与关于54a所述相同的程序合成二-0-(3CPr)0-(乙氧基羰基)乳酸酯 (56b)。

[0390] 0-(2-THF)-GHB (58) 的合成



[0392] 方案22. (a) DCM, PPTS; (b) H₂, Pd/C (10%), MeOH

[0393] 苄基0-(2-THF)-GHB (57)

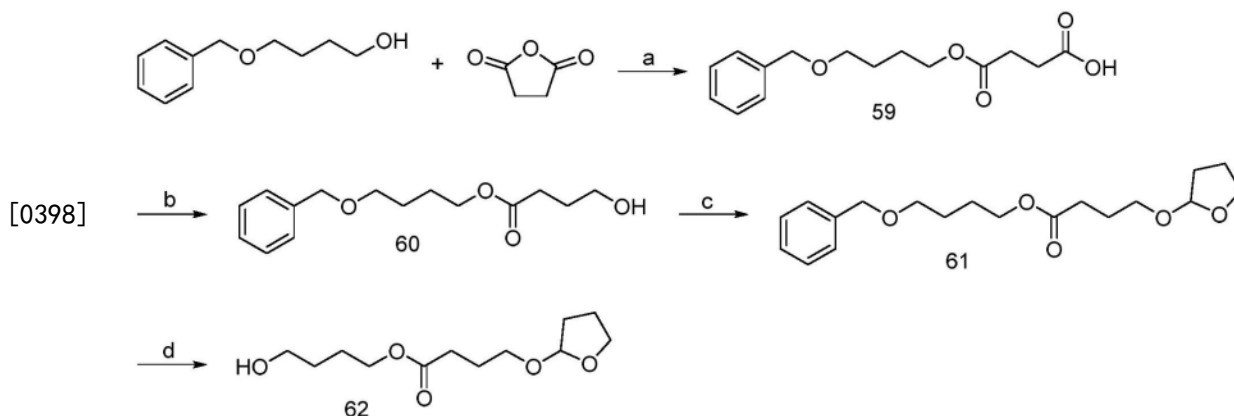
[0394] 将4-羟基丁酸酯2 (1g, 5.1mmol) 和对甲苯磺酸吡啶鎓 (0.026g, 0.1mmol) 在无水二氯甲烷 (15mL) 中的溶液在冰浴上搅拌。向该混合物中逐滴加入2,3-二氢呋喃 (0.43g, 6.2mmol)。将反应混合物缓慢地温热至室温。搅拌3h以后,将反应混合物通过加入50mL的DCM进行稀释。将有机层转移进分液漏斗,并用5% NaHCO₃溶液、水和盐水洗涤。将有机层经无水Na₂SO₄干燥,过滤,并在真空下蒸发溶剂以得到浅黄色液体。将粗产物在硅胶上纯化(己

烷:EtOAc, 9:1) 以得到作为无色油的57 (1.18g, 86%)。

[0395] 0-(2-THF)-GHB (58)

[0396] 将苄基0-(2-THF)-GHB 57 (1.1g, 4.2mmol) 和10% Pd/C (0.44g) 在无水甲醇 (30mL) 中的悬浮液在H₂下在室温搅拌。在1h后停止反应并将混合物穿过 **Celite**[®]。将滤液在真空下蒸发以得到作为无色油的期望化合物58 (0.69g, 95%)。

[0397] 4-羟基丁基0-(2-THF)-GHB (62) 的合成:



[0399] 方案23. (a) DCM, Et₃N, DMAP; (b) BH₃·Me₂S, 无水THF; (c) 2,3-二氢呋喃, PPTS, DCM; (d) H₂, 10% Pd/C, MeOH

[0400] 琥珀酸0-苄基-4-羟基丁酯 (59)

[0401] 向4-(苄氧基)丁烷-1-醇 (2g, 11.1mmol) 在无水DCM (15mL) 中的溶液中加入三乙胺 (1.23g, 12.2mmol)、二甲基氨基吡啶 (0.014g, 0.1mmol) 和琥珀酸酐 (1.2g, 12.2mmol)。在室温搅拌过夜以后, 将反应物转移进分液漏斗中, 用DCM (70mL) 稀释, 并用5% 碳酸氢钠溶液萃取。将碳酸氢盐层通过加入0.5M HCl调至pH 2, 并用EtOAc萃取。将有机层经无水Na₂SO₄干燥, 过滤, 并在真空下蒸发溶剂以得到作为蜡状固体的琥珀酸0-苄基-4-羟基丁酯59 (2.41g, 77%)。

[0402] 0-苄基-4-羟基丁基GHB (60)

[0403] 将化合物59 (1.58g, 5.6mmol) 在无水THF中的溶液冷却至-20℃。向其逐滴加入BH₃·Me₂S (3.7mL, 7.3mmol) 在THF中的溶液。将反应混合物缓慢地温热至室温并搅拌4小时。通过加入100mL乙醚淬灭反应, 并用2% 碳酸钾水溶液洗涤。将有机层经无水Na₂SO₄干燥, 过滤, 并在真空下蒸发溶剂以得到浅黄色粘稠液体。将粗产物在硅胶上纯化以得到作为无色油的化合物0-苄基-4-羟基丁基GHB 60 (1.2g, 80%)。

[0404] 0-苄基-4-羟基丁基0-(2-THF)-GHB (61)

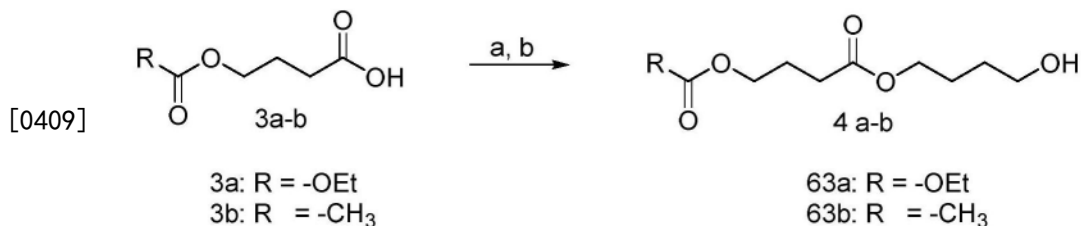
[0405] 将化合物60 (1.7g, 6.4mmol) 和对甲苯磺酸吡啶鎓 (0.032g, 0.13mmol) 在无水二氯甲烷 (15mL) 中的溶液在冰浴上搅拌。向该混合物中逐滴加入2,3-二氢呋喃 (0.58g, 8.3mmol)。将反应混合物缓慢地温热至室温。搅拌3h以后, 将反应混合物通过加入50mL的DCM进行稀释。将有机层转移至分液漏斗, 并用5% NaHCO₃溶液、水和盐水洗涤。将有机层经无水Na₂SO₄干燥, 过滤, 并在真空下蒸发溶剂。将粗产物在硅胶上纯化 (己烷:EtOAc, 9:1) 以得到作为无色油的化合物61 (1.03g, 48%)。

[0406] 4-羟基丁基0-(2-THF)-GHB (62)

[0407] 将化合物61 (1.03g, 3.0mmol)、10% Pd/C (0.5g) 在无水甲醇 (30mL) 中的悬浮液在

H₂ (气球) 下在室温搅拌。搅拌1h以后,将悬浮液穿过 **Celite**[®] 过滤。将滤液在真空下蒸发以得到作为无色油的化合物62 (0.624g, 84%)。

[0408] 4-羟基丁基GHB酯 (63a-b) 的合成:



[0410] 方案24: (a) 4-苄氧基丁醇, DCC, DMAP, DCM; (b) Pd/C, H₂, EtOH

[0411] 0-苄基-4-羟基丁基0-(乙氧基羰基)-GHB

[0412] 在0-5℃将DCC (0.43g, 2.1mmol) 在CH₂Cl₂ (4mL) 中的溶液逐滴加入到3a (0.35g, 2.0mmol)、4-苄氧基丁醇 (0.36g, 2.0mmol) 和DMAP (0.03g) 在CH₂Cl₂ (8mL) 中的溶液中。使反应混合物达到室温并搅拌4h。将沉淀物过滤,用DCM洗涤并将合并的滤液蒸发至干燥。将粗产物通过制备型HPLC纯化以产生作为油的0-苄基-4-羟基丁基0-(乙氧基羰基)-GHB (0.455g, 67%)。

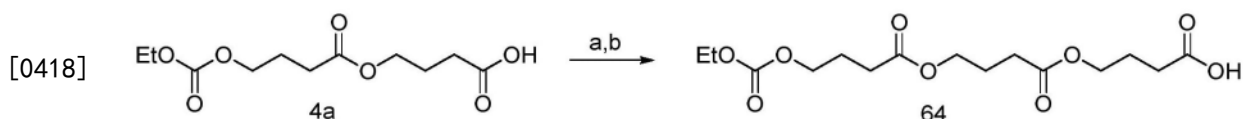
[0413] 4-羟基丁基(0-乙氧基羰基)-GHB (63a)

[0414] 将0-苄基-4-羟基丁基0-(乙氧基羰基)-GHB (0.45g, 1.33mmol) 和Pd/C (10% Pd, 0.3g) 在EtOH (15mL) 中的悬浮液在H₂ (气球) 下在室温搅拌5h。将反应混合物穿过 **Celite**[®] 过滤,并用EtOH (2×5mL) 洗涤。将合并的滤液在减压下蒸发并干燥以产生作为油的63a (0.3g, 91%)。

[0415] 4-羟基丁基0-乙酰基-GHB (63b)

[0416] 按照与63a相同的合成程序合成4-羟基丁基0-乙酰基-GHB 63b。

[0417] 二-0-(3CPr)0-(乙氧基羰基)-GHB (64) 的合成:

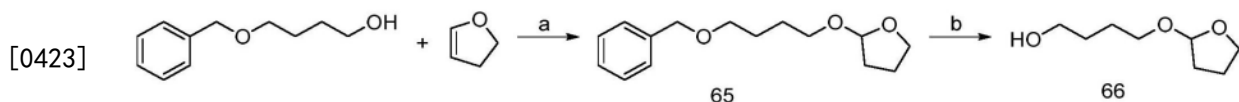


[0419] 方案25: (a) 2, DCC, DMAP, DCM; (b) Pd/C, H₂, EtOH

[0420] 二-0-(3CPr)0-(乙氧基羰基)-GHB (64)

[0421] 按照与关于4a所述相同的合成程序合成二-0-(3CPr)0-(乙氧基羰基)-GHB 64。

[0422] 0-(2-THF)BD (66) 的合成:



[0424] 方案26: (a) PPTS, DCM; (b) Pd/C, H₂, MeOH

[0425] 0-(2-THF)0-苄基-BD (65)

