(19)中华人民共和国国家知识产权局

(12)发明专利

(10)授权公告号 CN 101878221 B
(45)授权公告日 2014.04.02

(21)申请号 200880118275.8
(22)申请日 2008.11.17
(30)优先权数据
60/991,354 2007.11.30 US
61/057,241 2008.05.30 US
61/079,555 2008.07.10 US
(85)PCT国际申请进入国家阶段日
2010.05.28
(86)PCT国际申请的申请数据
PCT/IB2008/054801 2008.11.17
(87)PCT国际申请的公布数据
WO2009/069032 EN 2009.06.04
(73)专利权人 辉瑞有限公司
地址 英国肯特
(72)发明人 P·A·格洛索普 D·S·米伦
D·A·普赖斯
(74)专利代理机构 中国国际贸易促进委员会专利商标事务所 11038
代理人 王贵杰
(51)Int.Cl.
C07J 71/00(2006.01)
A61K 31/58(2006.01)
C07J 7/00(2006.01)
A61P 11/06(2006.01)
A61P 5/46(2006.01)
(56)对比文件
US 3197469 A,1965.07.27, 权利要求 1-12.
WO 2005028495 A1,2005.03.31, 权利要求 1-19.
K.S. Ravikumar,et al..A Selective Conversion of Sulfide to Sulfoxide in Hexafluoro-2-propanol.《Tetrahedron Letters》.1998, 第 39 卷 3141-3144.
审查员 杨志培

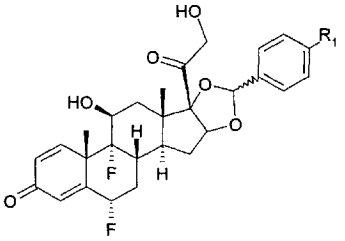
权利要求书4页 说明书32页 附图5页

(54)发明名称

糖皮质激素受体激动剂

(57)摘要

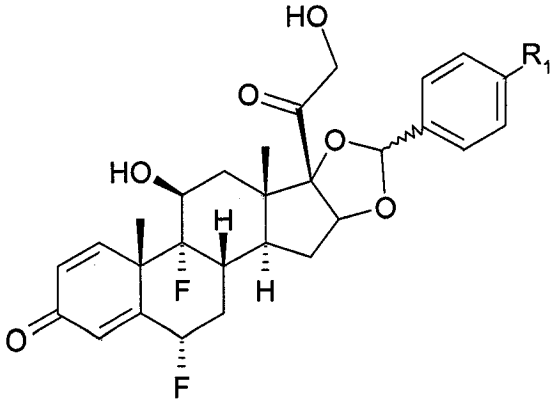
本发明涉及新颖的式(I)的糖皮质激素受体激动剂及其制备方法和中间体。本发明还涉及包含这些化合物的药物组合物、其与一种或多种其他治疗剂的组合及其用于治疗多种炎症和过敏性疾病、障碍和病症的用途。



(I)

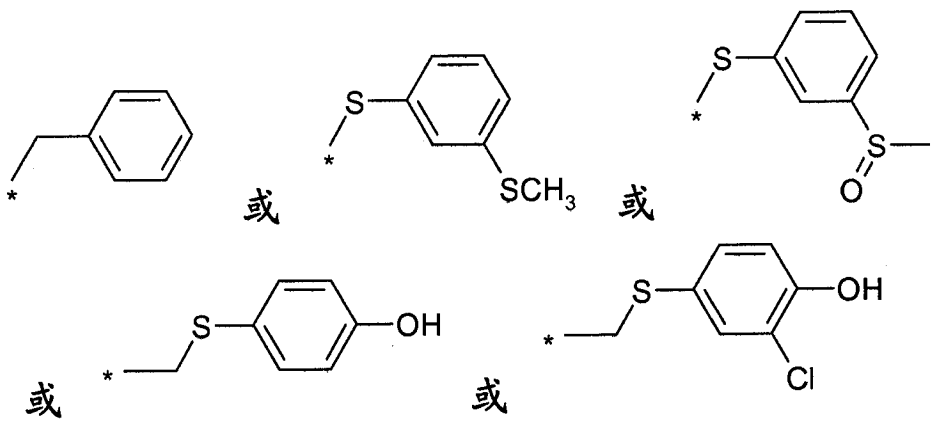
CN 101878221 B

1. 式 (I) 的化合物：



(I)

其中 R_1 选自：



其中 * 表示 R_1 与苯环碳的连接点；

或其药学上可接受的盐。

2. 权利要求 1 的化合物或其药学上可接受的盐，选自：

(4aS,4bR,5S,6aS,6bS,8R,9aR,10aS,10bS,12S)-8-(4- 苄 基 苯 基)-4b,12- 二氟 -6b- 乙醇酰基 -5- 羟基 -4a,6a- 二甲基 -4a,4b,5,6,6a,6b,9a,10,10a,10b,11,12- 十二氢 -2H- 萘并 [2′,1′:4,5] 茚并 [1,2-d][1,3] 间二氧杂环戊烯 -2- 酮；

(4aS,4bR,5S,6aS,6bS,8R,9aR,10aS,10bS,12S)-4b,12- 二氟 -6b- 乙醇酰基 -5- 羟基 -4a,6a- 二甲基 -8-(4-{[3-(甲基硫基) 苯基] 硫基 } 苯基)-4a,4b,5,6,6a,6b,9a,10,10a,10b,11,12- 十二氢 -2H- 萘并 [2′,1′:4,5] 茚并 [1,2-d][1,3] 间二氧杂环戊烯 -2- 酮；

(4aS,4bR,5S,6aS,6bS,8R,9aR,10aS,10bS,12S)-4b,12- 二氟 -6b- 乙醇酰基 -5- 羟基 -8-(4-{[(4- 羟基苯基) 硫基] 甲基 } 苯基)-4a,6a- 二甲基 -4a,4b,5,6,6a,6b,9a,10,10a,10b,11,12- 十二氢 -2H- 萘并 [2′,1′:4,5] 茚并 [1,2-d][1,3] 间二氧杂环戊烯 -2- 酮；

(4aS,4bR,5S,6aS,6bS,8R,9aR,10aS,10bS,12S)-4b,12- 二氟 -6b- 乙醇酰基 -5- 羟基 -4a,6a- 二甲基 -8-(4-{[3-(甲基亚磺酰基) 苯基] 硫基 } 苯基)-4a,4b,5,6,6a,6b,9a,10,10a,10b,11,12- 十二氢 -2H- 萘并 -[2′,1′:4,5] 茚并 [1,2-d][1,3] 间二氧杂环戊烯 -2- 酮；和

(4a S,4bR,5S,6aS,6bS,8R,9aR,10aS,10bS,12S)-8-(4-{[(3-氯-4-羟基苯基)硫基]甲基}苯基)-4b,12-二氟-6b-乙醇酰基-5-羟基-4a,6a-二甲基-4a,4b,5,6,6a,6b,9a,10,10a,10b,11,12-十二氢-2H-萘并[2′,1′:4,5]茚并[1,2-d][1,3]间二氧杂环戊烯-2-酮。

3. 药物组合物,所述药物组合物包含有效量的如权利要求1或2任一项所述的式(I)化合物或其药学上可接受的盐与一种或多种药学上可接受的赋形剂。

4. 如权利要求1或2任一项所述的式(I)化合物或其药学上可接受的盐在制备治疗其中涉及糖皮质激素受体的疾病和障碍的药物中的用途。

5. 如权利要求1或2任一项所述的式(I)化合物或其药学上可接受的盐在制备治疗选自皮肤病,鼻、喉和肺炎症疾病,肠炎性疾病,自身免疫病和眼病的疾病和障碍的药物中的用途。

6. 如权利要求5所述的用途,其中所述皮肤病选自湿疹、银屑病、皮炎、瘙痒和超敏反应。

7. 如权利要求5所述的用途,其中所述鼻、喉和肺炎症疾病选自鼻炎、窦炎、哮喘、鼻息肉、慢性阻塞性肺疾病(COPD)和纤维化。

8. 如权利要求5所述的用途,其中所述肠炎性疾病是炎性肠病。

9. 如权利要求8所述的用途,其中所述炎性肠病是克罗恩病或溃疡性结肠炎。

10. 如权利要求5所述的用途,其中所述自身免疫病是类风湿性关节炎。

11. 如权利要求5所述的用途,其中所述眼病是结膜炎。

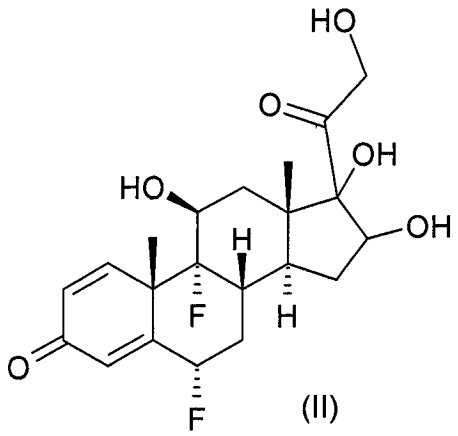
12. 权利要求3的药物组合物,所述药物组合物还包含另一种治疗活性剂。

13. 权利要求12的药物组合物,其中所述另一种治疗活性剂是β2-肾上腺素受体激动剂。

14. 权利要求12的药物组合物,其中所述另一种治疗活性剂是抗胆碱药。

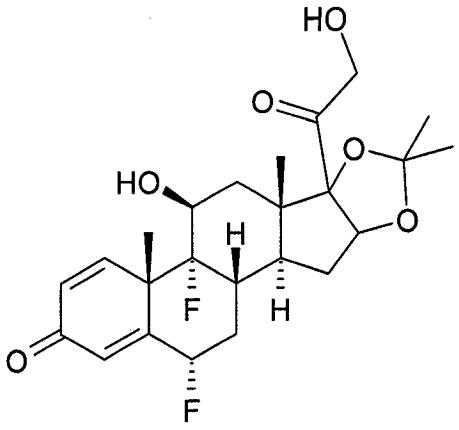
15. 权利要求3的药物组合物,所述药物组合物还包含β2-肾上腺素受体激动剂和抗胆碱药。

16. 如权利要求1或2任一项所述的式(I)化合物的制备方法,所述方法包括使式(II)的化合物:



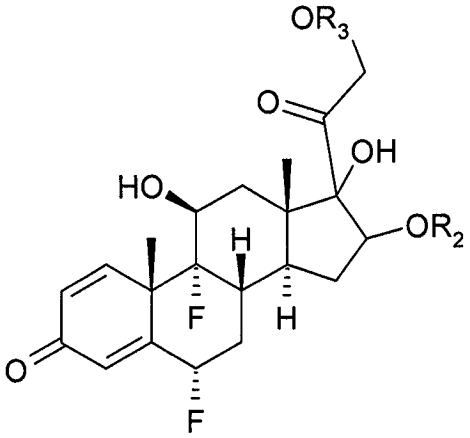
(II)

或式(III)的化合物:



(III)

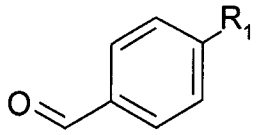
或式 (IV) 的化合物 :



(IV)

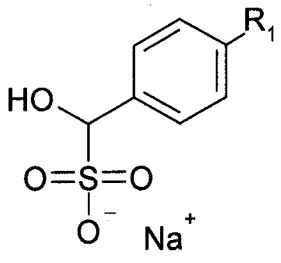
其中 R_2 和 R_3 是甲酰基,

与适当的式 (IIa) 的醛 :



(IIa)

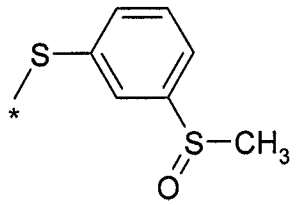
或适当的式 (IIb) 的醛的等效物反应的步骤,



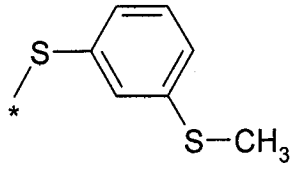
(IIb)

其中 R_1 如权利要求 1 所定义。

17. 如权利要求 1 或 2 任一项所述的式 (I) 化合物的制备方法,其中 R_1 具有下式 :



所述方法包括使如权利要求 1 或 2 任一项所述的式 (I) 化合物，其中 R_1 具有下式：



与氧化剂反应的步骤。

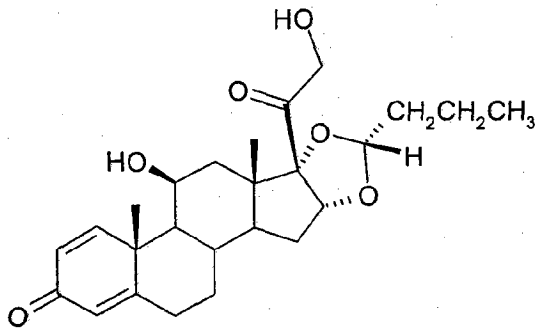
糖皮质激素受体激动剂

[0001] 本发明涉及新颖的糖皮质激素受体激动剂及其药学上可接受的盐或该糖皮质激素或盐的药学上可接受的溶剂合物、其制备方法和中间体。本发明还涉及包含这些化合物的药物组合物、其与一种或多种其他治疗剂的组合 (combination) 及其在治疗多种炎症和过敏性疾病、障碍和病症中的用途。

[0002] 糖皮质激素受体激动剂是治疗一组广泛的炎症和免疫疾病的有效抗炎药。首批引入疗法的化合物衍生自天然皮质类固醇氢化可的松。核心分子的一级结构修饰目的在于增加对矿质类固醇皮质激素受体中糖皮质激素的敏感性。基于结构 - 活性关系的更好理解，下一代化合物展示了更高的受体亲和力和由此更高的效力。就典型应用的糖皮质激素而言，通过药物靶向、例如通过吸入或皮肤施用皮质类类固醇制剂取得了其他进展。近期研发集中于通过将代谢不温度官能团引入活性分子以在局部施用后将系统性接触减少到最低限度，从而使不良反应得到了最佳可能的减少。对治疗靶组织的高度亲和力被视为提高靶内效力和作用期限、同时通过减缓再分布入体循环限制靶外系统效果的属性。

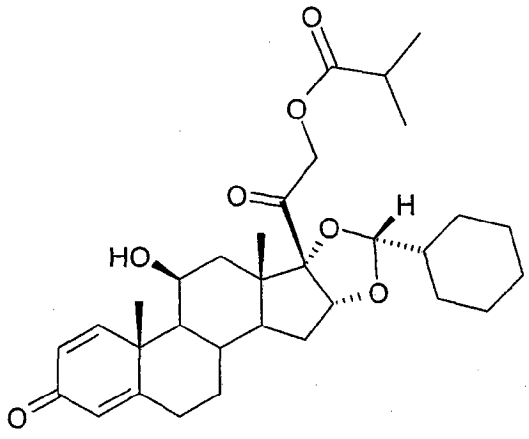
[0003] 糖皮质激素受体激动剂用于控制炎症和过敏性疾病例如哮喘、阻塞性气道疾病、鼻炎、炎性肠病、银屑病、湿疹等。已经推向市场的糖皮质激素的实例包括：

[0004]

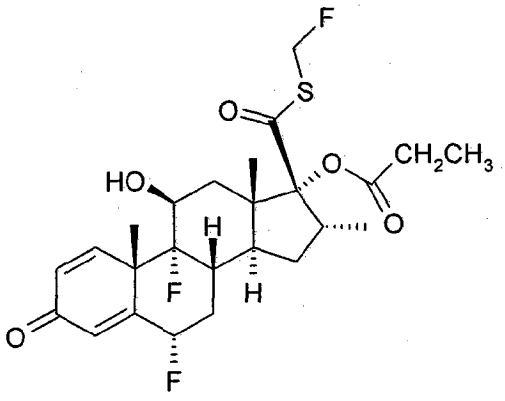


布地奈德 (Rhinocort™, Pulmicort™)

[0005]



环索奈德(Alvesco™)

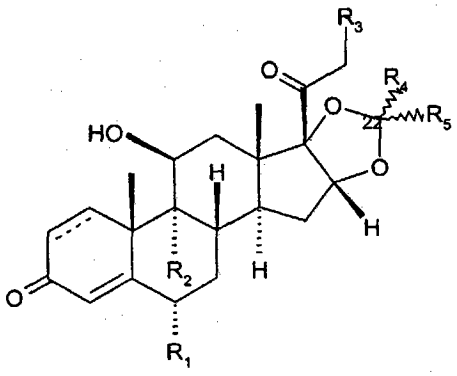


丙酸氟替卡松(Flovent™, Flonase™)

[0006] 这些化合物结合并且活化广泛细胞类型中的糖皮质激素受体。活化受体结合核活化或抑制具有关键调节功能的基因转录中的糖皮质激素响应元件。特别地,这些化合物通过预防炎症白细胞例如嗜酸细胞和中性白细胞募集至炎症部位并且还抑制炎症介体从白细胞和组织细胞中形成和释放对炎性疾病有效。

[0007] 由于首批糖皮质激素的销售,所以提出了具有不同结构的大量皮质类固醇例如WO05/028495中所述的下式化合物:

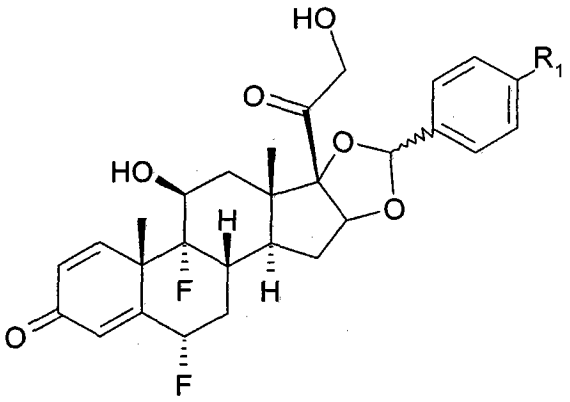
[0008]



[0009] 其中 ..... 可以是双键,R_1 和 R_2 可以是F,R_3 可以是OH,R_4 可以是H,R_5 可以是 C_{5-10} 芳基,其可以任选被苯基取代,所述苯基任选被烷基、烷氧基或卤素取代。

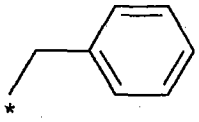
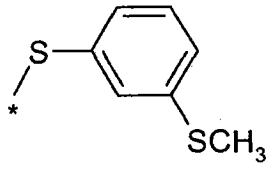
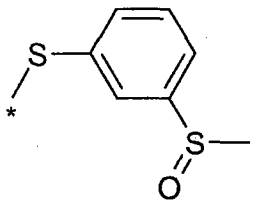
[0010] 然而,对例如在效力、治疗指数、药代动力学、药物/药物相互作用和/或副作用方面具有最适宜药理学特性的改进的糖皮质激素受体激动剂仍然存在需求。在本文上下文中,提供了式(I)的化合物:

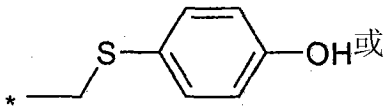
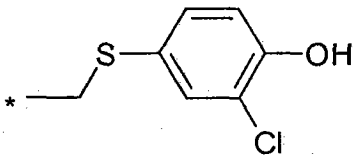
[0011]



(I)

[0012] 其中 R_1 选自：

[0013]  或  或  或

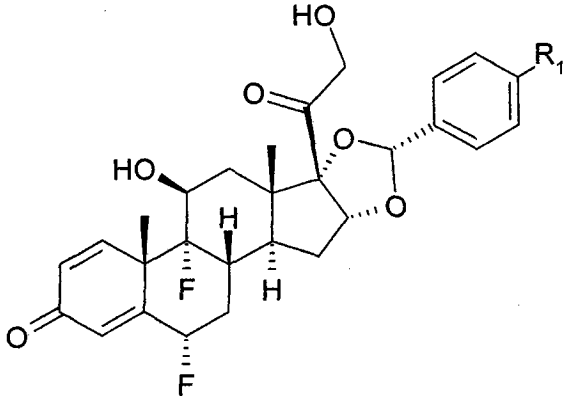
 或 

[0014] 其中 * 表示 R_1 与苯环碳的连接点；

[0015] 或其药学上可接受的盐或该化合物或盐的药学上可接受的溶剂合物。

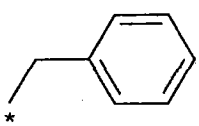
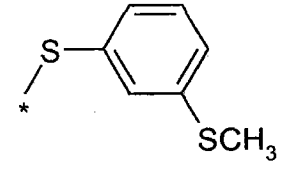
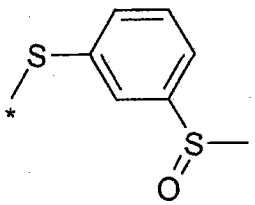
[0016] 根据第一个实施方案，优选式 (Ia) 的糖皮质激素受体激动剂亚组：

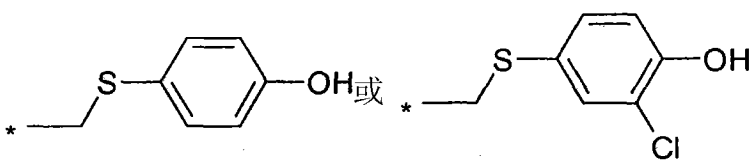
[0017]



(Ia)

[0018] 其中 R_1 选自：

[0019]  或  或  或



[0020] 其中 * 表示 R_1 与苯环碳的连接点；

[0021] 或其药学上可接受的盐或该化合物或盐的药学上可接受的溶剂合物。

[0022] 本发明由此覆盖下列优选化合物：

[0023] (4aS,4bR,5S,6aS,6bS,8R,9aR,10aS,10bS,12S)-8-(4-苄基苯基)-4b,12-二氟-6b-乙醇酰基-5-羟基-4a,6a-二甲基-4a,4b,5,6,6a,6b,9a,10,10a,10b,11,12-十二氢-2H-萘并[2′,1′:4,5]茚并[1,2-d][1,3]间二氧杂环戊烯-2-酮；

[0024] (4aS,4bR,5S,6aS,6bS,8R,9aR,10aS,10bS,12S)-4b,12-二氟-6b-乙醇酰基-5-羟基-4a,6a-二甲基-8-(4-{[3-(甲基硫基)苯基]硫基}苯基)-4a,4b,5,6,6a,6b,9a,10,10a,10b,11,12-十二氢-2H-萘并[2′,1′:4,5]茚并[1,2-d][1,3]间二氧杂环戊烯-2-酮；

[0025] (4aS,4bR,5S,6aS,6bS,8R,9aR,10aS,10bS,12S)-4b,12-二氟-6b-乙醇酰基-5-羟基-8-(4-{[(4-羟基苯基)硫基]甲基}苯基)-4a,6a-二甲基-4a,4b,5,6,6a,6b,9a,10,10a,10b,11,12-十二氢-2H-萘并[2′,1′:4,5]茚并[1,2-d][1,3]间二氧杂环戊烯-2-酮；

[0026] (4aS,4bR,5S,6aS,6bS,8R,9aR,10aS,10bS,12S)-4b,12-二氟-6b-乙醇酰基-5-羟基-4a,6a-二甲基-8-(4-{[3-(甲基亚磺酰基)苯基]硫基}苯基)-4a,4b,5,6,6a,6b,9a,10,10a,10b,11,12-十二氢-2H-萘并-[2′,1′:4,5]茚并[1,2-d][1,3]间二氧杂环戊烯-2-酮；和

[0027] (4aS,4bR,5S,6aS,6bS,8R,9aR,10aS,10bS,12S)-8-(4-{[(3-氯-4-羟基苯基)硫基]甲基}苯基)-4b,12-二氟-6b-乙醇酰基-5-羟基-4a,6a-二甲基-4a,4b,5,6,6a,6b,9a,10,10a,10b,11,12-十二氢-2H-萘并[2′,1′:4,5]茚并[1,2-d][1,3]间二氧杂环戊烯-2-酮。

[0028] 本发明另一种优选的糖皮质激素受体激动剂是(4aS,4bR,5S,6aS,6bS,8R,9aR,10aS,10bS,12S)-4b,12-二氟-6b-乙醇酰基-5-羟基-4a,6a-二甲基-8-(4-{[3-(甲基硫基)苯基]硫基}苯基)-4a,4b,5,6,6a,6b,9a,10,10a,10b,11,12-十二氢-2H-萘并[2′,1′:4,5]茚并[1,2-d][1,3]间二氧杂环戊烯-2-酮。

[0029] 本发明另一种优选的糖皮质激素受体激动剂是(4aS,4bR,5S,6aS,6bS,8R,9aR,10aS,10bS,12S)-4b,12-二氟-6b-乙醇酰基-5-羟基-8-(4-{[(4-羟基苯基)硫基]甲基}苯基)-4a,6a-二甲基-4a,4b,5,6,6a,6b,9a,10,10a,10b,11,12-十二氢-2H-萘并[2′,1′:4,5]茚并[1,2-d][1,3]间二氧杂环戊烯-2-酮。