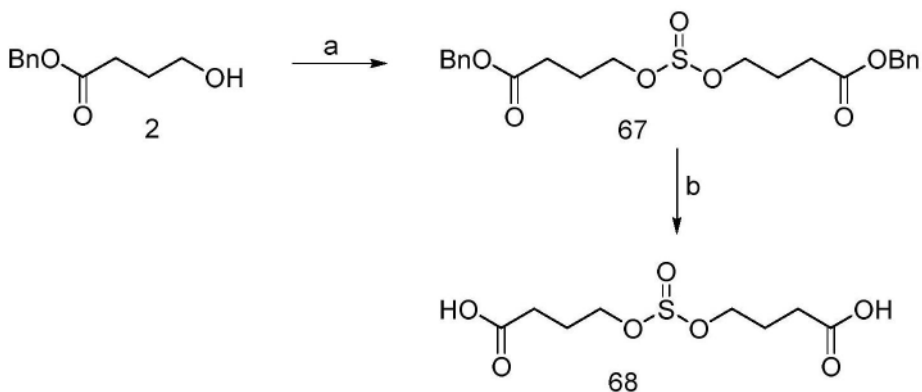
[0426] 在搅拌的同时,在0-5℃将2,3-二氢呋喃 (0.34g, 4.8mmol) 逐滴加入4-苄氧基丁醇 (0.72g, 4mmol) 和对甲苯磺酸吡啶鎓 (0.01g, 0.04mmol) 在无水DCM (8mL) 中的溶液中。加入以后,将反应混合物缓慢地温热至室温。搅拌2h以后,将混合物通过加入50mL DCM进行稀释。将有机层用5% NaHCO₃溶液、水和盐水洗涤。将有机层经无水Na₂SO₄干燥并在真空下蒸

发以得到浅黄色液体。将粗产物在硅胶上纯化(己烷:EtOAc, 9:1)以得到作为无色油的O-(2-THF)O-苄基-BD 65(0.82g, 83%)。

[0427] O-(2-THF)BD(66)

[0428] 将O-(2-THF)O-苄基-BD 65(0.82g, 3.3mmol)、Pd/C(10% Pd, 0.25g)在无水EtOH(30mL)中的悬浮液在H₂下搅拌2h。将反应混合物穿过**Celite**[®]过滤,并在真空下除去滤液并干燥以产生作为浅黄色油的66(0.31g, 58%)。

[0429] 亚硫酸双(3CPr)酯68的合成:



[0430]

[0431] 方案27: (a) SOCl₂, 吡啶, DCM; (b) Pd/C, H₂, EtOH

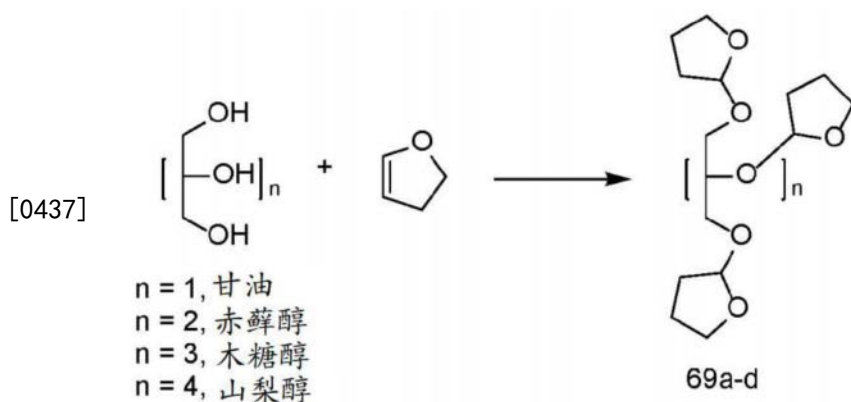
[0432] 亚硫酸双(O-苄基-3CPr)酯(67)

[0433] 在0-5℃向2(0.52g, 2.68mmol)和吡啶(0.22mL, 2.75mmol)在DCM(10mL)中的溶液中逐滴加入SOCl₂在DCM中的溶液。将反应混合物在0-5℃搅拌1h,然后在室温搅拌2h。将反应物用水(几滴)淬灭并在减压下蒸发溶剂。将残余物溶解在EtOAc(80mL)中,用10%NH₄Cl水溶液(60mL)和盐水(50mL)洗涤。将有机相经无水Na₂SO₄干燥并蒸发至干燥。将粗产物通过制备型HPLC纯化以产生作为无色油的亚硫酸双(O-苄基-3CPr)酯67(0.43g, 37%)。

[0434] 亚硫酸双(3CPr)酯(68)

[0435] 将67(0.43g, 1mmol)和Pd/C(10% Pd, 0.3g)在无水乙醇(20mL)中的悬浮液在H₂下搅拌2h。将反应混合物穿过**Celite**[®]过滤并将滤液蒸发至干燥。将残余物重新溶解在EtOH中并在相同条件下进行第二次氢化1h以产生作为粘稠油的68(0.21g, 82%)。

[0436] 糖醇O-(2-THF)醚69a-d的合成:



[0438] 方案28.

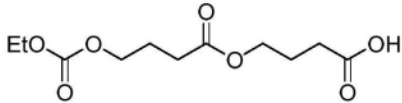
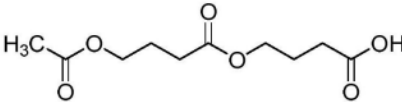
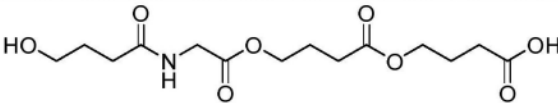
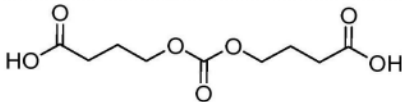
[0439] 一般合成程序

[0440] 向糖醇(1当量)和2,3-二氢呋喃(1.5当量/糖醇羟基基团)的溶液中加入PPTS(0.01当量/羟基基团)。将反应混合物在室温搅拌2-4天。将反应物用5% NaHCO₃水溶液(1-2mL)淬灭并将大部分的二氧杂环己烷在减压下蒸发。将残余物溶解在EtOAc中,并用5% NaHCO₃水溶液和盐水洗涤。将有机层经无水Na₂SO₄干燥并蒸发至干燥以产生作为粘稠油的69a-d。将粗产物在硅胶上纯化(EtOAc/己烷)以85-90%收率产生69a-d。

[0441] 抗坏血酸酯四-O-(四氢呋喃-2-基)醚(70)的合成:

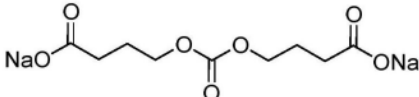
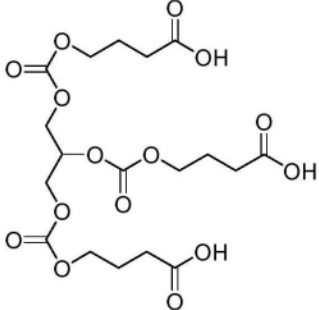
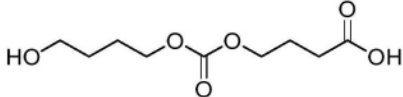
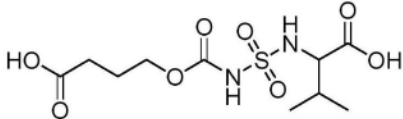
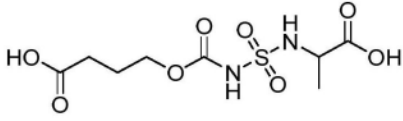
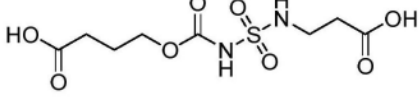
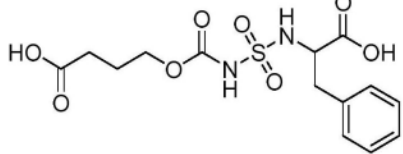
[0442] 按照上面关于糖醇O-(2-THF)醚所述的相同的一般程序合成抗坏血酸酯四-O-(四氢呋喃-2-基)醚70并以33%收率得到作为淡黄色粘稠油。

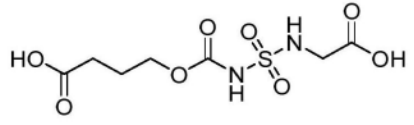
[0443] 表1.化合物列表

化合物	结构
4a	 <p>3CPr O-(乙氧基羰基)-GHB</p>
4b	 <p>3CPr O-乙酰基-GHB</p>
10	 <p>GHB-Gly-GHB-GHB</p>
13a	 <p>碳酸双(3CPr)酯</p>

[0444]

[0445]

化合物	结构
13b	 <p>碳酸双(3CPr)酯, 二钠</p>
15	 <p>甘油三(3CPr 碳酸酯)</p>
17	 <p>碳酸 4-羟基丁基 3CPr 酯</p>
19a	 <p>(Val)-N-基-磺酰基氨基甲酸 3CPr 酯</p>
19b	 <p>(Ala)-N-基-磺酰基氨基甲酸 3CPr 酯</p>
19c	 <p>(β-Ala)-N-基-磺酰基氨基甲酸 3CPr 酯</p>
19d	 <p>(Phe)-N-基-磺酰基氨基甲酸 3CPr 酯</p>

化合物	结构
19e	 <p>(Tyr)-N-基-磺酰基氨基酸 3CP 酯</p>
19f	 <p>(Ser)-N-基-磺酰基氨基酸 3CP 酯</p>
19g	 <p>(Lys)-N-基-磺酰基氨基酸 3CP 酯</p>
19h	 <p>(Asp)-N-基-磺酰基氨基酸 3CP 酯</p>
19i	 <p>(Gly)-N-基-磺酰基氨基酸 3CP 酯</p>
19j	 <p>(Gly-Gly)-N-基-磺酰基氨基酸 3CP 酯</p>
21	 <p>乙氧基磺酰基氨基酸 3CP 酯</p>
23a	 <p>苯甲酰基氨基酸 3CP 酯</p>
23b	 <p>乙氧基磺酰基氨基酸 3CP 酯</p>

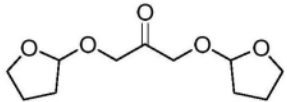
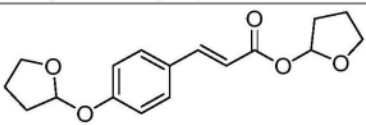
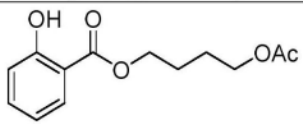
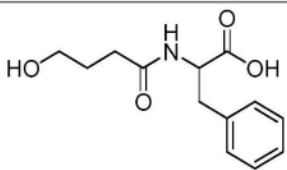
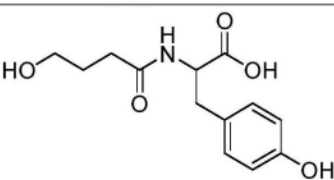
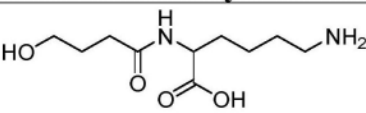
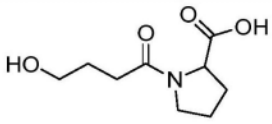
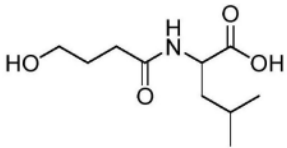
[0446]