[0030] 本发明另一种优选的糖皮质激素受体激动剂是(4aS,4bR,5S,6aS,6bS,8R,9aR,10aS,10bS,12S)-8-(4-{[(3-氯-4-羟基苯基)硫基]甲基}苯基)-4b,12-二氟-6b-乙醇酰基-5-羟基-4a,6a-二甲基-4a,4b,5,6,6a,6b,9a,10,10a,10b,11,12-十二氢-2H-萘并[2′,1′:4,5]茚并[1,2-d][1,3]间二氧杂环戊烯-2-酮。

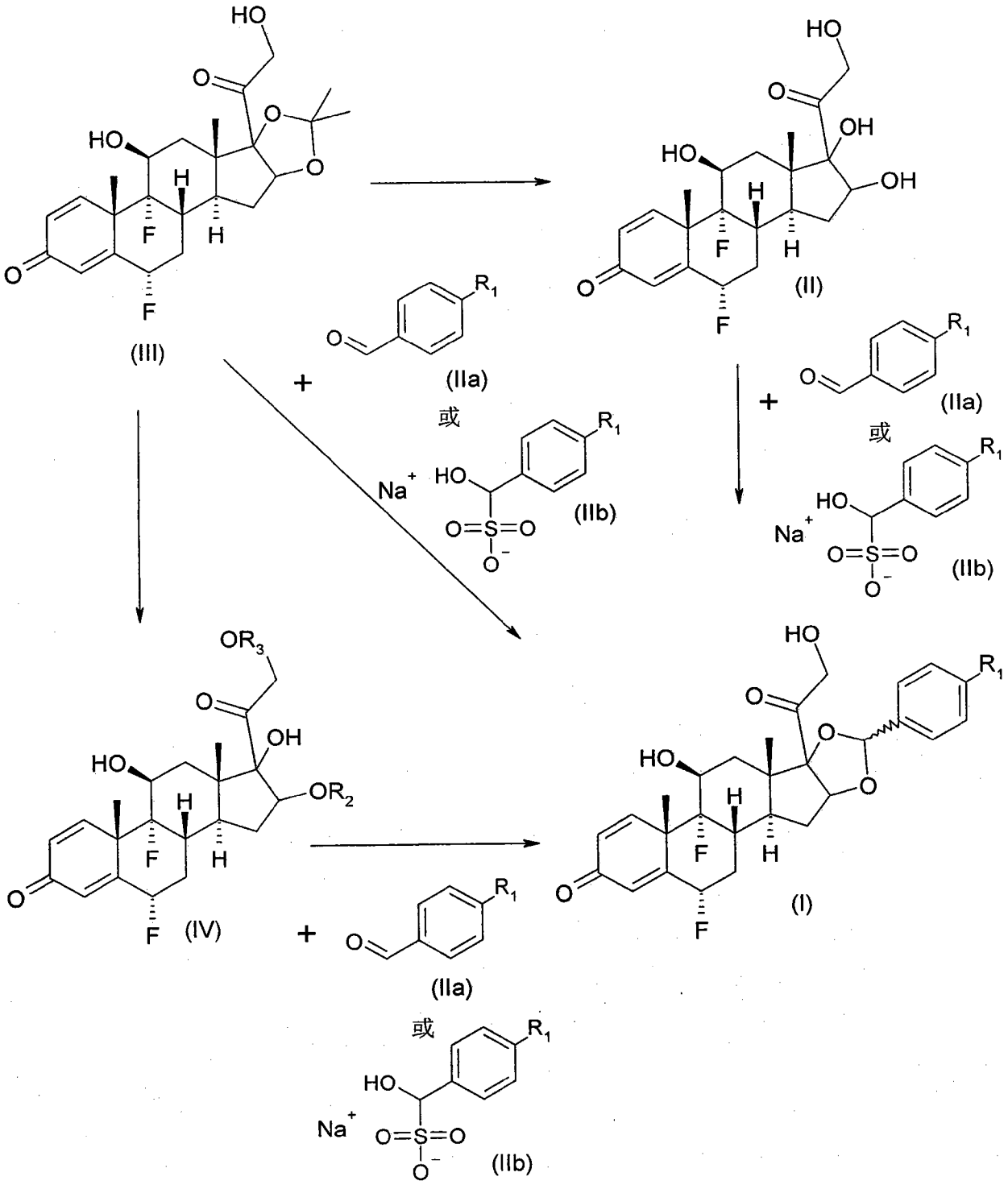
[0031] 可以以各种方式、使用常规方法例如通过下列示例性方法制备本发明式(I)的化

合物，其中除非另作陈述，否则 R_1 如上述式 (I) 化合物所定义。但本领域技术人员可以理解如果切实可行，则同样可以使用 其他途径。

[0032] 可以根据如下所示的路线 1 制备式 (I) 的化合物 ：

[0033] 路线 1

[0034]



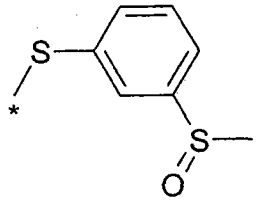
[0035] 根据路线 1，通过使式 (II) 的化合物与式 (IIa) 的适宜的醛或与式 (IIb) 的适宜的醛的等效物反应制备式 (I) 的化合物。便利地通过使用过量的醛或醛等效物或化学计算量的醛或醛等效物在酸例如烷基磺酸（例如三氟甲磺酸）存在下、适宜的溶剂（例如乙腈、

乙二醇二甲醚、1,4-二噁烷或二氯甲烷）存在下、任选在干燥剂（例如硫酸镁或硫酸钠）存在下、在环境温度或降温下进行反应。

[0036] 可以通过使用文献中公知的方法（例如 Fried, J.US 3,177,231(1965)）使式（III）化合物反应或通过用氢氟硼酸在环境温度或升温例如 40℃下处理制备式（II）的化合物。

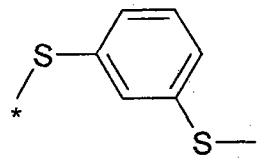
[0037] 或者，还可以制备式（I）的化合物，其中 R_1 具有下式：

[0038]



[0039] 通过使式（I）的化合物，其中 R^1 具有下式：

[0040]



[0041] 与适宜的氧化剂反应进行。便利地通过使用适度过量氧化剂例如过氧化氢在适宜的溶剂（例如六氟异丙醇）存在下、在环境温度或降温下进行反应（参见 Tet.Lett.，39，3141-3144，J.P.Begue 等人，1998）。

[0042] 还可以通过使式（III）的化合物与式（IIa）的适宜的醛或与式（IIb）的适宜的醛的等效物反应制备式（I）的化合物。便利地通过使用过量的醛或醛等效物或化学计算量的醛或醛等效物在酸（例如三氟甲磺酸或高氯酸）存在下、适宜的溶剂（例如乙腈或 1,4-二噁烷）存在下、任选在添加剂（例如砂粒）存在下、在环境温度或降温下进行反应。

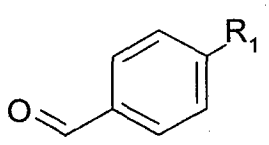
[0043] 还可以通过用文献中公知的方法（例如 WO 2005/028495）使式（IV）的化合物，其中 R_2 和 R_3 定义为甲酰基，与式（IIa）的适宜的醛或与式（IIb）的适宜的醛的等效物反应制备式（I）的化合物。

[0044] 可以通过用文献中公知的方法（例如 WO 2005/028495）使式（III）的化合物反应制备式（IV）的化合物，其中 R_2 和 R_3 定义为甲酰基。

[0045] 式（III）的化合物是商购的。

[0046] 根据本发明，“适宜的醛”意指式（IIa）的醛：

[0047]

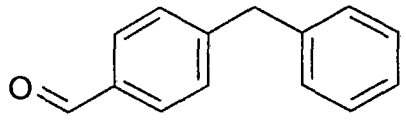


(IIa)

[0048] 其中 R_1 如上述式（I）的化合物所定义。换句话说，本发明适宜的醛选自：

[0049] 式（Va）的 4-苄基苯甲醛：

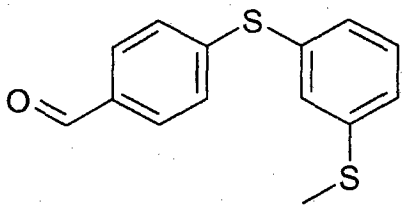
[0050]



(Va)

[0051] 式 (VIa) 的 4-{[3-(甲基硫基) 苯基] 硫基 } 苯甲醛 :

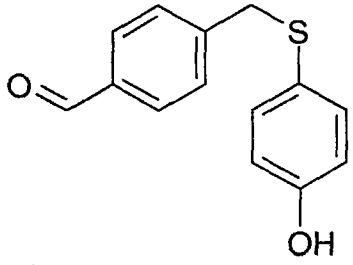
[0052]



(VIa)

[0053] 式 (VIIa) 的 4-{[(4- 羟基苯基) 硫基] 甲基 } 苯甲醛 :

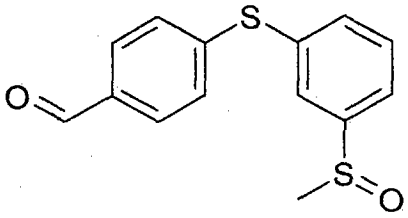
[0054]



(VIIa)

[0055] 式 (VIIIa) 的 4-{[3-(甲基亚磺酰基) 苯基] 硫基 } 苯甲醛 :

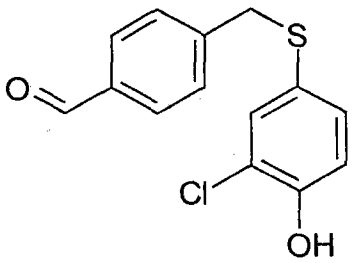
[0056]



(VIIIa)

[0057] 或式 (IXa) 的 4-{[(3- 氯 -4- 羟基苯基) 硫基] 甲基 } 苯甲醛 :

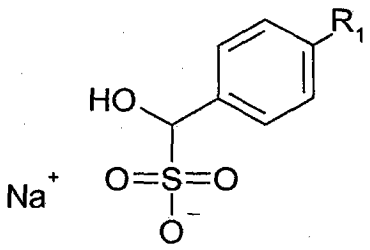
[0058]



(IXa)

[0059] 或者,“适宜的醛的等效物”意指式 (IIb) 的化合物 :

[0060]

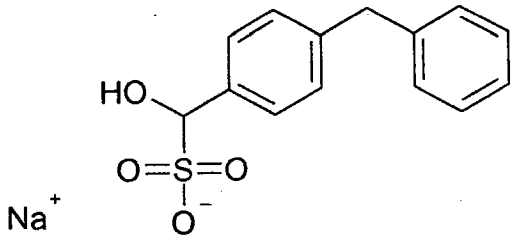


(IIb)

[0061] 也可以称作“亚硫酸氢盐加合物”，其中 R_1 如式 (I) 的化合物所定义。换句话说，本发明适宜的醛的等效物选自：

[0062] 式 (Vb) 的羟基（苄基苯基）甲磺酸钠：

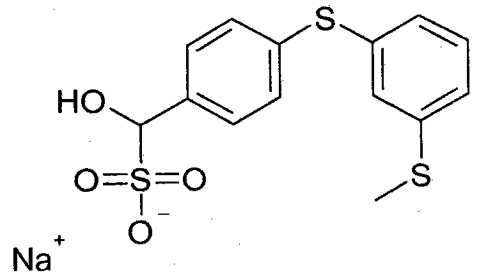
[0063]



(Vb)

[0064] 羟基 (4-{[3-(甲基硫基）苯基］硫基｝苯基）甲磺酸钠 (VIb)：

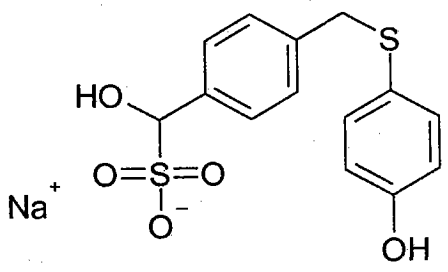
[0065]



(VIb)

[0066] 式 (VIIb) 的羟基 (4-{[(4-羟基苯基）硫基］甲基｝苯基）甲磺酸钠：

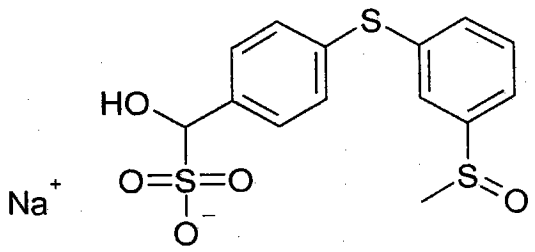
[0067]



(VIIb)

[0068] 式 (VIIIb) 的羟基 (4-{[4-(甲基亚磺酰基）苯基］硫基｝苯基）甲磺酸钠：

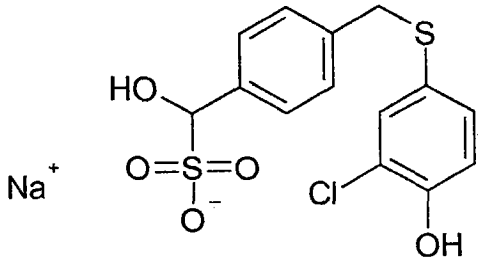
[0069]



(VIIIb)

[0070] 或式 (IXb) 的 (4-{[(3- 氯 -4- 羟基苯基) 硫基] 甲基 } 苯基)(羟基) 甲磺酸钠 :

[0071]



(IXb)

[0072] 上述醛类化合物或醛等效物是商购的或易于根据本领域技术人员众所周知的常规方法制备。

[0073] 就上文所述式 (I) 的化合物的制备方法的一些步骤而言,必需要保护可能的不期望反应的反应官能团,并且最终裂解所述保护基。就此而言,可以使用任意相容的保护基。可以使用保护和脱保护方法例如 T.W.GREENE(Protective Groups in Organic Synthesis, A.Wiley-Interscience Publication,1981) 或 P.J.Kocienski(Protectinggroups, Georg Thieme Verlag,1994) 所述这样的方法。

[0074] 所有上述反应和上述方法中新原料的制备均是常规的并且其实施或制备的适宜的试剂和反应条件以及分离期望产物的方法是本领域技术人员参照在先文献和其中的实施例和制备众所周知的。

[0075] 此外,可以根据各种众所周知的方法例如结晶或色谱纯化式 (I) 的化合物和用于其制备的中间体。

[0076] 式 (I) 的化合物的药学上可接受的盐包括其碱式盐。适宜的碱式盐由形成无毒性盐的碱形成。实例包括铝、精氨酸、苄星青霉素、钙、胆碱、二乙胺、二乙醇胺、甘氨酸、赖氨酸、镁、葡甲胺、环匹罗司乙醇胺、钾、钠、氨丁三醇和锌盐。

[0077] 式 (I) 的化合物发药学上可接受的盐最终还包括其酸式盐。还可以形成酸和碱的半盐例如半硫酸盐和半钙盐。

[0078] 就有关适当的盐的综述而言,参见 Stahl 和 Wermuth 的 Handbookof Pharmaceutical Salts :Properties, Selection, and Use(Wiley-VCH,2002)。

[0079] 可以通过如下三种方法的一种或多种制备式 (I) 的化合物的药学上可接受的盐 :

[0080] (i) 通过使式 (I) 的化合物与期望的酸或碱反应 ;

[0081] (ii) 通过从式 (I) 化合物的适宜的前体除去酸 - 或碱 - 不稳定性保护基或通过使用期望的酸或碱使适宜的环状前体例如内酯或内酰胺开环 ;或

[0082] (iii) 通过经与适宜的酸或碱反应或通过适宜的离子交换柱将式 (I) 化合物的一

种盐转化成另一种盐。

[0083] 全部三种反应典型地在溶液中进行。得到的盐可以沉淀出来并且通过过滤收集或可以通过蒸发溶剂回收。得到盐中的电离度可以从完全电离到几乎不电离之间改变。

[0084] 本发明的化合物可以以完全非晶形到完全晶体的一系列固态形式存在。术语“非晶形”意指物质缺乏分子水平上的长程有序的状态，并且根据温度的不同，可以显示固体或液体物理特性。典型地，这种物质不会纯水特征性 X- 射线衍射图案，而显示固体特性，并且更多地在形式上被描述为液体。在加热时，发生从固体到液体之间的改变，其特征在于状态改变，典型地是二级的（“玻璃转变”）。术语“晶体”意指固相，其中物质具有分子水平上的规则有序的内部结构并且得到具有确定峰的特征性 X- 射线衍射图案。这种物质在充分加热时也显示液体特性，但从固体到液体之间的改变的特征在于相变，典型地是一级的（“熔点”）。

[0085] 本发明的化合物及其盐还可以以非溶剂化和溶剂化形式存在。本文所用的术语“溶剂合物”描述了包含本发明化合物和一种或多种药学上可接受的溶剂分子例如乙醇的分子配合物。在所述溶剂是水时使用术语“水合物”。

[0086] 目前用于有机水合物的可接受的分类系统是定义分离位置、通道或金属 - 离子配位水合物的系统 - 参见 K.R.Morris 的 Polymorphismin Pharmaceutical Solids(Ed. H.G.Brittain，Marcel Dekker，1995)。分离位置水合物是这样的水合物，其中水分子通过居间有机分子避免彼此直接接触。在通道水合物中，水分子位于晶格通道内，其中它们与其他水分子相邻。在金属 - 离子配合水合物中，水分子与金属 离子键合。

[0087] 当溶剂或水紧密结合时，该配合物将具有充分确定的与湿度无关的理想配比。然而，当溶剂或水结合较弱时，同样在通道溶剂合物和吸湿性化合物中，水 / 溶剂含量将依赖于湿度和干燥条件。在这种情况中，非 - 理想配比将会是正常的。

[0088] 本发明范围内还包括多 - 成分复合物（不是盐和溶剂合物），其中药物和至少一种其他成分以理想配比或非 - 理想配比量存在。这种类型的配合物包括笼形包合物（药物 - 客体包合络合物）和共结晶。后者典型地定义为彼此通过非共价相互作用结合的中性分子成分的结晶复合物，但也可以是中性分子与盐的复合物。共结晶可以通过熔化结晶、从溶剂中重结晶或共同物理研磨成分制备 - 参见 O.Almarsson 和 M.J.Zaworotko 的 Chem Commun，17，1889-1896(2004)。就多 - 成分复合物的一般综述而言，参见 Haleblian 的 J Pharm Sci，64(8)，1269-1288(1975 年 8 月）。

[0089] 当接触适宜的条件时，本发明的化合物还可以以介晶态存在（介晶相或液晶）。介晶态是真晶态与真液态（熔化或溶液）之间的中间体。将作为温度改变结果产生的介晶现象描述为“热致的”，并且将因添加第二种成分例如水或另一种溶剂的结果描述为“感胶离子的”。将具有形成感胶离子介晶相潜能的化合物描述为“两亲的”并且由具有离子（例如 $-COO^-Na^+$、$-COO^-K^+$ 或 $-SO_3^-Na^+$）或非 - 离子（例如 $-N^-N^+(CH_3)_3$）极性头基团组成。就更多信息而言，参见 N.H.Hartshorne 和 A.Stuart 的 Crystals and the Polarizing Microscope，第 4 版 (Edward Arnold，1970)。

[0090] 下文涉及的本发明所有化合物包括其盐、溶剂合物、多 - 成分复合物和液晶、其盐的多 - 成分复合物和液晶。

[0091] 本发明的化合物包括如上文所定义的式 (I) 的化合物，包括如下文所定义的其所

有的多晶型物和结晶习性、其前体药物和异构体（包括旋光、几何和互变异构体）和同位素标记的式（I）的化合物。

[0092] 正如所示的，所谓本发明化合物的“前体药物”也属于本发明范 围。因此，一些自身几乎没有或没有药理学活性的式（I）的化合物的衍生物在给药入身体或其上时可以被转化成具有期望活性的式（I）的化合物，例如通过水解裂解。这种衍生物称作“前体药物”。有关前体药物应用的其他信息可以在 Pro-drugs as Novel Delivery Systems，第 14 卷，ACS Symposium Series(T.Higuchi and W.Stella) 和 Bioreversible Carriers in Drug Design，Pergamon Press，1987(Ed.E.B.Roche，American Pharmaceutical Association) 中找到。

[0093] 例如，可以通过如 H.Bundgaard 在 Design of Prodrugs(Elsevier，1985) 中所述用本领域技术人员公知称作“前 - 结构部分”的一些结构部分替代存在于式（I）的化合物上适宜的官能团生产本发明的前体药物。

[0094] 本发明前体药物的一些实例在其中式（I）的化合物包含醇官能团 (-OH) 时包括其醚，例如其中式（I）化合物的醇官能团的氢被 (C_1-C_6) 烷酰氧基甲基替代的化合物。

[0095] 上述实例和其他前体药物类型实例上的替代基团的其他实例可以在上述参考文献中找到。

[0096] 此外，一些式 (I) 的化合物自身可以作为其他式 (I) 的化合物的前体药物其作用。

[0097] 本发明范围内还包括式（I）的化合物的代谢，即在给药时在体内形成的成分。本发明代谢物的一些实例包括：

[0098] (i) 其中式（I）的化合物包含甲基、其羟基甲基衍生物 ($-CH_3 \rightarrow -CH_2OH$)；

[0099] (ii) 其中式（I）的化合物包含苯基结构部分、其苯酚衍生物 (-Ph → -PhOH)；和

[0100] (iii) 其中式（I）的化合物包含硫化物、其亚砜衍生物 (-SPh → -S(O)Ph)。

[0101] 包含一个或多个不对称碳原子的式（I）的化合物可以作为两种或多种立体异构体存在。如果结构异构体可通过低能障互变，则可以出现互变异构现象（“互变异构现象”）。在包含例如亚氨基、酮基或肟 基的式（I）的化合物中可以采取质子互变异构形式或在包含芳香结构部分的化合物中可以萃取所谓的价键互变异构形式。结果是单一化合物可以显示一种以上类型的同分异构现象。本发明范围内包括式 I 化合物的所有立体异构体、几何异构体和互变体形式，包括显示一种以上类型同分异构现象的化合物及其一种或多种的混合物。还包括酸加成或碱加成盐，其中抗衡离子是旋光的，例如 d- 乳酸盐或 1- 赖氨酸或外消旋的例如 dl- 酒石酸盐或 dl- 精氨酸。

[0102] 制备 / 分离各对映体的常规技术包括例如使用手性高效液相色谱法 (HPLC) 由适当光学纯的前体手性合成或拆分外消旋物（或盐或衍生物的外消旋物）。

[0103] 或者，可以使外消旋物（或外消旋前体）与适宜的旋光化合物例如醇或就式 (I) 化合物包含酸性或碱性结构部分而言是碱或酸例如 1- 苯基乙胺或酒石酸反应。可以通过色谱法和 / 或分级结晶分离得到的非对映体混合物，并且通过本领域技术人员众所周知的方式将一种或两种非对映异构体转化成相应的纯对映体。

[0104] 可以使用色谱法、典型地是 HPLC 得到富含对映体形式的本发明手性化合物（及其手性前体），其中该方法使用具有流动相的不对称树脂进行，所述流动相由烃、典型地是庚烷或己烷组成，其包含 0-50％体积的异丙醇、典型地是 2％ -20％和 0-5％体积的烷基胺、典

型地是0.1%二乙胺。洗脱液浓度提供了富含的混合物。

[0105] 当任何外消旋物结晶时，两种不同类型晶体是可能的。第一种类型是上文涉及的外消旋化合物（真外消旋物），其中产生包含等摩尔量两种对映体的晶体的一种均匀形式。第二种类型是外消旋混合物或聚集物，其中产生各自包含单一对映体的等摩尔量的两种形式晶体。

[0106] 尽管外消旋混合物中存在的两种晶体形式具有相同的物理特性，但是它们可能比真外消旋物具有不同的物理特性。可以通过本领域技术人员公知的常规技术分离外消旋混合物－例如，参见E.L.Eliel和S.H.Wilen的Stereochemistry of Organic Compounds(Wiley,1994)。

[0107] 本发明包括所有药学上可接受的同位素标记的式(I)的化合物，其中一个或多个原子被具有相同原子数、但原子量或质量数不同于实际占主流的原子量或质量数的原子替代。

[0108] 适合于本发明化合物中包含的同位素实例包括氢同位素例如^{2}H和^{3}H；碳例如^{11}C、^{13}C和^{14}C；氯例如^{36}Cl；氟例如^{18}F；碘例如^{123}I和^{125}I；氮例如^{13}N和^{15}N；氧例如^{15}O、^{17}O和^{18}O；磷例如^{32}P；和硫例如^{35}S。

[0109] 一些同位素标记的式(I)的化合物例如掺入放射性同位素这样的化合物用于药物和/或底物组织分布研究。鉴于其掺入和备用检测方式的便利性，放射性同位素氚、即^{3}H和碳-14、即^{14}C特别用于该目的。

[0110] 被重同位素例如氘、即^{2}H取代可以提供一些因代谢稳定性较高而导致的治疗优势，例如体内半衰期增加或剂量需求降低，且由此在一些情况中是优选的。

[0111] 被正电子发射同位素例如^{11}C、^{18}F、^{15}O和^{13}N取代可以用于检验底物受体存留期间的正电子发射体层摄影(PET)研究。

[0112] 一般可以通过本领域技术人员公知的常规技术或通过与附带实施例和制备中所述那些相同的方法、使用适宜的同位素标记的试剂替代未标记的在先使用的试剂制备同位素标记的式(I)的化合物。