化合物	结构
	N-(乙氧基羰基)氨基甲酸 3CPr 酯
25	<p>N-(乙氧基羰基)硫代氨基甲酸 3CPr 酯</p>
27	<p>苯磺酰基氨基甲酸 3CPr 酯</p>
29a	<p>二乙氧基磷酰基氨基甲酸 3CPr 酯</p>
29b	<p>双(O-乙基甘氨酸)-磷酰基氨基甲酸 3CPr 酯</p>
29c	<p>双(3CPr)-磷酰基氨基甲酸 3CPr 酯</p>
31	<p>磷酸二乙基 3CPr 酯</p>
33	<p>氨基磷酸 3CPr 酯</p>
34a	<p>苯甲酸(2-THF)酯</p>

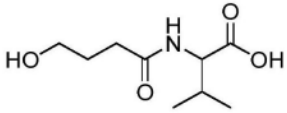
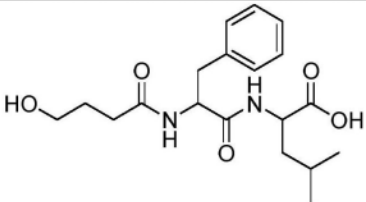
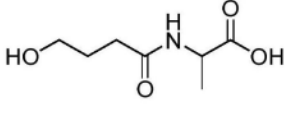
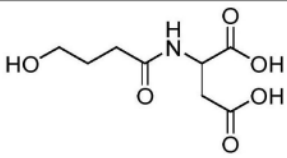
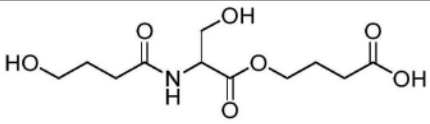
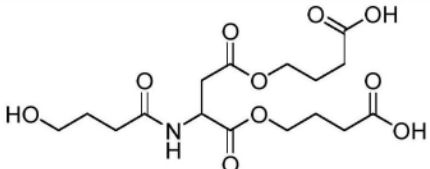
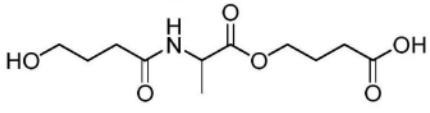
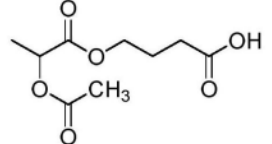
[0447]

化合物	结构
34b	 <p>水杨酸(2-THF)酯</p>
35	 <p>O-(2-THF)戊二酸</p>
38	 <p>O-(2-THF) O-(乙氧基羰基)-GHB</p>
39	 <p>马来酸双(2-THF)酯</p>
40	 <p>富马酸双(2-THF)酯</p>
41a	 <p>戊二酸双(2-THF)酯</p>
41b	 <p>琥珀酸双(2-THF)酯</p>
41c	 <p>丙二酸双(2-THF)酯</p>
41d	 <p>乙二酸双(2-THF)酯</p>
42	 <p>二-O-(2-THF) BD</p>

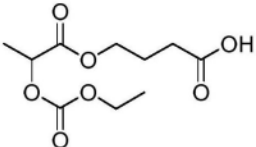
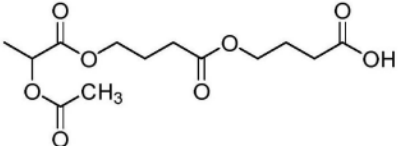
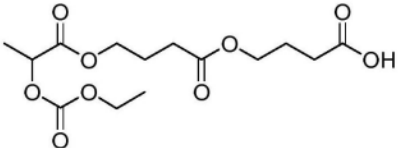
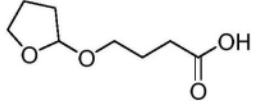
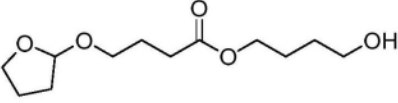
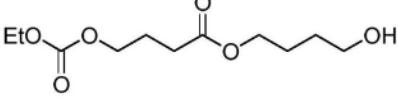
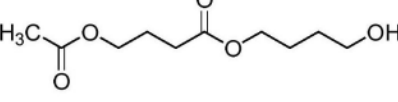
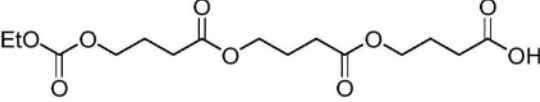
[0448]

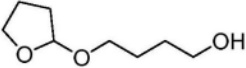
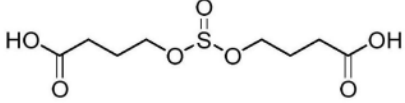
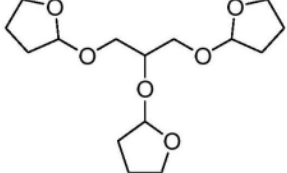
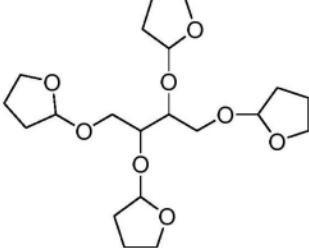
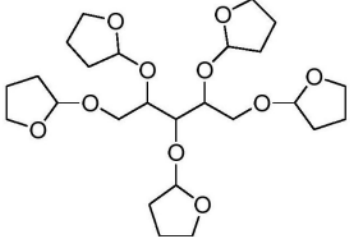
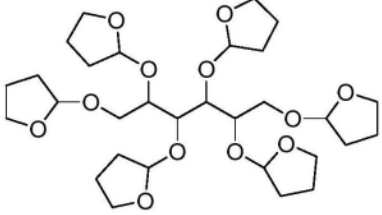
化合物	结构
43	 <p>二-O-(2-THF) 1,3-二羟基丙酮</p>
44	 <p>O-(2-THF)对香豆酸(2-THF)酯</p>
45	 <p>水杨酸 O-乙酰基-4-羟基丁酯</p>
47a	 <p>GHB-Phe</p>
47b	 <p>GHB-Tyr</p>
47c	 <p>GHB-Lys</p>
47d	 <p>GHB-Pro</p>
47e	 <p>GHB-Leu</p>

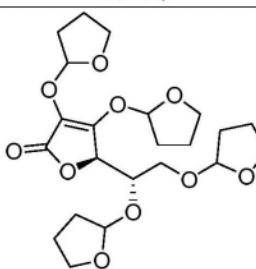
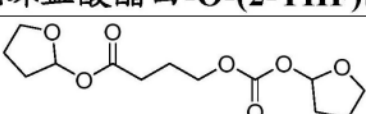
[0449]

化合物	结构
47f	 <p style="text-align: center;">GHB-Val</p>
47g	 <p style="text-align: center;">GHB-Phe-Leu</p>
47h	 <p style="text-align: center;">GHB-Ala</p>
47i	 <p style="text-align: center;">GHB-Asp</p>
52a	 <p style="text-align: center;">GHB-Ser-GHB</p>
52b	 <p style="text-align: center;">GHB-Asp(GHB)-GHB</p>
52c	 <p style="text-align: center;">GHB-Ala-GHB</p>
54a	

[0450]

化合物	结构
	O-乙酰乳酸 3CPr 酯
54b	 O-(乙氧基羰基)乳酸 3CPr 酯
56a	 O-乙酰乳酸二-O-(3CPr)酯
56b	 O-(乙氧基羰基)乳酸二-O-(3CPr)酯
[0451] 58	 O-(2-THF)-GHB
62	 4-羟基丁基 O-(2-THF)-GHB
63a	 4-羟基丁基(O-乙氧基羰基)-GHB
63b	 4-羟基丁基 O-乙酰基-GHB
64	 二-O-(3CPr) O-(乙氧基羰基)-GHB

化合物	结构
66	 <p style="text-align: center;">O-(2-THF) BD</p>
68	 <p style="text-align: center;">亚硫酸双(3CPr)酯</p>
69a	 <p style="text-align: center;">甘油三-O-(2-THF)醚</p>
69b	<p data-bbox="172 898 256 931">[0452]</p>  <p style="text-align: center;">赤藓醇四-O-(2-THF)醚</p>
69c	 <p style="text-align: center;">木糖醇五-O-(2-THF)醚</p>
69d	 <p style="text-align: center;">山梨醇六-O-(2-THF)醚</p>

化合物	结构
70	 <p>抗坏血酸酯四-O-(2-THF)醚</p>
	 <p>O-(2-THF)碳酸 O-(2-THF)-3CPr 酯</p>

[0453]

实施例

[0454] GHB递送化合物的药代动力学特性

[0455] 在大鼠中进行了研究以评估各种缀合的GHB递送化合物的药代动力学。表2显示了通过经口管饲法在Sprague-Dawley大鼠中施用以后血浆中GHB的平均药代动力学参数。在给药GHB递送化合物后0.25小时、0.5小时、1小时、2小时、3小时和4小时采集血液样品。将GHB递送化合物配制成含有水、PEG-400/水(1:1)或PEG-400/水(1:3)的组合物。除非另外说明,否则每次施用的剂量均为100mg/kg羟丁酸钠(NaGHB)的摩尔当量。

[0456] 表2.通过经口管饲法在Sprague-Dawley大鼠中施用以后血浆中GHB的平均药代动力学参数

[0457]

缀合物	C _{max} (ng/mL)	AUC _{0-4hr} (h*ng/mL)	T _{max} (小时)
3CPr O-(乙氧基羰基)-GHB (4a) ^{a,b}	4.6	7.5	0.55
3CPr O-(乙氧基羰基)-GHB (4a) ^b	12.4	12.2	0.25
氨基磺酸 3CPr 酯(33) ^c	41.6	51.6	0.85
水杨酸(2-THF)酯(34b) ^b	30.8	20.3	0.25
O-(2-THF)-戊二酸(35) ^b	35.1	37.8	0.25

缀合物	C _{max} (ng/mL)	AUC _{0-4hr} (h*ng/mL)	T _{max} (小时)
O-(2-THF) O-(乙氧基羰基)-GHB (38) ^b	27.3	36.4	0.25
马来酸双(2-THF)酯(39) ^b	43.1	50.6	0.45
戊二酸双(2-THF)酯(41a) ^b	24.6	33.5	0.40
琥珀酸双(2-THF)酯(41b) ^b	30.3	32.0	0.25
丙二酸双(2-THF)酯(41c) ^b	26.3	21.9	0.25
己二酸双(2-THF)酯(41d) ^d	39.0	38.3	0.50
O-(2-THF)-GHB (58) ^b	27.8	46.4	0.69
4-羟基丁基(O-乙氧基羰基)-GHB (63a) ^b	13.8	15.9	0.25
4-羟基丁基 O-乙酰基-GHB (63b) ^b	24.6	32.3	0.50
O-(2-THF) BD (66) ^{c,e}	21.0	27.3	0.60
O-(2-THF) BD (66) ^b	27.8	31.5	0.55
甘油三-O-(2-THF)醚(69a) ^d	17.5	21.2	0.25
赤藓醇四-O-(2-THF)醚(69b) ^d	13.6	16.1	0.25
木糖醇五-O-(2-THF)醚(69c) ^d	6.27	7.30	0.25
2-OH-THF ^c	86.9	87.3	0.40
GBL ^c	15.4	9.04	0.25
BD ^c	17.8	29.1	0.70
O-(乙氧基羰基)-GHB ^{c,e}	15.0	19.4	0.35