[0113] 本发明药学上可接受的溶剂合物包括这样的化合物，其中结晶溶剂可以被同位素取代例如D_2O、d_6-丙酮、d_6-DMSO。

[0114] 应评价式(I)的化合物的生物药剂学特性例如溶解度和溶液稳定性（通过的pH）、渗透性等，以选择治疗提出的适应征的最适宜的剂型和给药途径。

[0115] 指定药物应用的本发明化合物可以作为结晶或非晶形产物给予。例如，可以通过例如沉淀、结晶、冷冻干燥、喷雾干燥或蒸发干燥这样的方法得到它们，为固体填充物、粉末或薄膜。微波或射频干燥可以用于该目的。

[0116] 可以将它们单独或与本发明的一种或多种其他化合物或与一种或多种其他药物（或作为其任意组合）联合给药。一般而言，可以将它们作为混合了一种或多种药学上可接受赋形剂的制剂给予。本文所用的 术语“赋形剂”描述了非本发明化合物的任意成分例如稀释剂、载体和佐剂。赋形剂的选择在很大程度上依赖于例如具体给药方式、赋形剂对溶解性和稳定性的效果和剂型的性质这样的因素。

[0117] 适合于递送本发明化合物的药物组合物及其制备方法对本领域技术人员而言显而易见。这种组合物及其制备方法可以在例如 Remington′ s Pharmaceutical Sciences，

第 19 版 (Mack PublishingCompany,1995) 中找到。

[0118] 可以口服给予本发明的化合物。口服给药可以包括吞咽,以便化合物进入胃肠道和 / 或口含、舌或舌下给药,通过这种方式化合物从口腔中直接进入血流。

[0119] 适合于口服给药的制剂包括固体、半固体和液体系统例如片剂 ;包含多 - 或纳米 - 颗粒的软或硬胶囊、液体或粉末 ;锭剂 (包括填充液体的) ;咀嚼片 ;凝胶 ;快速分散剂型 ;薄膜 ;阴道环 ;喷雾剂 ;和口含 / 粘膜粘着贴剂。

[0120] 液体制剂包括混悬液、溶液、糖浆剂和酏剂。这种制剂可以用作软或硬胶囊的填充剂 (例如由明胶或羟丙基甲基纤维素制成) 且典型地包含载体例如水、乙醇、聚乙二醇、丙二醇、甲基纤维素或适宜的油和一种或多种乳化剂和 / 或混悬剂。还可以通过例如从小药囊中再溶解固体制备液体制剂。

[0121] 本发明的化合物还可以用于速溶、速崩剂型,例如 Liang 和 Chen 在 Expert Opinion Therapeutic Patents,11(6),981-986,(2001) 中所述这样的剂型。

[0122] 就片剂剂型而言,根据剂量的不同,药物可以占到剂型的 1 重量% -80 重量%,更典型地占剂型的 5 重量% -60 重量%。除药物外,片剂一般还包含崩解剂。崩解剂的实例包括羟基乙酸淀粉钠、羧甲基纤维素钠、羧甲基纤维素钙、交联羧甲纤维素钠、交聚维酮、聚乙烯吡咯烷酮、甲基纤维素、微晶纤维素、低级烷基 - 取代的羟丙基纤维素、淀粉、预胶化淀粉和藻酸钠。一般而言,崩解剂占剂型的 1 重量% -25 重量%,优选占剂型的 5 重量% -20 重量%。

[0123] 粘合剂一般用于赋予片剂粘合特性。适当的粘合剂包括微晶纤维素、明胶、糖、聚乙二醇、天然和合成树胶、聚乙烯吡咯烷酮、预胶化淀粉、羟丙基纤维素和羟丙基甲基纤维素。片剂还可以包含稀释剂例如乳糖 (一水合物、喷雾干燥的一水合物、无水物等)、甘露糖醇、甘露糖醇、葡萄糖、蔗糖、山梨醇、微晶纤维素、淀粉和二水合磷酸二钙。

[0124] 片剂还可以任选地包含表面活性剂例如十二烷基硫酸钠和聚山梨醇酯 80 ;和助流剂例如二氧化硅和滑石粉。如果存在,则表面活性剂可以占片剂的 0.2 重量% -5 重量%,且助流剂可以占片剂的 0.2 重量% -1 重量%。

[0125] 片剂一般还包含润滑剂例如硬脂酸镁、硬脂酸锌、硬脂酰醇富马酸钠和硬脂酸镁与十二烷基硫酸钠的混合物。润滑剂一般占片剂的 0.25 重量% -10 重量%、优选 0.5 重量% -3 重量%。

[0126] 其他可能的成分包括抗氧化剂、着色剂、矫味剂、防腐剂和味道掩蔽剂。

[0127] 典型片剂包含至多约 80% 的药物、约 10 重量% - 约 90 重量% 的粘合剂、约 0 重量% - 约 85 重量% 的稀释剂、约 2 重量% - 约 10 重量% 的崩解剂和约 0.25 重量% - 约 10 重量% 的润滑剂。

[0128] 可以将片剂掺合物直接压制或通过滚筒压制成片剂。可以选择对片剂掺合物或部分掺合物进行湿法、干法或熔化制粒、熔化冷凝或挤压,然后压片。最终制剂可以包含一层或多层并且可以对其进行包衣或不包衣 ;甚至可以对其进行包囊。

[0129] 在 H. Lieberman 和 L. Lachman 的 Pharmaceutical Dosage Forms :Tablets,第 1 卷 (Marcel Dekker,New York,1980) 中讨论了片剂。

[0130] 可消耗的人或兽用口腔膜剂典型地是柔软的水溶性或水可溶胀的薄膜剂型,其可以快速溶解或粘膜粘着并且典型地包含式 I 的化合物、成膜聚合物、粘合剂、溶剂、增塑剂、

稳定剂或乳化剂、粘度改变剂和溶剂。一些制剂成分可以执行一种以上功能。

[0131] 式 (I) 的化合物可以是水溶性的或不溶性的。水溶性化合物典型地 占溶质的 1 重量% -80 重量%、更典型地 20 重量% -50 重量%。较低溶解性的化合物可以占组合物的较大比例。典型地至多占溶质的 88 重量%。或者，式 (I) 的化合物可以是多颗粒珠形式。

[0132] 成膜聚合物可以选自天然多糖、蛋白质或合成水胶体并且典型地占 0.01-99 重量%、更典型地 30-80 重量%。

[0133] 其他可能的成分包括抗氧化剂、着色剂、矫味剂和增味剂、防腐剂、唾液刺激剂、冷却剂、共溶剂 (包括油)、软化剂、填充剂、消泡剂、表面活性剂和味道掩蔽剂。

[0134] 典型地通过将涂敷在可剥离裱褙支持物或纸上的含水薄膜蒸发干燥制备本发明的薄膜。该方法可以在干燥箱或通道、典型地是复合涂布干燥器内或通过冷冻干燥或真空处理进行。

[0135] 可以将用于口服给药的固体制剂配制成速释和 / 或缓释制剂。缓释制剂包括延缓 -、持续 -、脉冲 -、受控 -、靶向和程序释放制剂。

[0136] 用于本发明目的的适当的缓释制剂描述在美国专利 US 6,106,864 中。其他适当的释放技术例如高能分散和渗透和包衣颗粒的详细内容在 Verma 等人 (2001) 的 Pharmaceutical Technology On-line，25(2)，1-14 中找到。口香糖在实现控释中的应用描述在 WO 00/35298 中。

[0137] 还可以将本发明的化合物直接给药入血流、肌肉或内脏器官。胃肠外给药的适合方式包括静脉内、动脉内、腹膜内、鞘内、心室内、尿道内、胸骨内、颅内、肌内、滑膜内和皮下。用于胃肠外给药的适合装置包括针头 (包括显微操作针) 注射器、无针头注射器和输注技术。

[0138] 胃肠外制剂典型地是水溶液，其可以包含赋形剂例如盐、碳水化合物和缓冲剂 (优选 3-9 的 pH)，但就一些应用而言，可以将它们更适合地配制成无菌的非水溶液或干燥形式以便与适当的媒介物例如无菌无热原水结合使用。

[0139] 在无菌条件下制备胃肠外制剂、例如通过冻干易于使用本领域技术人员众所周知的标准制药技术进行。

[0140] 可以通过使用适宜的制剂技术例如掺入提高溶解度的试剂增加用于制备胃肠外溶液的式 (I) 的化合物的溶解度。

[0141] 可以将用于胃肠外给药的制剂配制成速释和 / 或缓释制剂。缓释制剂包括延缓 -、持续 -、脉冲 -、受控 -、靶向和程序释放制剂。因此，可以将本发明的化合物配制成混悬液或固体、半固体或触变性液体以便作为提供活性化合物缓释的植入长效制剂给药。这种制剂的实例包括涂敷药物的支架和包含载有药物的聚 (d1- 乳 - 共乙醇) 酸 (PGLA) 微球的半固体和混悬液。

[0142] 还可以通过局部、表皮 (内) 或透皮对皮肤或粘膜给予本发明的化合物。用于该目的的典型制剂包括凝胶、水凝胶、洗剂、溶液、霜剂、软膏剂、撒粉、敷料、泡沫、皮肤贴剂、糯米纸囊剂、植入物、海绵、纤维、绷带和微乳。还可以使用脂质体。典型针头包括醇、水、矿物油、液体石蜡、白凡士林、甘油、聚乙二醇和丙二醇。可以掺入渗透刺促进剂 - 例如，参见 Finnin 和 Morgan 的 J Pharm Sci，88(10)，955-958(1999 年 10 月)。

[0143] 局部给药的其他方式包括通过电穿孔、离子透入法、超声透入疗法、超声促渗和显

微操作针或无针头（例如 Powderject™，Bioject™ 等）注射递送。

[0144] 可以将用于局部给药的制剂配制成速释和 / 或缓释制剂。缓释制剂包括延缓 -、持续 -、脉冲 -、受控 -、靶向和程序释放制剂。

[0145] 还可以通过鼻内或通过吸入给予本发明的化合物，典型地是来自干粉吸入器的干粉形式（单独、作为例如在含有乳糖的干燥掺合物中的混合物或作为混合成分颗粒，例如混有磷脂类例如磷脂酰胆碱）；作为来自加压容器、泵、喷雾器、雾化器（优选使用电流体动力学产生细微雾的雾化器）或喷洒器的喷雾剂，其中使用或不使用适宜的抛射剂例如 1,1,1,2- 四氟乙烷或 1,1,1,2,3,3,3- 七氟丙烷；或作为滴鼻剂。就鼻内应用而言，粉末可以包含生物粘附剂例如脱乙酰壳多糖或环糊精。

[0146] 加压容器、泵、喷雾器、雾化器或喷洒器包含本发明化合物的溶液或混悬液，其包含例如乙醇、含水乙醇或用于分散、增溶活性成分或延长活性成分释放的适宜的可替代选择试剂、作为溶剂的抛射剂和任选的表面活性剂例如三油酸山梨坦、油酸或寡乳酸。

[0147] 在用于干粉或混悬液制剂前，将药物产品微粉化成适合于吸入递送的大小（典型地小于 5 微米）。可以通过任何适宜的粉碎方法实现这一目的，例如螺旋气流粉碎、流化床气流粉碎、超临界流体加工以形成纳米粒、高压匀化或喷雾干燥。

[0148] 可以将用于吸入器或吹入器的胶囊（例如由明胶或羟丙基甲基纤维素制成）、泡罩包和药筒配制成包含本发明化合物、粉末基质例如乳糖或淀粉和性能改变剂例如 1- 亮氨酸、甘露糖醇或硬脂酸镁的粉末混合物。乳糖可以是无水的或一水合物形式，优选后者。其他适宜的赋形剂包括葡聚糖、葡萄糖、麦芽糖、山梨醇、木糖醇、果糖、蔗糖和海藻糖。

[0149] 用于使用电流体动力学产生细微雾的雾化器的适宜的溶液制剂可以包含每次驱动 1μg-20mg 的本发明化合物，且驱动体积可以在 1μl-100μl 之间改变。典型制剂可以包含式 I 的化合物、丙二醇、无菌水、乙醇和氯化钠。可以使用的非丙二醇的可替代选择溶剂包括甘油和聚乙二醇。

[0150] 可以将适宜的矫味剂例如薄荷醇和左薄荷脑或甜味剂例如糖精或糖精钠加入到指定用于吸入 / 鼻内给药的本发明那些制剂中。

[0151] 可以使用例如 PGLA 将用于吸入 / 鼻内给药的制剂配制成速释和 / 或缓释制剂。缓释制剂包括延缓 -、持续 -、脉冲 -、受控 -、靶向和程序释放制剂。