[0459] ^a在该研究中的剂量相当于70mg/kg NaGHB。显示的数据外推至100mg/kg (假设剂量比例), 以便于与其它研究进行对比。

[0460] ^b媒介物=PEG-400/水(1:1)

[0461] ^c媒介物=水

[0462] ^d媒介物=PEG-400/水(1:3)

[0463] ^e在该研究中的剂量相当于80mg/kg NaGHB。显示的数据外推至100mg/kg (基于剂量比例), 以便于与其它研究进行对比。

[0464] 来自这些研究的药代动力学数据还用于评估在Sprague-Dawley大鼠中与羟丁酸钠相比在施用GHB递送化合物以后GHB的相对口服生物利用度(表3)。计算的%参数(即,% C_{max}或%AUC)等于平均缀合物PK参数/平均对比物PK参数。

[0465] 表3. 在Sprague-Dawley大鼠中相对于研究对比物(羟丁酸钠)的相对口服生物利用度。

缀合物	%C _{max}	%AUC _{0-4hr}
3CPr O-(乙氧基羰基)-GHB(4a) ^{a,b}	112%	91%
3CPr O-(乙氧基羰基)-GHB(4a) ^b	145%	75%

氨基磺酸3CPr酯 (33) ^c	102%	109%
水杨酸 (2-THF) 酯 (34b) ^b	339%	116%
0- (2-THF) -戊二酸 (35) ^b	261%	174%
0- (2-THF) 0- (乙氧基羰基) -GHB (38) ^b	250%	170%
马来酸双 (2-THF) 酯 (39) ^b	395%	237%
戊二酸双 (2-THF) 酯 (41a) ^b	181%	157%
琥珀酸双 (2-THF) 酯 (41b) ^b	223%	150%
丙二酸双 (2-THF) 酯 (41c) ^b	195%	101%
己二酸双 (2-THF) 酯 (41d) ^d	248%	135%
0- (2-THF) -GHB (58) ^b	199%	201%
4-羟基丁基 (0-乙氧基羰基) -GHB (63a) ^b	120%	73%
4-羟基丁基0-乙酰基-GHB (63b) ^b	215%	149%
0- (2-THF) BD (66) ^{c,e}	72%	76%
0- (2-THF) BD (66) ^b	200%	137%
甘油三-0- (2-THF) 醚 (69a) ^d	46%	34%
赤藓醇四-0- (2-THF) 醚 (69b) ^d	279%	151%
木糖醇五-0- (2-THF) 醚 (69c) ^d	129%	68%
2-OH-THF ^c	297%	188%
GBL ^c	70%	27%
BD ^c	82%	86%
0- (乙氧基羰基) -GHB ^{c,e}	51%	54%

[0467] ^a在该研究中的剂量相当于70mg/kg NaGHB。显示的数据外推至100mg/kg (假设剂量比例), 以便于与其它研究进行对比。

[0468] ^b媒介物=PEG-400/水 (1:1)

[0469] ^c媒介物=水

[0470] ^d媒介物=PEG-400/水 (1:3)

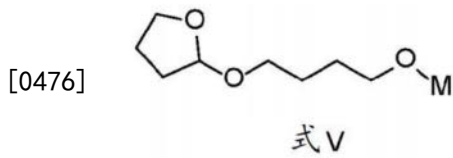
[0471] ^e在该研究中的剂量相当于80mg/kg NaGHB。显示的数据外推至100mg/kg (基于剂量比例), 以便于与其它研究进行对比。

[0472] 在说明书(包括权利要求书、摘要和附图)中公开的所有特征以及公开的任何方法或过程中的所有步骤可以以任何组合进行组合, 除了其中至少一些这样的特征和/或步骤相互排斥的组合以外。

[0473] 在说明书(包括权利要求书、摘要和附图)中公开的每个特征都可以被服务于相同、等效或类似目的的替代特征所替换, 除非另外明确说明。因此, 除非另外明确说明, 否则所公开的每个特征是一系列等效或类似特征中的仅一个示例。

[0474] 段落权利要求集合: PCT公开文本段落 [0387-0408]

[0475] 权利要求1. 在本发明的一个实施方案中描述了具有式V的结构化合物:



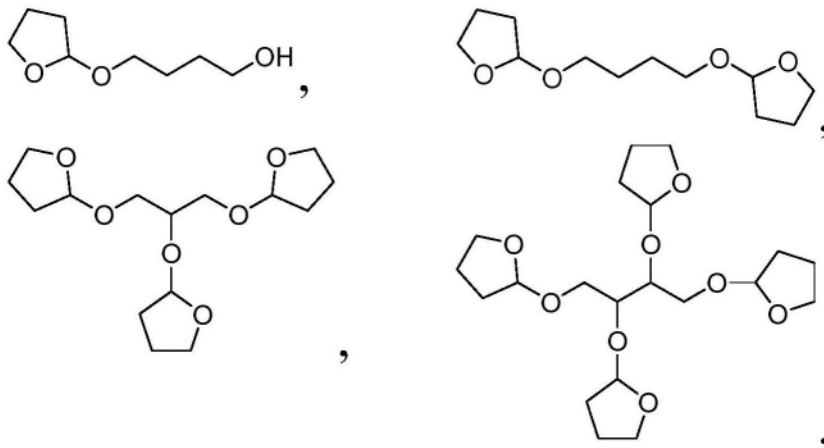
[0477] 或其药学上可接受的盐；

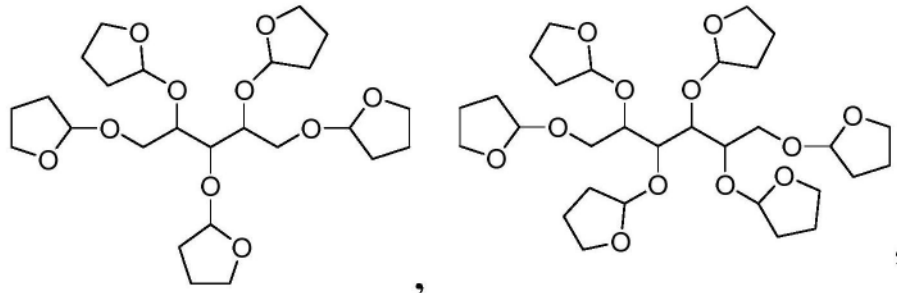
[0478] 其中M选自氢、1,4-丁二醇、2-羟基四氢呋喃、 γ -羟基丁酸酯、糖醇、乙二醇、甘油、赤藓醇、苏糖醇、阿糖醇、木糖醇、核糖醇、甘露醇、山梨醇、半乳糖醇、岩藻糖醇、艾杜糖醇、肌醇、庚七醇、异麦芽酮糖醇、乳糖醇、麦芽三糖醇、麦芽四糖醇、聚葡萄糖醇、 γ -氨基丁酸、磷酸酯、硫酸酯、氨基磺酸酯、烯基、烯基氨基羰基、烷氧基、烷氧基羰基、烷基、烷基氨基、烷基氨基羰基、烷基铵、烷基羰基、烷基羰基氨基、烷基羰基氧基、烷基亚磺酰基、烷基磺酰基、烷基硫基、炔基、炔基氨基羰基、胺、氨基、氨基羰基、铵、芳基、被取代的芳基、芳基烯基、芳基烷氧基、芳基烷基、芳基炔基、芳基氨基、芳基氨基羰基、芳基铵、芳基偶氮基、芳基羰基、芳基羰基氨基、芳基羰基氧基、芳基环烷基、芳氧基、芳氧基烷基、芳基亚磺酰基、芳基亚磺酰基烷基、芳基磺酰基、芳基磺酰基氨基、芳基硫基、芳基硫基烷基、氰基、环烯基、环烯基烷基、羧基、环烷基、环烷基烷基、环烷基氨基、环烷基氧基、环炔基、环杂烷基、环杂烷基烷基、卤代、卤代烷氧基、卤代烷基、杂芳基、杂芳基烯基、杂芳基烷基、杂芳基氨基、杂芳基羰基、杂芳基羰基氨基、杂芳基氧代、杂芳基氧基、杂芳基亚磺酰基、杂芳基磺酰基、杂芳基硫基、硝基、多环烯基、多环烯基烷基、多环烷基、多环烷基烷基、聚乙二醇、硫醇、氨基酸、肽、其盐、及其组合。

[0479] 权利要求2. 权利要求1所述的化合物,其中所述氨基酸选自丙氨酸、精氨酸、天冬酰胺、天冬氨酸、半胱氨酸、谷氨酰胺、谷氨酸、甘氨酸、组氨酸、异亮氨酸、亮氨酸、赖氨酸、甲硫氨酸、苯丙氨酸、脯氨酸、丝氨酸、苏氨酸、色氨酸、酪氨酸、缬氨酸、及其盐。

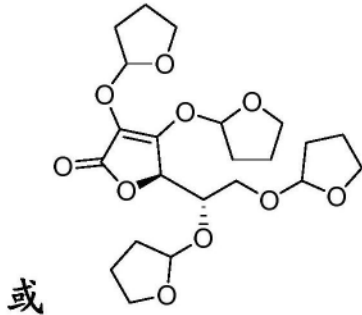
[0480] 权利要求3. 权利要求1或2所述的化合物,其中所述肽是二肽或三肽。

[0481] 权利要求4. 权利要求1所述的化合物,其中所述化合物选自





[0482]