[0152] 就干粉吸入器和气雾剂而言，通过递送计量用量的阀门测定单元剂量。本发明的装置典型地准备给予计量剂量或包含 0.001mg-10mg 式 (I) 化合物的“喷出烟雾”。总每日剂量典型在 0.001mg-40mg，可以将其以单剂量或更通常在全体作为分次剂量给予。

[0153] 可以通过直肠或阴道给予本发明的化合物，例如以栓剂、阴道栓或灌肠剂形式。可可脂是传统的栓剂基质，但如果适合，可以使用各种可替代选择。

[0154] 可以将用于直肠 / 阴道给药的制剂配制成释和 / 或缓释制剂。缓释制剂包括延缓 -、持续 -、脉冲 -、受控 -、靶向和程序释放制剂。

[0155] 还可以将本发明的化合物直接对眼或耳给药，典型地以在等渗、pH- 调节的无菌盐水中的微粉化混悬液或溶液滴剂形式。适合于眼和耳给药的前通过制剂包括软膏剂、凝胶、生物可降解（例如可吸收凝胶海绵、胶原蛋白）和不能生物降解的（例如硅氧烷）植入物、糯米纸囊剂、透镜和颗粒或囊泡系统例如类脂质体或脂质体。可以将聚合物例如交联聚丙烯酸、聚乙烯醇、透明质酸、纤维质聚合物例如羟丙基甲基纤维素、羟一级纤维素或甲基纤

维素或杂多糖聚合物例如琼脂糖树胶与防腐剂例如苯扎氯铵一起掺入。还可以通过离子透入法递送这种制剂。

[0156] 可以将用于眼 / 耳给药的制剂配制成速释和 / 或缓释制剂。缓释制剂包括延缓 -、持续 -、脉冲 -、受控 -、靶向和程序释放制剂。

[0157] 本发明式 (I) 的化合物特别适合于鼻部、吸入和局部给药。

[0158] 可以将本发明的化合物与可溶性大分子本体例如环糊精及其适宜的衍生物或含有聚乙二醇的聚合物合并，以改善其用于任意上述给药方式的溶解性、溶出速率、味道掩蔽、生物利用度和 / 或稳定性。

[0159] 例如，发现药物 - 环糊精复合物一般用于大部分剂型和给药途径。可以使用包合和非包合复合物。作为与药物直接复合的可替代选择，可以将环糊精用作辅助添加剂即作为载体、稀释剂或增溶剂。最常用于这些目的的是 α -、β 和 γ - 环糊精，其实例可以在国际专利申请号 WO91/11172、WO 94/02518 和 WO 98/55148 中找到。

[0160] 因为期望给予活性化合物的组合，例如目的在于治疗特定疾病或病症，所以在阀门范围内，可以便利地将两种或多种药物组合物（其中至少一种包含本发明的式 (I) 的化合物）合并在适合于共同给予所述组合物的试剂盒形式中。

[0161] 因此，本发明的试剂盒包含两种或多种单独的药物组合物（其中至少一种包含本发明的化合物）和用于分别保留所述组合物的用具例如容器、分开的瓶或分开的箔袋。这种试剂盒的实例是用于包装片剂、胶囊等的熟知的泡罩包。

[0162] 本发明的试剂盒特别适合于给予不同剂型，例如口服和胃肠外剂型，以便在不同剂量间隔给予单独的组合物或逐步交替递增各组合物。 为了有助于依从性，试剂盒典型地包含用于给药的说明书并且可以配备所谓的记忆辅助器。

[0163] 就对人体患者给药而言，本发明化合物的总每日剂量典型地在 0.001mg-5000mg，优选 0.01mg-1000mg，这当然取决于给药方式。例如，口服给药或静脉内、肌内、关节内或关节周给药可能需要 0.01mg-1000mg、优选 0.01mg-100mg 的总每日剂量。可以以单剂量或分次剂量给予总每日剂量，并且在临床医师的慎重考虑下，可以超出本文指定的典型范围。

[0164] 这些剂量基于具有约 60kg-70kg 重量的平均人体受试者。临床医师能够便利地确定其重量超过该范围的受试者例如婴儿和中老年者用的剂量。

[0165] 为避免疑虑，本文涉及的“治疗”包括治愈、治标和预防性治疗。

[0166] 式 (I) 的化合物具有与糖皮质激素受体相互作用的能力且由此具有如下所述的广泛的治疗应用，这是因糖皮质激素受体在所有哺乳动物生理上起作用的主要作用所致。

[0167] 因此，本发明涉及式 (I) 的化合物或其药学上可接受的炎或该化合物或炎的药学上可接受的溶剂合物，它们用于治疗或预防涉及糖皮质激素受体的疾病、障碍和病症。本发明还涉及式 (I) 的化合物或其药学上可接受的炎或该化合物或炎的药学上可接受的溶剂合物在制备治疗其中涉及糖皮质激素受体的疾病、障碍和病症的药物中的用途。本发明还涉及使用糖皮质激素受体激动剂治疗包括人的哺乳动物的方法，所述方法包括使用有效量的式 (I) 化合物或其药学上可接受的盐或该化合物或盐的药学上可接受的溶剂合物治疗所述哺乳动物。

[0168] 上述疾病、障碍和病症的实例包括皮肤病例如湿疹、银屑病、皮炎、瘙痒 (pruritis) 和超敏反应；鼻、喉和肺炎症疾病例如鼻炎、窦炎、哮喘、鼻息肉、慢性阻塞性

肺疾病 (COPD) 和纤维化 ;肠炎性疾病例如炎性肠病、克罗恩病和溃疡性结肠炎 ;和自身免疫病例如类风湿性关节炎、多发性硬化和播散性红斑狼疮 ;眼病例如肺感染性炎症 (结膜炎)。所述化合物还具有如下应用 :癌症 (例如神经胶质瘤和前列腺 癌)、获得性免疫缺乏综合征、骨关节炎、脓毒性休克、移植物排斥、肺气肿 (尤其是具有 COPD 的患者)、局部缺血后损害、肺动脉高压、急性呼吸窘迫综合征、预防冠状动脉血管成形术后再狭窄、史 - 约综合征、HELLP 综合征 (重度先兆子痫的变化形式)、肺炎、慢性活动型肝炎、血液病、肾病和急性脊髓损伤。

[0169] 更具体地说,本发明的化合物用于治疗皮肤病例如湿疹、银屑病、皮炎、瘙痒和超敏反应 ;鼻、喉和肺炎症疾病例如鼻炎、窦炎、哮喘、鼻息肉、慢性阻塞性肺疾病 (COPD) 和纤维化 ;肠炎性疾病例如炎性肠病、克罗恩病和溃疡性结肠炎 ;和自身免疫病例如类风湿性关节炎 ;和眼病例如结膜炎。

[0170] 更具体地说,本发明还涉及式 (I) 的化合物或其药学上可接受的盐或该化合物或盐的药学上可接受的溶剂合物,用于治疗选自如下的疾病、障碍和病症 :

[0171] ●无论何种类型、病因或发病机制的皮肤病,特别是湿疹、银屑病、特应性皮炎、神经性皮炎、瘙痒和超敏反应 ;

[0172] ●眼病例如非感染性眼部炎症 (结膜炎) ;

[0173] ●季节性过敏性鼻炎或全年性过敏性鼻炎或无论何种类型、病因或发病机制的窦炎,特别是选自如下成员的窦炎 :化脓性或非化脓性窦炎、急性或慢性窦炎和筛窦炎、额窦炎、上颌窦炎或蝶窦炎 ;

[0174] ●无论何种类型、病因或发病机制的哮喘,特别是选自如下成员的哮喘 :特应性哮喘、非特应性哮喘、过敏性哮喘、特应性支气管 IgE- 介导的哮喘、支气管哮喘、特发性气喘、真气喘、因病理生理性紊乱导致的内源性哮喘、因环境因素导致的外源性哮喘、未知或隐性原因的特发性气喘、非特应性哮喘、支气管炎性气喘、支气管炎性气喘、运动诱发哮喘、变应原诱发的哮喘、冷空气诱发的哮喘、职业性哮喘、因细菌、真菌、原生动物或病毒感染导致的感染性气喘、非过敏性哮喘、初期哮喘、喘鸣性婴儿综合征和支气管炎 (bronchiolytis) ;

[0175] ●无论何种类型、病因或发病机制的阻塞性或炎症性气道疾病,特别是选自如下成员的阻塞性或炎症性气道疾病 :慢性嗜酸粒细胞性 肺炎、慢性阻塞性肺疾病 (COPD)、包括慢性支气管炎、肺气肿与 COPD 相关或无关的呼吸困难的 COPD、特征在于不可逆的进行性气道阻塞的 COPD、成人呼吸窘迫综合征 (ARDS)、随其他药物疗法发生的气道高反应性加剧和与肺动脉高压相关的气道疾病 ;

[0176] ●无论何种类型、病因或发病机制的鼻息肉 ;

[0177] ●无论何种类型、病因或发病机制的纤维化,特别是与炎症性气道疾病相关的肺纤维化 ;

[0178] ●无论何种类型、病因或发病机制的肠炎症性疾病,特别是溃疡性结肠炎和克罗恩病 ;

[0179] ●无论何种类型、病因或发病机制的自身免疫病,特别是类风湿性关节炎、多发性硬化和播散性红斑狼疮,

[0180] 甚至更具体地说,本发明的化合物更特别地用于治疗哮喘、COPD、过敏性鼻炎、鼻息肉、克罗恩病、湿疹和银屑病。

[0181] 根据本发明的另一个实施方案，还可以将本发明的化合物或其药学上可接受的盐或该化合物或盐的药学上可接受的溶剂合物与一种或多种其他治疗剂联用，以对患者共同给药，得到一些特别期望的治疗最终效果，例如治疗病理生理相关的疾病过程包括、但不限于 (i) 支气管收缩；(ii) 炎症；(iii) 过敏反应；(iv) 组织破化；(v) 体征和症状例如气绝、咳嗽。第二种和更多其他治疗剂也可以是式 (I) 的化合物或其药学上可接受的盐或该化合物或盐的药学上可接受的溶剂合物或一种或多种本领域公知的糖皮质激素受体激动剂。更典型地，第二种和更多治疗剂选自不同类治疗剂。

[0182] 本文所用的意指本发明化合物与一种或多种其他治疗剂的术语“共同给药”、“共同给予”和“与……联用”指定意指且确实意指并且包括如下情况：

[0183] ●对需要治疗的患者同时给予这种式 (I) 化合物与治疗剂的组合，此时将上述成分共同配制成单一剂型，其基本上同时对所述患者释放所述成分；

[0184] ●对需要治疗的患者同时给予这种式 (I) 化合物与治疗剂的组合， 此时将上述成分分别配制成单独的剂型，其基本上同时被所述患者摄入，此时所述成分在基本上相同的时间对所述患者释放；

[0185] ●对需要治疗的患者依次给予这种式 (I) 化合物与治疗剂的组合，此时将上述成分分别配制成单独的剂型，其基本上被所述患者连续摄入，但在每次给药之间有明显的时间间隔，此时所述成分在基本上不同相同的时间对所述患者释放；和

[0186] ●对需要治疗的患者依次给予这种式 (I) 化合物与治疗剂的组合，此时将上述成分共同配制成单一剂型，其以受控方式释放所述成分，此时它们同时、连续和 / 或重叠地在同时和 / 或不同时间对所述患者给药，

[0187] 其中可以通过相同或不同途径给予各部分。

[0188] 可以于本发明化合物或药学上可接受的盐或该化合物或盐的药学上可接受的溶剂合物联用的其他治疗剂的适当的实例包括但绝不限于：

[0189] (a)5- 脂氧合酶 (5-LO) 抑制剂或 5- 脂氧合酶激活蛋白 (FLAP) 拮抗剂；

[0190] (b) 白三烯拮抗剂 (LTRA)，包括 LTB_4、LTC_4、LTD_4 和 LTE_4 拮抗剂；

[0191] (c) 白三烯 C4 合酶抑制剂；

[0192] (d) 组胺受体拮抗剂，包括 H1、H3 和 H4 拮抗剂；

[0193] (e) 用于减充血用途的 α_1- 和 α_2- 肾上腺素受体激动剂血管收缩拟交感神经药；

[0194] (f)PDE 抑制剂，例如 PDE3、PDE4 和 PDE5 抑制剂；

[0195] (g) 茶碱；

[0196] (h) 色甘酸钠；

[0197] (i)COX 抑制剂，包括非选择性和选择性 COX-1 或 COX-2 抑制剂 (NSAID)；

[0198] (j) 前列腺素受体拮抗剂和前列腺素合酶例如 hPGDS 抑制剂；

[0199] (k) 毒蕈碱 M3 受体拮抗剂或抗胆碱能药物；

[0200] (l) β 2- 肾上腺素受体激动剂；

[0201] (m) 对内源性促炎实体例如 IgE、IL3、IL4、IL9、IL10、IL13、IL17A、GMCSF 及其受体的单克隆抗体；

[0202] (n) 抗 - 肿瘤坏死因子 (抗 -TNF-α) 剂；

[0203] (o) 粘着分子抑制剂，包括 VLA-4 拮抗剂；

[0204] (p) 激肽 -B_1- 和 B_2- 受体拮抗剂；

[0205] (q) 免疫抑制剂，包括 IgE 途径抑制剂和环孢菌素；

[0206] (r) 基质金属蛋白酶 (MMP) 例如 MMP9 和 MMP12 抑制剂；

[0207] (s) 速激肽 NK_1、NK_2 和 NK_3 受体拮抗剂；

[0208] (t) 蛋白酶抑制剂，例如弹性酶抑制剂、特别是中性白细胞弹性蛋白酶抑制剂；

[0209] (u) 腺苷 A2a 受体激动剂和 A2b 拮抗剂；

[0210] (v) 尿激酶抑制剂；

[0211] (w) 对多巴胺受体起作用的化合物，例如 D2 激动剂；

[0212] (x)NF κ β 途径调节剂，例如 IKK 抑制剂；

[0213] (y) 细胞因子信号传导途径调节剂，例如 p38 MAP 激酶、PI3 激酶、JAK 激酶、syk 激酶、EGFR、MK-2、fyn 激酶或 ITK；

[0214] (z) 可以被分类为粘液溶解药或镇咳药的活性剂；

[0215] (aa) 增强或再致敏对吸入皮质类固醇的响应的活性剂，例如大环内酯类似物和 PI3K δ 或 AKT1,2,3 抑制剂；

[0216] (bb) 对可以居留呼吸道的微生物有效的抗生素和抗病毒药；

[0217] (cc)HDAC 激活剂；

[0218] (dd)CXCR1、CXCR2 和 CXCR3 拮抗剂；

[0219] (ee) 整联蛋白拮抗剂；

[0220] (ff) 趋化因子和趋化因子受体拮抗剂；

[0221] (gg) 上皮钠通道 (ENaC) 阻滞剂或上皮钠通道 (ENaC) 抑制剂；

[0222] (hh)CRAC 离子通道阻滞剂或 CRAC 抑制剂；

[0223] (ii)P2Y2 激动剂和其他核苷酸受体激动剂；

[0224] (jj)P2X7 拮抗剂；

[0225] (kk)VAP1 抑制剂；

[0226] (ll) 血栓素抑制剂；

[0227] (mm) 烟酸；和

[0228] (nn) 粘着因子，包括 VLAM、ICAM 和 ELAM。

[0229] 根据本发明，优选式 (I) 的化合物与如下成分的组合：

[0230] - 毒蕈碱 M3 受体激动剂或抗胆碱能药物包括例如异丙托铵盐，即溴化物；噻托溴铵盐，即溴化物；氧托品盐，即溴化物，曲司氯铵 (trospium) 盐；阿地溴铵 (aclidinium) 盐；哌仑西平 (perenzepine)；和替仑西平；

[0231] -β 2- 肾上腺素受体激动剂包括例如麻黄碱、肾上腺素、异丙肾上腺素、奥西那林、去氧肾上腺素、苯丙醇胺、吡布特罗、瑞普特罗、利米特罗、异他林、妥布特罗 (tolobuterol)、卡莫特罗、沙丁胺醇、特布他林、班布特罗、非诺特罗、沙丁胺醇、妥洛特罗、福莫特罗、沙美特罗和描述在 WO 05/080313、WO 05/080324、WO 05/092840 和 WO2007/010356 中的激动剂；

[0232] -PDE4 抑制剂、特别是吸入的 PDE4 抑制剂；

[0233] - 茶碱；

[0234] - 组胺受体拮抗剂，包括 H1 和 H3 拮抗剂，例如氯雷他定和美沙吡林；或

[0235] -腺苷 A2a 受体激动剂，例如描述在 WO 01/94368 中的那些。

[0236] 根据一个优选的方面，本发明的化合物可以与另一种治疗剂联用，所述另一种治疗剂选自 β2-肾上腺素受体激动剂和抗胆碱能药物。另一个优选的方面包括本发明化合物与 β2-肾上腺素受体激动剂和抗胆碱能药物的三元组合。

[0237] 下面是示例本发明的非限制性实施例：

[0238] 附图

[0239] 图 1/6：实施例 1 的 DSC 温度记录图

[0240] 图 2/6：实施例 1 的 PXRD 图案

[0241] 图 3/6：实施例 2 的 DSC 温度记录图

[0242] 图 4/6：实施例 2 的 PXRD 图案

[0243] 图 5/6：实施例 5 的 DSC 温度记录图

[0244] 图 6/6：实施例 5 的 PXRD 图案

[0245] 方案

[0246] 就下文的全部实施例而言，使用下列实验条件：

[0247] 示差扫描量热法 (DSC)

[0248] 使用 TA Instrument Q1000 DSC 在带盖的铝盘中进行示差扫描量热法。根据样品的不同，借助于氮气净化在 10℃ -250℃或 10℃ -300℃或 20℃ -300℃范围内以 20℃ / 分钟加热约 3mg 样品。

[0249] 粉末 X-射线衍射法 (PXRD)

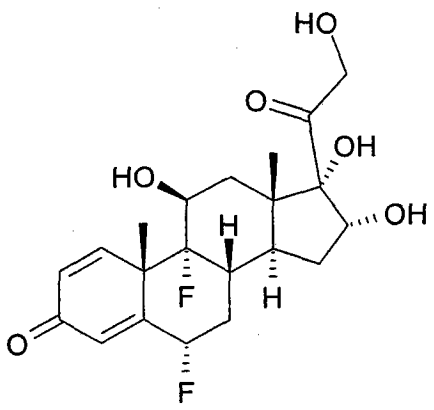
[0250] 使用安装了自动样品更换器、θ - θ 测角器、自动束流发散度狭缝和 PSD Vantec-1 检测器的 Bruker-AXS Ltd. D4 粉末 X-射线衍射仪测定粉末 X-射线衍射图案。制备样品以通过在低背景腔硅晶片样本支架上固定进行分析。旋转样品，同时用铜 K-α$_1$X-射线（波长＝ 1.5406 埃）与以 40kV/35mA 操作的 X-射线管照射。使用测角器进行分析，该测角器以 0.2 秒计数 /0.018° 阶梯设定的连续模式在 2° -55° 的 2θ 范围内运转。

实施例

[0251] 制备 1

[0252] (6α，11β，16α)-6,9-二氟 -11,16,17,21-四羟基孕 -1,4-二烯 -3,20-二酮

[0253]



[0254] 将 (4bR,6bS,9aR,12S)-4b,12-二氟 -6b-乙醇酰基 -5-羟基 -4a,6a,8,8-四甲

基-4a,4b,5,6,6a,6b,9a,10,10a,10b,11,12-十二氢-2H-萘并[2′,1′:4,5]茚并[1,2-d][1,3]间二氧杂环戊烯-2-酮(10.3g,22.76mmol-商购)混悬于48%氢氟硼酸水溶液(100mL)中,将得到的混悬液在环境温度下、在氮气气氛中搅拌7小时。然后用水(200mL)稀释该混悬液,过滤,用水(500mL)洗涤固体。将固体饼状物混悬于甲醇(200mL)中,真空浓缩。将得到的固体混悬于叔丁基-甲基醚(150mL)中,过滤,用叔丁基甲基醚(200mL)洗涤,得到标题化合物,为白色固体,95%收率,8.9g。

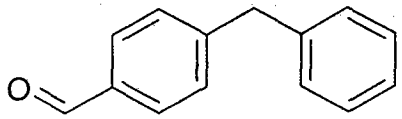
[0255] ^{1}H NMR(400MHz, DMSO-d_6) δ :0.82(s,3H),1.46(s,3H),1.31-1.51(m,3H),1.77-1.87(m,1H),2.08-2.33(m,3H),2.37-2.46(m,1H),4.08(d,1H),4.09-4.16(m,1H),4.48(d,1H),4.63(br,1H),4.75(dd,1H),5.35(d,1H),5.51-5.69(m,1H),6.08(s,1H),6.26(dd,1H),7.24(dd,1H)ppm。

[0256] LRMS(ESI):m/z 411[M-H]$^-$

[0257] 制备2

[0258] 4-苄基苯甲醛

[0259]



[0260] 在四氢呋喃(620mL)中合并苄基溴(41g,240mmol)、4-甲酰基苯硼酸(28g,186.7mmol)、四三苯膦钯(7.9g,6.84mmol)和碳酸钾(84.7g,613mmol),在80℃下、在氮气气氛中加热8小时。将得到的混悬液冷却至环境温度,搅拌过夜、将该反应混合物倾入10%柠檬酸50mL),用乙酸乙酯(3-倍50mL)萃取。用盐水(100mL)洗涤合并的有机萃取物,干燥(硫酸镁),真空除去溶剂。通过硅胶柱色谱法纯化得到的油状物,用乙酸乙酯:硅烷(0:1改变成1:5,按体积计)洗脱,得到标题化合物,为无色油状物,83%收率,30.45g。

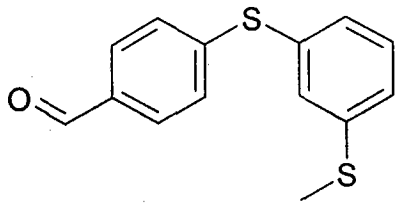
[0261] ^{1}H NMR(400MHz, $CDCl_3$) δ :4.06(s,2H),7.38-7.17(m,7H),7.83-7.79(m,2H),9.97(s,1H)ppm。

[0262] LRMS(ESI):m/z 197[M+H]$^+$

[0263] 制备3

[0264] 4-{[3-(甲基硫基)苯基]硫基}苯甲醛

[0265]



[0266] 用4-氟苯甲醛(13.4mL,127mmol)、然后用碳酸钾(19.4g,140mmol)处理如Rumpf,P.,Bull.soc.chim.(1940),7,pp.632-4中所示制备的3-(甲基硫基)苯硫醇(19.9g,127.3mmol),在乙腈(60mL)中的溶液。在环境温度下搅拌18小时后,用水(200mL)稀释该混悬液,用乙酸乙酯萃取(3-倍300mL)。用盐水(2-倍100mL)洗涤合并的有机萃取物,干燥(硫酸镁),真空除去溶剂,得到无色油状物。通过硅胶快速柱色谱法纯化粗油状物,用庚烷:乙酸乙酯(1:0改变成9:1,按体积计)洗脱,得到标题化合物,为无色油状

物，33％收率，10.8g。

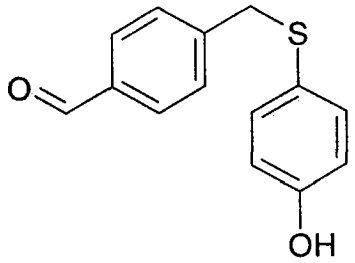
[0267] ^{1}H NMR(400MHz, $CDCl_3$) δ :2.48(s,3H),7.25-7.34(m,5H),7.38(m,1H),7.73-7.75(d,2H)ppm。

[0268] LRMS(API) :m/z 261$[M+H]^+$

[0269] 制备 4

[0270] 4-{[(4-羟基苯基）硫基］甲基｝苯甲醛

[0271]



[0272] 给 4-溴甲基苯甲醛 (0.3g,1.5mmol) 和 4-羟基苯硫酚 (0.2g,1.5mmol) 在 1,4-二噁烷 (10mL) 中的溶液脱气，用三乙胺 (0.44mL,3.11mmol) 处理。搅拌 1 天后，用水 (20mL) 稀释该混合物，用乙酸乙酯 (2-倍 20mL) 萃取。用盐水洗涤合并的有机萃取物，干燥（硫酸钠），真空除去溶剂。通过硅胶快速柱色谱法纯化粗物质，用庚烷：乙酸乙酯 (9 ： 1 改变成 0 ： 1，按体积计）洗脱，得到标题化合物，为固体，62％收率，220mg。

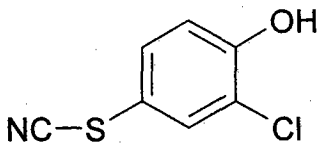
[0273] ^{1}H NMR(400MHz, DMSO-d_6) δ :4.01(s,2H),6.66(d,2H),7.13(d,2H),7.38(d,2H),7.77(d,2H),9.54(s,1H),9.93(s,1H)ppm。