或

[0483] 权利要求5.一种组合物,其包含权利要求1-4所述的化合物或所述化合物的药学上可接受的盐,其中所述药学上可接受的盐选自乙酸盐、L-天冬氨酸盐、苯磺酸盐、碳酸氢盐、碳酸盐、D-樟脑磺酸盐、L-樟脑磺酸盐、柠檬酸盐、乙二磺酸盐、甲酸盐、富马酸盐、葡萄糖酸盐、氢溴酸盐/溴化物、盐酸盐/氯化物、D-乳酸盐、L-乳酸盐、D,L-乳酸盐、D,L-苹果酸盐、L-苹果酸盐、甲磺酸盐、扑酸盐、磷酸盐、琥珀酸盐、硫酸盐、硫酸氢盐、D-酒石酸盐、L-酒石酸盐、D,L-酒石酸盐、内消旋-酒石酸盐、苯甲酸盐、葡庚糖酸盐、D-葡糖醛酸盐、羟苯酰苯酸盐、羟乙基磺酸盐、丙二酸盐、甲基硫酸盐、2-萘磺酸盐、烟酸盐、硝酸盐、乳清酸盐、硬脂酸盐、甲苯磺酸盐、硫氰酸盐、醋茶碱盐、醋甘氨酸盐、氨基水杨酸盐、抗坏血酸盐、硼酸盐、丁酸盐、樟脑酸盐、樟脑碳酸盐、癸酸盐、己酸盐、胆酸盐、环戊烷丙酸盐、二氯乙酸盐、依地酸盐(edentate)、乙基硫酸盐、糠酸盐(furate)、夫西地酸盐、半乳糖二酸盐、半乳糖醛酸盐、没食子酸盐、龙胆酸盐、谷氨酸盐、戊二酸盐、甘油磷酸盐、庚酸盐、羟基苯甲酸盐、马尿酸盐、苯基丙酸盐、碘化物、昔萘酸盐、乳糖酸盐、月桂酸盐、马来酸盐、扁桃酸盐、甲磺酸盐、肉豆蔻酸盐、萘二磺酸盐、油酸盐、草酸盐、棕榈酸盐、苦味酸盐、新戊酸盐、丙酸盐、焦磷酸盐、水杨酸盐、水杨酸硫酸盐、磺基水杨酸盐、鞣酸盐、对苯二甲酸盐、硫代水杨酸盐、三溴酚盐(tribrophenate)、戊酸盐、丙戊酸盐、己二酸盐、4-乙酰氨基苯甲酸盐、樟脑磺酸盐、辛酸盐、依托酸盐、乙磺酸盐、乙醇酸盐、硫氰酸盐、十一烯酸盐、钠、钾、钙、镁、锌、铝、锂、胆碱盐、赖氨酸鎓盐、铵、氨基丁三醇(troethamine)、及其混合物。

[0484] 权利要求6.在有此需要的受试者中预防或治疗睡眠障碍或睡眠综合征的方法,所述方法包括给所述受试者施用组合物,其包含权利要求5所述的组合物。

[0485] 权利要求7.权利要求6所述的方法,其中所述睡眠障碍是退行性神经学疾病或障碍的症状和/或是使用药物或治疗性化合物治疗退行性神经学疾病或障碍的副作用,其中所述退行性神经学疾病或障碍选自帕金森病、原发性帕金森症、震颤麻痹和特发性帕金森症。

[0486] 权利要求8.权利要求6至7中的任一项所述的方法,其中所述组合物进一步包含金刚烷胺、aplindore、阿扑吗啡、苯扎托品、溴隐亭、卡比多巴、恩他卡朋、非诺多泮、伊曲茶碱、左旋多巴(L-多巴)、奥匹卡朋、普拉克索、雷沙吉兰、罗匹尼罗、罗替戈汀、沙芬酰胺、托

卡朋、苯海索、苯丙胺、阿莫达非尼、咖啡因、马吲哚、哌甲酯、莫达非尼、替洛利生、瑞波西汀、samelisant、serdexmethylphenidate、solriamfetol或其组合。

[0487] 权利要求9. 权利要求6至8中的任一项所述的方法, 其中所述睡眠障碍是与中枢性嗜睡病障碍、阻塞性睡眠呼吸暂停或轮班工作障碍相关的白天过度嗜睡, 其中所述中枢性嗜睡病障碍选自1型发作性睡病(伴有猝倒症)、2型发作性睡病、特发性睡眠过度、Kleine-Levin综合征、因医学病症引起的睡眠过度、因药物或物质引起的睡眠过度、与精神病学病症相关的睡眠过度和睡眠不足综合征。

[0488] 权利要求10. 权利要求5所述的组合物或权利要求6-9中的任一项所述的方法, 其中所述组合物进一步包含一种或多种赋形剂, 其中所述赋形剂选自抗粘着剂、粘合剂、包衣剂、崩解剂、填充剂、矫味剂、染料、着色剂、助流剂、润滑剂、防腐剂、吸着剂、甜味剂、其衍生物、及其组合。

[0489] 权利要求11. 权利要求5所述的组合物或权利要求6至10中的任一项所述的方法, 组合物具有约每天1至2次的给药方案。

[0490] 权利要求12. 权利要求5所述的组合物或权利要求6至11中的任一项所述的方法, 其中所述组合物具有约每天1次的给药方案, 其中将所述组合物口服施用给人或动物受试者。

[0491] 权利要求13. 一种试剂盒, 其包含治疗有效量的权利要求1至4中的任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐及其使用说明书, 其中所述化合物呈单位剂型, 且其中进一步所述单位剂型选自舌下片、软糖片、咀嚼片、速溶片、片剂、胶囊剂、胶囊形片剂、药片、锭剂、口服粉剂、溶液、液体、薄条、口腔薄膜(OTF)、口腔条、糖浆剂、混悬剂、浆剂、小药囊、含服片和栓剂。

[0492] 权利要求14. 根据权利要求13所述的试剂盒, 其中所述试剂盒进一步包含另外的治疗性化合物, 其中所述另外的治疗性化合物选自金刚烷胺、aplindore、阿扑吗啡、苯扎托品、溴隐亭、卡比多巴、恩他卡朋、非诺多泮、伊曲茶碱、左旋多巴(L-多巴)、奥匹卡朋、普拉克索、雷沙吉兰、罗匹尼罗、罗替戈汀、沙芬酰胺、托卡朋、苯海索、苯丙胺、阿莫达非尼、咖啡因、马吲哚、哌甲酯、莫达非尼、替洛利生、瑞波西汀、samelisant、serdexmethylphenidate、solriamfetol、及其组合。

[0493] 权利要求15. 根据权利要求14所述的试剂盒, 其中所述另外的治疗性化合物呈单位剂型, 其中所述单位剂型选自舌下片、软糖片、咀嚼片、速溶片、片剂、胶囊剂、胶囊形片剂、药片、锭剂、口服粉剂、溶液、液体、薄条、口腔薄膜(OTF)、口腔条、糖浆剂、混悬剂、浆剂、小药囊、含服片和栓剂。

[0494] 权利要求16. 根据权利要求15所述的试剂盒, 其中权利要求1至4中的任一项所述的化合物呈液体剂型且所述另外的治疗性化合物呈口服粉剂形式或小药囊形式。

[0495] 权利要求17. 根据权利要求16所述的试剂盒, 其中在施用之前将所述另外的治疗性化合物加入所述化合物的液体剂型中。在本发明的另一个方面, 根据权利要求13-17所述的试剂盒的使用说明书包括关于施用权利要求1至4所述的化合物中的至少一种、施用至少一种另外的治疗性化合物和/或其盐或其组合的说明书。

[0496] 权利要求18. 一种口服制剂, 其包含治疗有效剂量的权利要求1至4中的任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐。

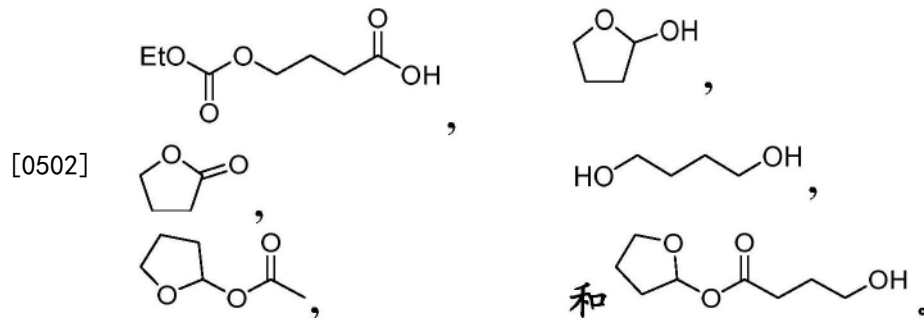
[0497] 权利要求19. 权利要求18所述的口服制剂,其中所述口服制剂进一步包含一种或多种赋形剂,其中所述赋形剂选自抗粘着剂、粘合剂、包衣剂、崩解剂、填充剂、矫味剂、染料、着色剂、助流剂、润滑剂、防腐剂、吸着剂、甜味剂、其衍生物、及其组合。

[0498] 权利要求20. 权利要求18或权利要求19所述的口服制剂,其中所述治疗有效剂量呈单位剂型,其中所述单位剂型选自舌下片、软糖片、咀嚼片、速溶片、片剂、胶囊剂、胶囊形片剂、药片、锭剂、口服粉剂、溶液、液体、薄条、口腔薄膜(OTF)、口腔条、糖浆剂、混悬剂、浆剂、小药囊和含服片。

[0499] 权利要求21. 权利要求18-20中的任一项所述的口服制剂,其中所述口服制剂具有约每天1至2次的给药方案。

[0500] 权利要求22. 权利要求18至21中的任一项所述的口服制剂,其中所述口服制剂具有约每天1次的给药方案,其中将所述口服制剂口服施用给人或动物受试者。

[0501] 在本发明的另一个实施方案中提供了在有此需要的受试者中预防或治疗睡眠障碍或睡眠综合征的方法,所述方法包括给所述受试者施用组合物,其包含选自以下的化合物或所述化合物的药学上可接受的盐:



[0503] 在该方法的一个替代方案中,所述睡眠障碍是退行性神经学疾病或障碍的症状和/或是使用药物或治疗性化合物治疗退行性神经学疾病或障碍的副作用。在该方法的一个替代方案中,所述退行性神经学疾病或障碍可以选自帕金森病、原发性帕金森症、震颤麻痹和特发性帕金森症。在该方法的一个替代方案中,所述睡眠障碍可以选自与中枢性嗜睡病障碍、阻塞性睡眠呼吸暂停或轮班工作障碍相关的白天过度嗜睡。在该方法的一个替代方案中,所述中枢性嗜睡病障碍可以选自1型发作性睡病(伴有猝倒症)、2型发作性睡病、特发性睡眠过度、Kleine-Levin综合征、因医学病症引起的睡眠过度、因药物或物质引起的睡眠过度、与精神病学病症相关的睡眠过度和睡眠不足综合征。该方法的组合物可以进一步包含以下(活性成分或化合物)中的一种或多种,例如金刚烷胺、aplindore、阿扑吗啡、苯扎托品、溴隐亭、卡比多巴、恩他卡朋、非诺多泮、伊曲茶碱、左旋多巴(L-多巴)、奥匹卡朋、普拉克索、雷沙吉兰、罗匹尼罗、罗替戈汀、沙芬酰胺、托卡朋、苯海索、苯丙胺、阿莫达非尼、咖啡因、马吲哚、哌甲酯、莫达非尼、替洛利生、瑞波西汀、samelisant、serdexmethylphenidate和solriamfetol或其组合。在该方法的一些替代方案中,该方法的组合物还可以进一步包含一种或多种赋形剂,其中所述赋形剂选自抗粘着剂、粘合剂、包衣剂、崩解剂、填充剂、矫味剂、染料、着色剂、助流剂、润滑剂、防腐剂、吸着剂、甜味剂、其衍生物、及其组合。在该方法的一些替代方案中,该方法的组合物还可以进一步包含一种或多种上述的另外的活性成分/化合物以及一种或多种上述的赋形剂。

[0504] 在以上在有此需要的受试者中预防或治疗睡眠障碍或睡眠综合征的方法的一个

实施方案中,所述组合物具有约每天2次或更低且更优选每天1至2次的给药方案。在另一个实施方案中,所述组合物具有约每天1次的给药方案。通过口服、鼻内、真皮内、肌肉内、贮库注射剂、皮下或静脉内方式,可以将所述组合物施用给受试者,其中所述受试者是动物或人。在一个替代方法中,将所述组合物口服施用给人或动物受试者。

[0505] 在以上技术的另一个实施方案中,提供了一种试剂盒,其包含治疗有效量的本发明的组合物(或可替换地用于在有此需要的受试者中预防或治疗睡眠障碍或睡眠综合征的方法的试剂盒,其包含治疗有效量的本发明的组合物)或其一种或多种药学上可接受的盐,其中所述组合物呈单位剂型。所述单位剂型可以选自舌下片、软糖片、咀嚼片、速溶片、片剂、胶囊剂、胶囊形片剂、药片、锭剂、口服粉剂、溶液、液体、薄条、口腔薄膜(OTF)、口腔条、糖浆剂、混悬剂、浆剂、小药囊、含服片和栓剂。这样的试剂盒可以进一步另外包含一种或多种另外的治疗性化合物。一种或多种另外的治疗性化合物可以选自金刚烷胺、aplindore、阿扑吗啡、苯扎托品、溴隐亭、卡比多巴、恩他卡朋、非诺多泮、伊曲茶碱、左旋多巴(L-多巴)、奥匹卡朋、普拉克索、雷沙吉兰、罗匹尼罗、罗替戈汀、沙芬酰胺、托卡朋、苯海索、苯丙胺、阿莫达非尼、咖啡因、马吲哚、哌甲酯、莫达非尼、替洛利生、瑞波西汀、samelisant、serdexmethylphenidate、solriamfetol、及其组合。一种或多种另外的治疗性化合物可以以单位剂型提供,其中所述单位剂型选自舌下片、软糖片、咀嚼片、速溶片、片剂、胶囊剂、胶囊形片剂、药片、锭剂、口服粉剂、溶液、液体、薄条、口腔薄膜(OTF)、口腔条、糖浆剂、混悬剂、浆剂、小药囊、含服片和栓剂。在本发明的另一个方面,这样的试剂盒进一步包含使用说明书,其中所述使用说明书包括关于施用至少一种组合物、施用至少一种另外的治疗性化合物和/或其(药学上可接受的)盐或其组合的说明书。

[0506] 在以上PCT公开文本段落243-246中的任意一段或多段的方法或试剂盒中,所述药学上可接受的盐选自乙酸盐、L-天冬氨酸盐、苯磺酸盐、碳酸氢盐、碳酸盐、D-樟脑磺酸盐、L-樟脑磺酸盐、柠檬酸盐、乙二磺酸盐、甲酸盐、富马酸盐、葡萄糖酸盐、氢溴酸盐/溴化物、盐酸盐/氯化物、D-乳酸盐、L-乳酸盐、D,L-乳酸盐、D,L-苹果酸盐、L-苹果酸盐、甲磺酸盐、扑酸盐、磷酸盐、琥珀酸盐、硫酸盐、硫酸氢盐、D-酒石酸盐、L-酒石酸盐、D,L-酒石酸盐、内消旋-酒石酸盐、苯甲酸盐、葡庚糖酸盐、D-葡糖醛酸盐、羟苯酰苯酸盐、羟乙基磺酸盐、丙二酸盐、甲基硫酸盐、2-萘磺酸盐、烟酸盐、硝酸盐、乳清酸盐、硬脂酸盐、甲苯磺酸盐、硫氰酸盐、醋茶碱盐(acefyllinate)、醋甘氨酸盐、氨基水杨酸盐、抗坏血酸盐、硼酸盐、丁酸盐、樟脑酸盐、樟脑碳酸盐、癸酸盐、己酸盐、胆酸盐、环戊烷丙酸盐、二氯乙酸盐、依地酸盐(edentate)、乙基硫酸盐、糠酸盐(furate)、夫西地酸盐、半乳糖二酸盐、半乳糖醛酸盐、没食子酸盐、龙胆酸盐、谷氨酸盐、戊二酸盐、甘油磷酸盐、庚酸盐、羟基苯甲酸盐、马尿酸盐、苯基丙酸盐、碘化物、昔萘酸盐、乳糖酸盐、月桂酸盐、马来酸盐、扁桃酸盐、甲磺酸盐、肉豆蔻酸盐、萘二磺酸盐、油酸盐、草酸盐、棕榈酸盐、苦味酸盐、新戊酸盐、丙酸盐、焦磷酸盐、水杨酸盐、水杨酸硫酸盐、磺基水杨酸盐、鞣酸盐、对苯二甲酸盐、硫代水杨酸盐、三溴酚盐(tribrophenate)、戊酸盐、丙戊酸盐、己二酸盐、4-乙酰氨基苯甲酸盐、樟脑磺酸盐、辛酸盐、依托酸盐、乙磺酸盐、乙醇酸盐、硫氰酸盐、十一烯酸盐、钠、钾、钙、镁、锌、铝、锂、胆碱盐、赖氨酸鎓盐(lysinium)、铵、氨基丁三醇(troethamine)、及其混合物。在本发明的另一个方面,所述药学上可接受的盐还可以选自苯丙胺(例如amphetaminium)、哌甲酯和serdexmethylphenidate的盐。

[0507] 应当理解,尽管已经结合其详细说明描述了本发明,但是前述说明书意在只是说明性的,并且不限制本发明的范围,本发明的范围由随后的权利要求的范围限定。其它方面、优点和改变是在下述权利要求的范围内。

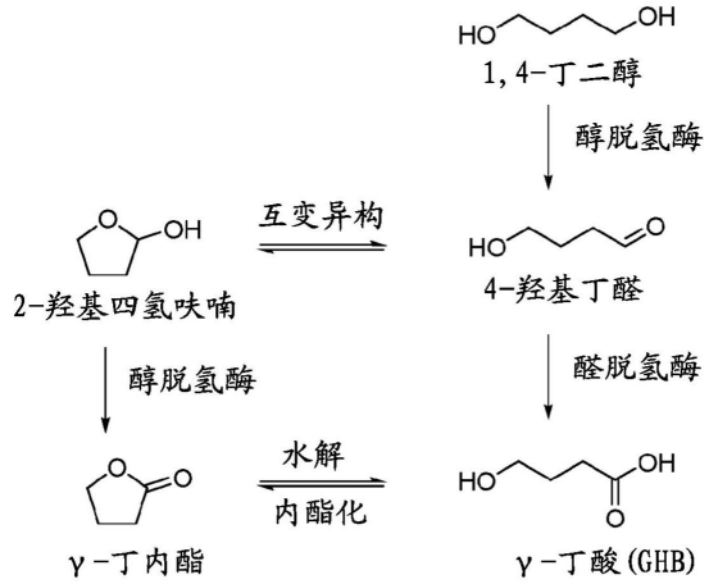


图1

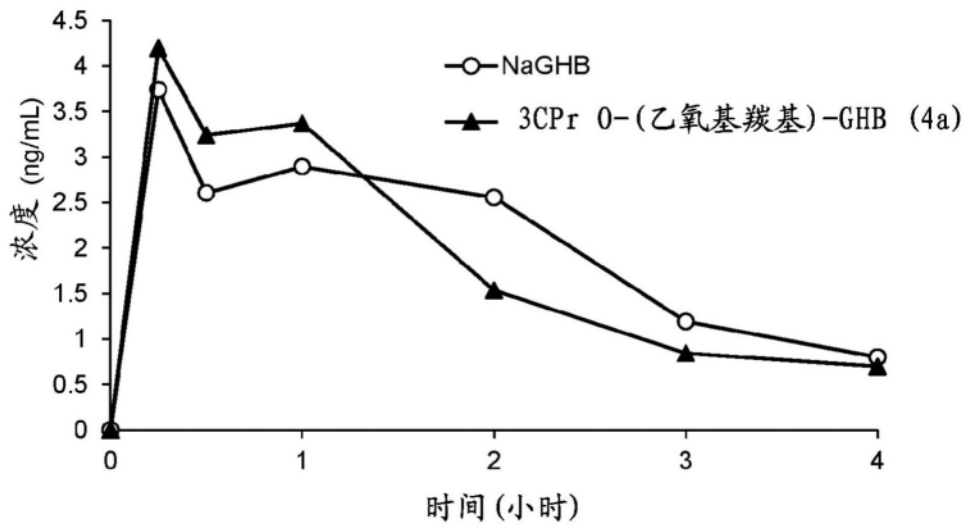


图2

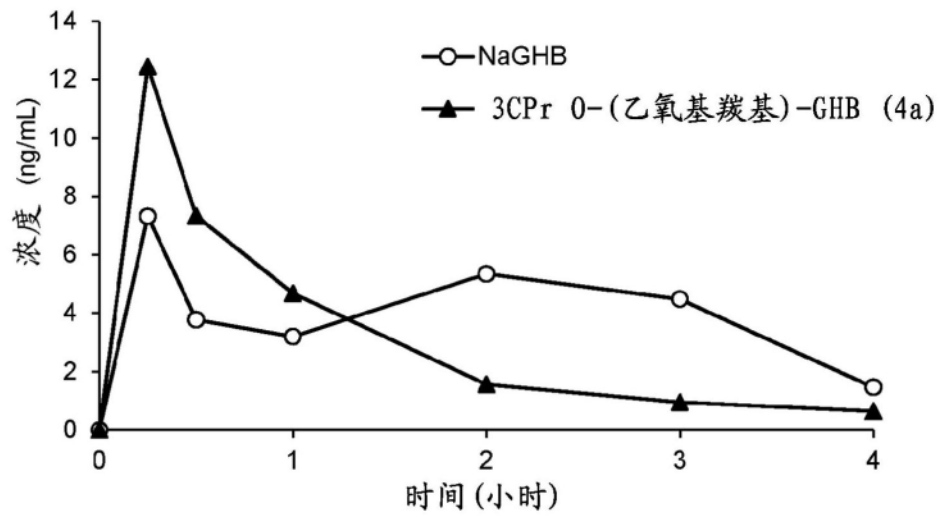


图3

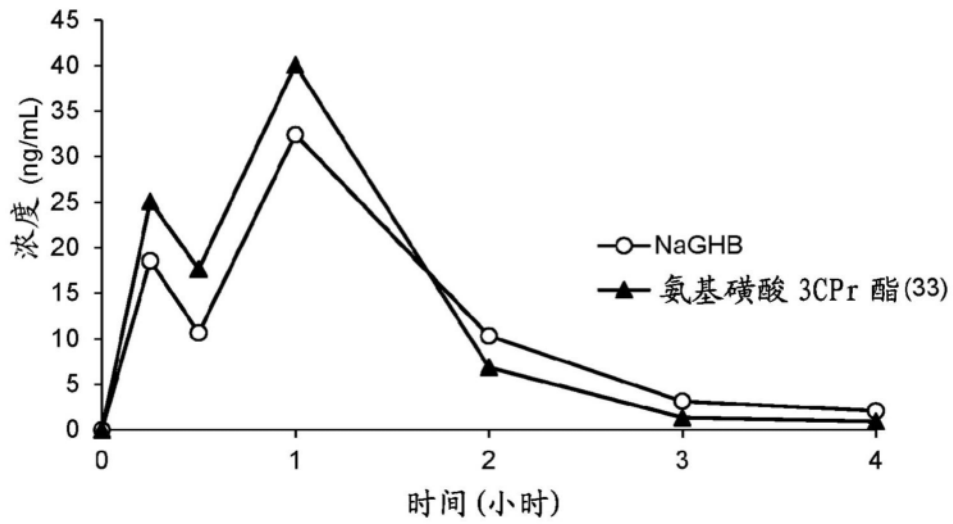


图4

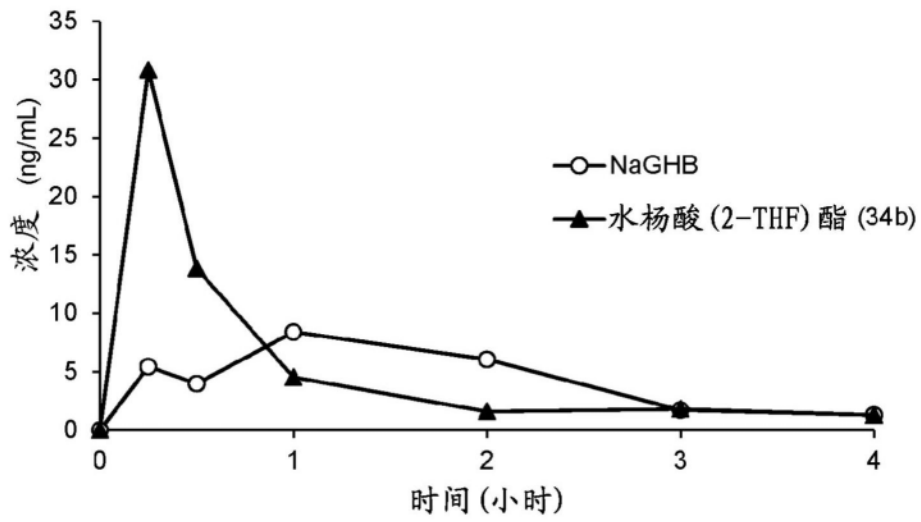


图5

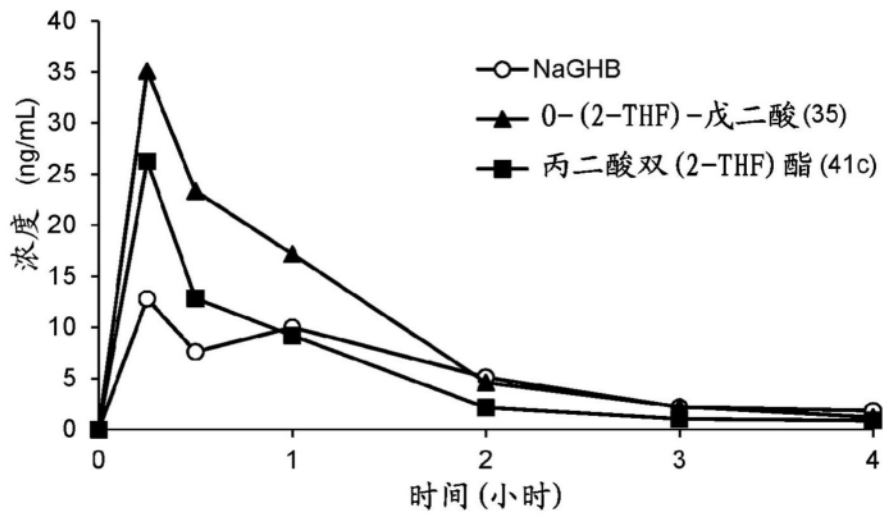


图6

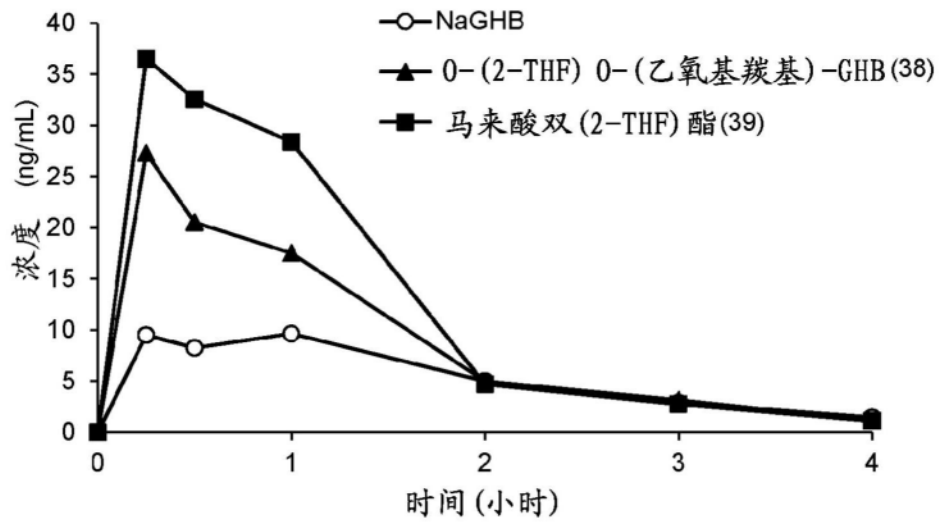


图7

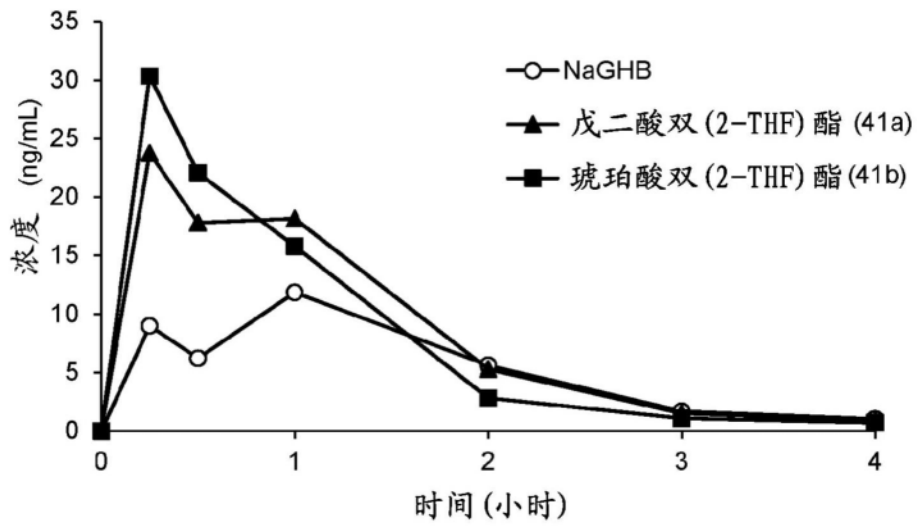


图8

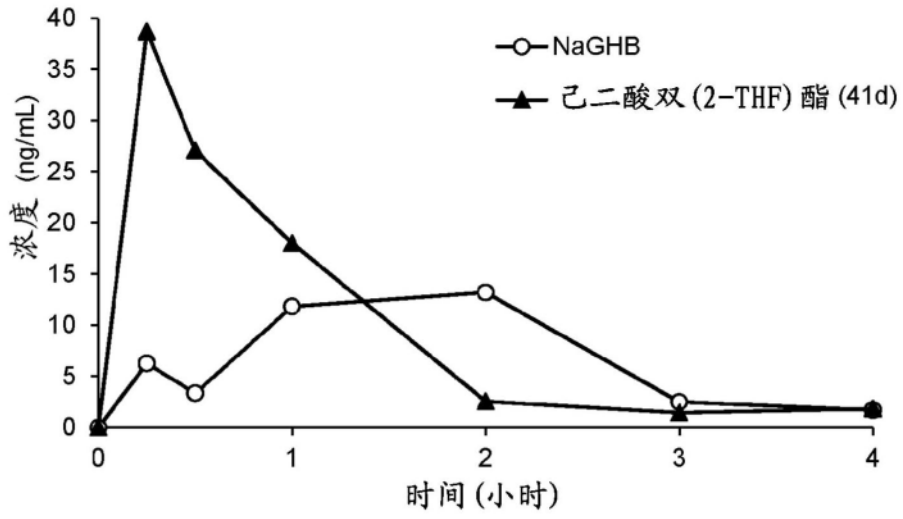


图9

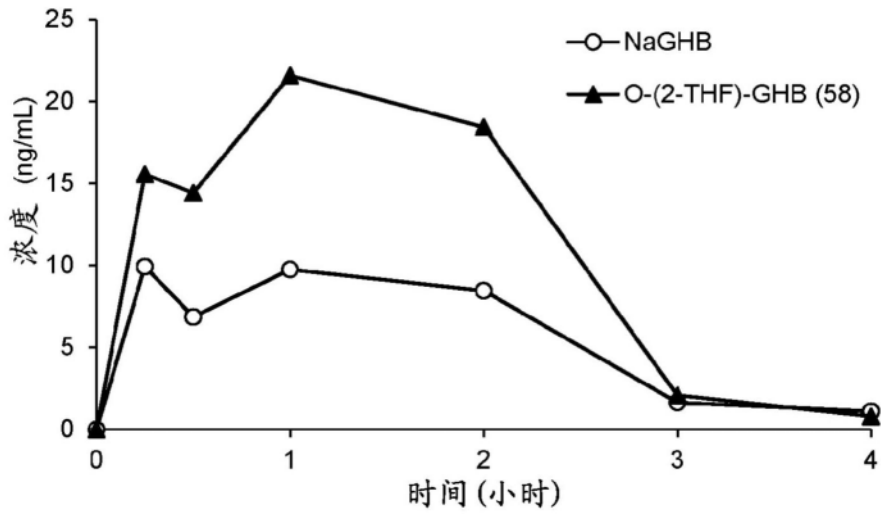


图10

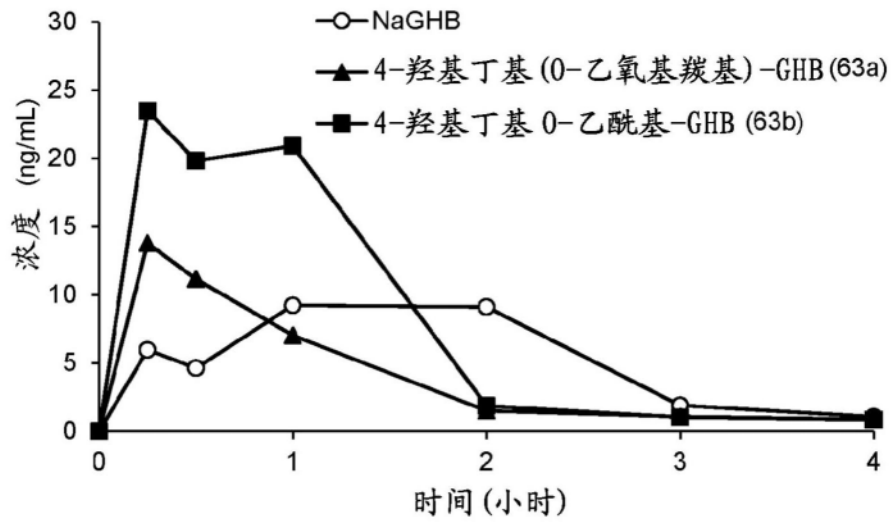


图11

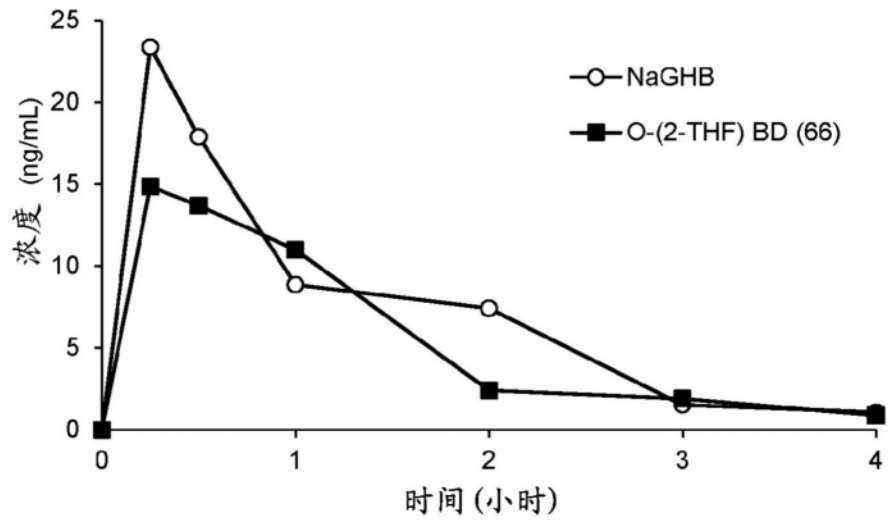


图12

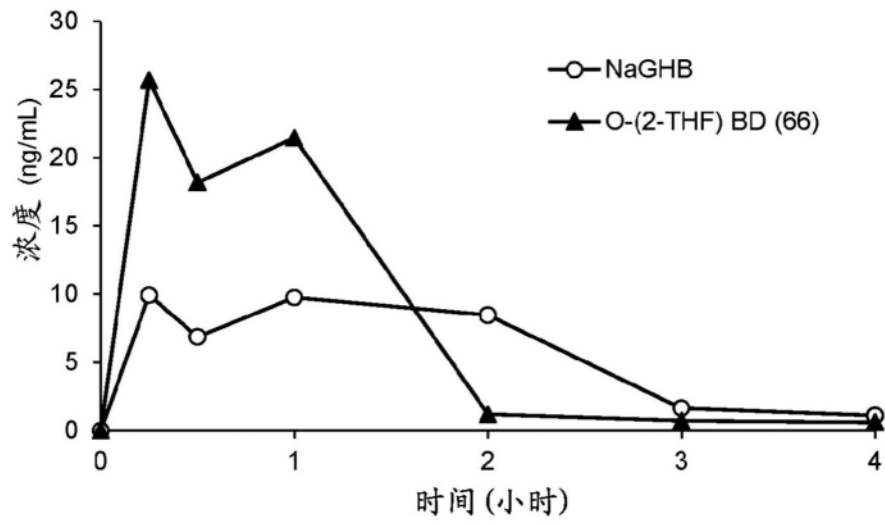


图13

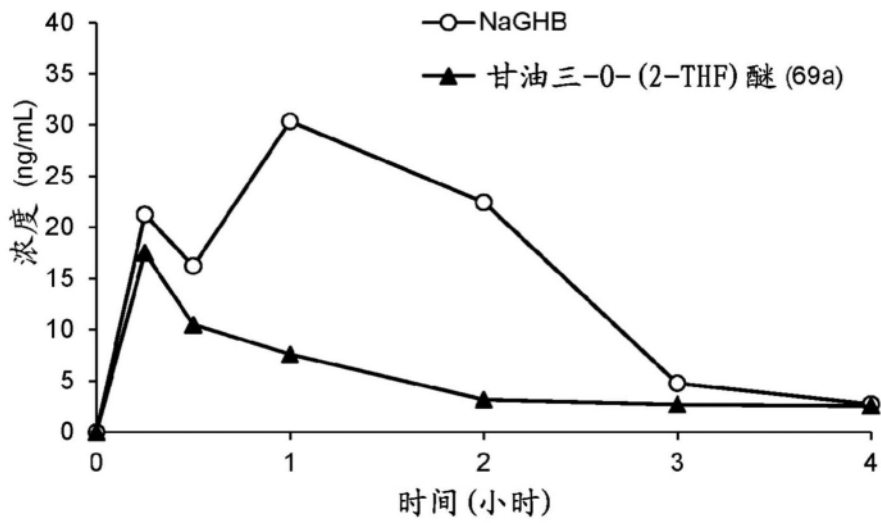


图14

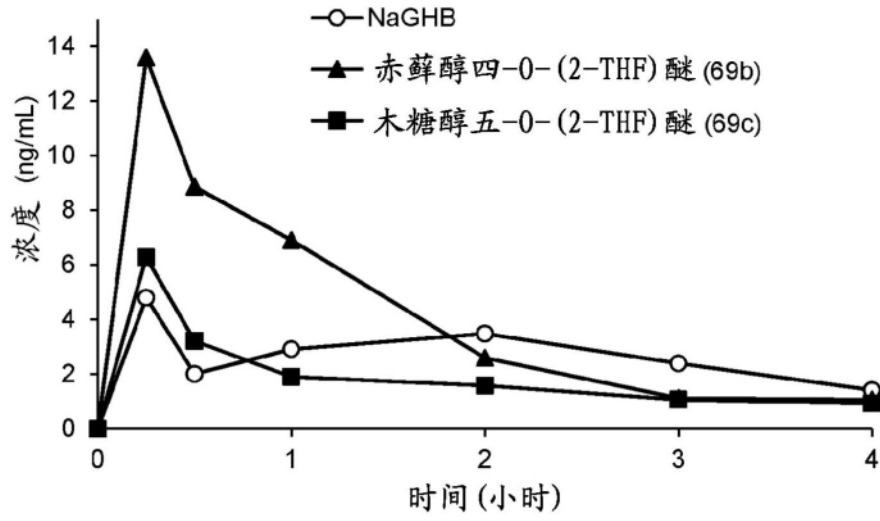


图15

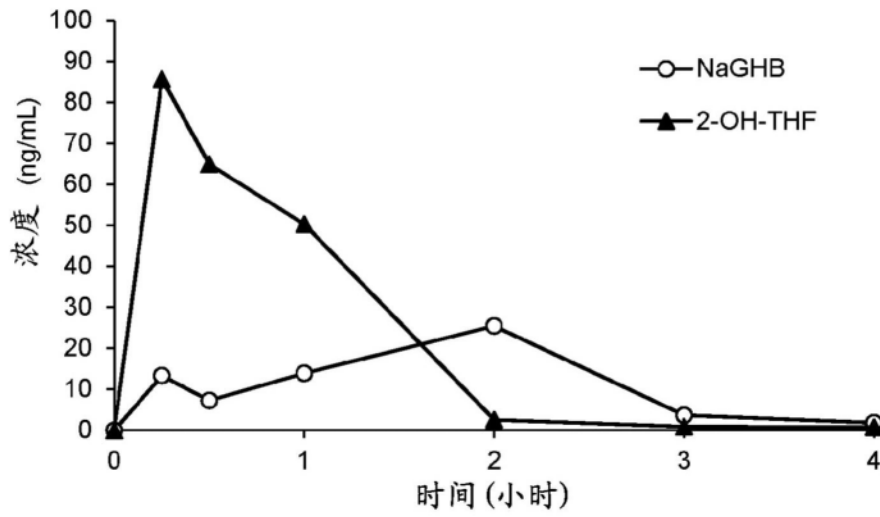


图16

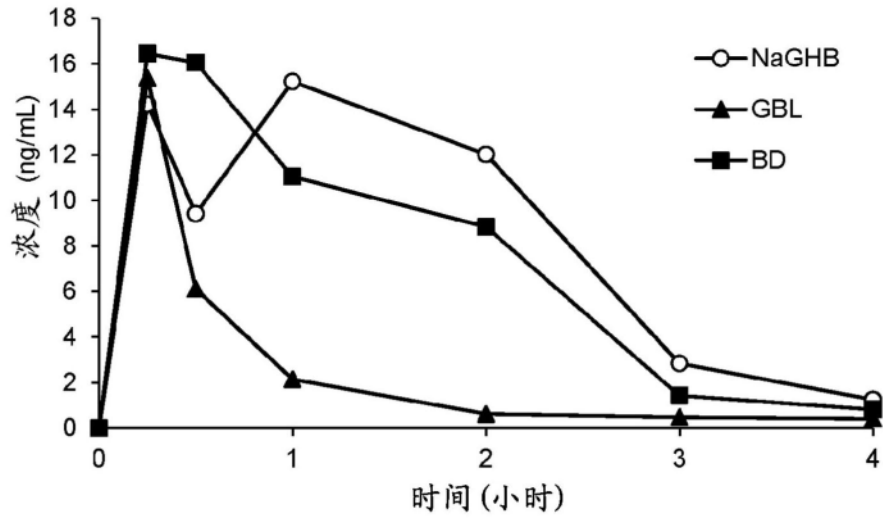


图17

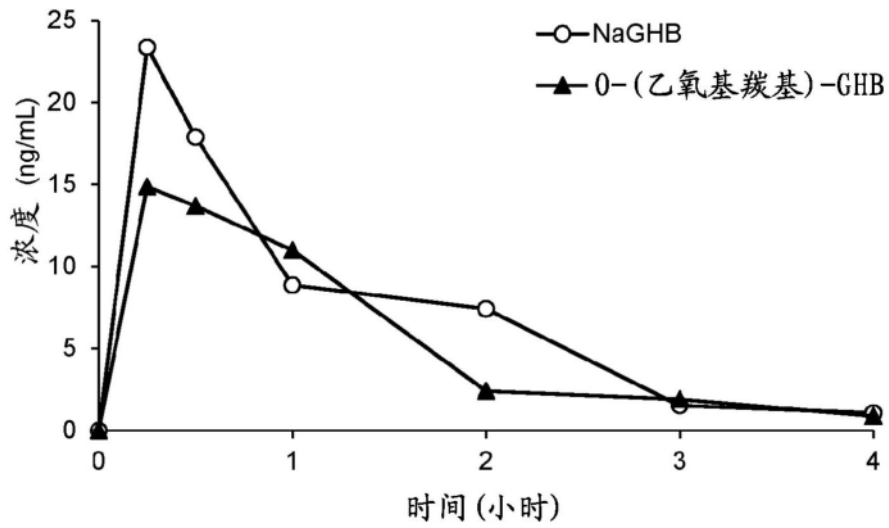


图18