[0274] LRMS(ESI) :m/z 243$[M-H]^-$

[0275] 制备 5

[0276] 硫氰酸 3-氯 -4-羟基苯酯

[0277]



[0278] 将在六氟异丙醇 (10mL) 中的异硫氰酸三甲代甲硅烷基酯 (24.5g,187mmol) 滴加到 2-氯苯酚在六氟异丙醇 (30mL) 中的冰冷溶液中。将该反应混合物搅拌 10 分钟，然后滴加［双（三氟乙酰氧基）碘］苯 (60.2g,140mmol)，维持内部温度低于 5℃。添加完成后，将该反应混合物在 5-10℃下搅拌 4 小时，然后真空浓缩，得到黄色固体。将其溶于二氯甲烷 (100mL)，通过 C 盐垫过滤。真空浓缩滤液，得到黄色油状物，通过硅胶快速柱色谱法纯化，用二氯甲烷：庚烷 (3 ： 7 改变成 0 ： 1，按体积计）洗脱，得到产物，为黄色固体，30％收率，5.2g。

[0279] ^{1}H NMR(400MHz, $CDCl_3$) δ :5.99(bs,1H),7.06-7.10(m,1H),7.40-7.43(m,1H),7.59(s,1H)。

[0280] LRMS(ESI) :m/z 186$[M+H]^+$

[0281] 或者，如下制备硫氰酸 3-氯 -4-羟基苯酯：

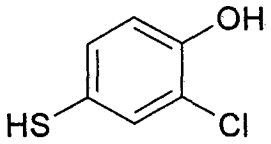
[0282] 将溴的 (0.40mL,7.78mmol) 乙酸 (0.80mL) 溶液滴加到 2-氯苯酚 (1.00g,

7.78mmol）和硫氰酸钠（2.27g，28.0mmol）在乙酸（6mL）中的混悬液中。在添加过程中保持内部温度在16℃ -25℃。在环境温度下将该反应混合物搅拌1小时。然后向该反应混合物中加入30mL水和30mL乙酸乙酯，通过垫celite®过滤。分离各层，用乙酸乙酯（2-倍30mL）萃取水层。干燥合并的有机层（硫酸镁），真空浓缩，得到橙色半固体。将其溶于50mL乙酸乙酯，通过第二个celite®垫过滤，得到1.31g深橙色油状物。将该物质不经进一步纯化用于制备6。

[0283] 制备6

[0284] 2-氯-4-巯基苯酚

[0285]



[0286] 在氮气气氛中将氢化铝锂（作为1M的四氢呋喃溶液，71.0ml，71.0mmol）滴加到硫氰酸3-氯-4-羟基苯基酯（4.20g，22.6mmol）在四氢呋喃（100mL）中的冰冷溶液中。搅拌该反应混合物，在5小时内温至室温。将该混合物冷却至5℃，用1：1的四氢呋喃：水混合物猝灭，直到不再观察到气体放出。然后加入1N盐酸水溶液（30mL），用乙酸乙酯（2-倍70mL）萃取该混合物。干燥合并的有机层（硫酸钠），真空浓缩，得到无色结晶固体，100％收率，3.60g。

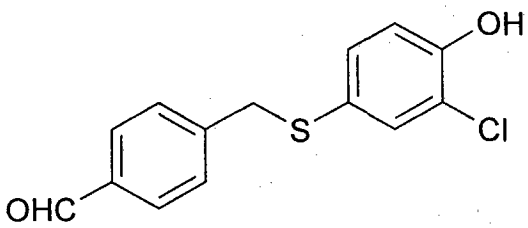
[0287] ^{1}H NMR(400MHz，$CDCl_3$) δ：3.42(s，1H)，5.67，(bs，1H)，6.89-6.92(m，1H)，7.13-7.16(m，1H)，7.33(s，1H)。

[0288] LRMS(ESI)：m/z 161$[M+H]^+$

[0289] 制备7

[0290] 4-{[(3-氯-4-羟基苯基）硫基]甲基}苯甲醛

[0291]



[0292] 在室温下、在氮气气氛中将三乙胺（5.0mL，35.9mmol）滴加到2-氯-4-巯基苯酚（3.60g，22.4mmol）和4-溴甲基苯甲醛（3.93g，19.7mmol）在二噁烷（150mL）中的溶液中。将该反应混合物在室温下搅拌20小时。将水（100mL）加入到该反应混合物中，然后使其分配在乙酸乙酯与盐水（各200mL）之间。再用乙酸乙酯（100mL）萃取水层。用硫酸钠干燥合并的有机层，真空浓缩，得到黄色固体。通过与一起研磨乙腈（5mL/g)30分钟纯化该固体。过滤后得到淡黄色固体，为纯的产物，84％收率，5.27g。

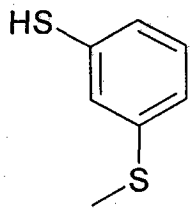
[0293] ^{1}H NMR(400MHz，$CDCl_3$) δ：3.96(s，2H)，5.55(bs，1H)，6.82-6.86(m，1H)，7.02-7.06(m，1H)，7.19-7.23(m，1H)，7.24-7.28(m，1H)，7.71-7.74(m，2H)，9.92(s，1H)。

[0294] LRMS(ESI)：m/z 279$[M+H]^+$

[0295] 制备8

[0296] 3-(甲基硫基)苯硫醇

[0297]



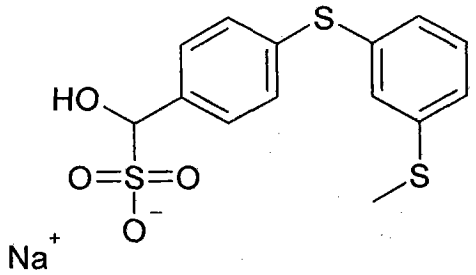
[0298] 用硫酸二甲酯(33.3mL,0.351mol)、然后用2-甲基四氢呋喃(25mL,用作管路洗涤液(line wash))处理苯-1,3-二硫醇(50g,0.351mmol)在2-甲基四氢呋喃(375mL,0.351mmol)中的溶液。将得到的溶液冷却至0℃-5℃,滴加氢氧化钠(2M水溶液,210.6mL),维持反应混合物温度低于15℃,然后2-甲基四氢呋喃(25mL,用作管路洗涤液),在氮气气氛中加热至50℃4小时。冷却至环境温度后,用叔丁基甲基醚(500mL)处理得到的溶液,分离各相。用氢氧化钠(2M水溶液,250mL)萃取有机相,将合并的水相冷却至10℃,加入盐酸(6M水溶液,500mL),同时维持混合物温度低于25℃。用叔丁基甲基醚萃取得到的溶液(2-倍250mL),用水(500mL)洗涤合并的有机相,真空浓缩,得到标题化合物,为黄色油状物,78%收率,42.9g。

[0299] 通过HPLC发现该物质与Rumpf方法制备的物质相同(Bull.soc.chim.(1940),7,pp.632-4)。

[0300] 制备9

[0301] 羟基(4-{[3-(甲基硫基)苯基]硫基}苯基)甲磺酸钠

[0302]



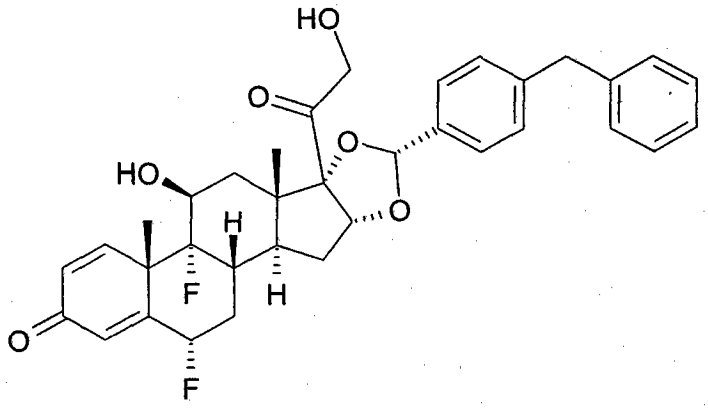
[0303] 给如制备8制备的3-(甲基硫基)苯硫醇(290g,1.856mol)在乙腈(3L)中的溶液喷氮气1小时,然后用4-氟苯甲醛(196mL,1.856mol)、然后用乙腈(150mL,用作管路洗涤液)处理。用1,1′,3,3′-四甲基胍(256mL,2.04mol)、然后用乙腈(150mL,用作管路洗涤液)处理得到的溶液,在氮气气氛中加热至50℃16小时。将得到溶液冷却至环境温度,用乙酸乙酯(3L)稀释,用盐酸(2M水溶液,1.5L)和碳酸氢钠(1M水溶液,3L)和盐水(半饱和,1.5L)洗涤。通过在大气压下蒸馏将得到的溶液浓缩至2L体积,用乙腈(3L)稀释。通过在大气压下蒸馏将得到的溶液浓缩至2L体积,用乙腈(3L)稀释,在大气压下蒸馏至3L终体积。将得到的溶液冷却至环境温度,用偏亚硫酸氢钠(377g,1.982mol)的水(3L)溶液处理。在环境温度下搅拌48小时后,过滤得到的混悬液,用水(2-倍2.5L)和乙腈(2-倍2.5L)洗涤采集的固体。将该固体混悬于乙腈(2L)中,在环境温度下搅拌18小时,然后过滤该混悬液,用乙腈(2-倍1L)洗涤固体,在50℃下真空干燥,得到标题化合物,为白色固体,55%收率,368.7g。

[0304] ^{1}H NMR(400MHz, DMSO-d_6) δ :2.41(s,3H),4.97(d,1H),5.90(d,1H),6.98(m, H),7.12(m,2H),7.26(m,3H),7.46(d,2H)ppm。

[0305] 实施例 1

[0306] (4aS,4bR,5S,6aS,6bS,8R,9aR,10aS,10bS,12S)-8-(4- 苄 基 苯 基)-4b,12- 二氟 -6b- 乙醇酰基 -5- 羟基 -4a,6a- 二甲基 -4a,4b,5,6,6a,6b,9a,10,10a,10b,11,12- 十二氢 -2H- 萘并 [2′ ,1′ :4,5] 茚并 [1,2-d][1,3] 间二氧杂环戊烯 -2- 酮

[0307]



[0308] 将 (4bR,6bS,9aR,12S)-4b,12- 二氟 -6b- 乙醇酰基 -5- 羟基 -4a,6a,8,8- 四甲基 -4a,4b,5,6,6a,6b,9a,10,10a,10b,11,12- 十二氢 -2H- 萘并 -[2′ ,1′ :4,5] 茚并 [1,2-d][1,3] 间二氧杂环戊烯 -2- 酮 (8g,18mmol) 和如制备 2 制备的 4- 苄基苯甲醛 (10.4g,53mmol) 加入 到砂粒 (80g) 在甲苯 (80mL) 中的冰冷搅拌混悬液中。在 5 分钟内滴加 70% 高氯酸水溶液 (4mL,70mmol),然后在环境温度下将该溶液搅拌 21 小时。向该反应混合物中加入饱和碳酸氢钠溶液 (100mL),然后加入乙酸乙酯 (100mL),搅拌该溶液,然后过滤。用饱和碳酸氢钠溶液 (50mL)、然后用乙酸乙酯 (100mL) 洗涤砂粒。分离水层,用乙酸乙酯 (2- 倍 50mL) 萃取,用盐水 (100mL) 洗涤合并的有机萃取物,干燥 (硫酸镁),真空除去溶剂。DCM ∶乙酸乙酯 (9 ∶ 1,按体积计) 用稀释得到的粘性黄色油状物 (10g),得到固体物质沉淀,通过过滤收集。干燥后,使该物质从乙酸乙酯∶庚烷 (4 ∶ 1,按体积计) 中重结晶,得到白色结晶物质,44% 收率,4.36g。

[0309] ^{1}H NMR(400MHz, DMSO-d_6) δ :0.82(s,3H),1.45(s,3H),1.43-1.50(m,1H),1.62-1.71(m,3H),1.97-2.03(m,1H),2.16-2.30(m,2H),2.51-2.65(m,1H),3.87(s,2H),4.12-4.18(m,1H),4.15(dd,1H),4.46(dd,1H),4.91(d,1H),5.02(t,1H),5.40(s,1H),5.45(d,1H),5.51-5.69(m,1H),6.09(s,1H),6.25(dd,1H),7.10-7.24(m,8H),7.29-7.32(m,2H)ppm。

[0310] LRMS(ESI) :m/z 591$[M+H]^+$

[0311] 通过示差扫描量热法 (DSC) 在 10℃ -300℃范围内以 20℃ / 分钟分析 1.960mg 样品。得到的 DSC 热分析图如图 1 中所示,其中具有平坦基线和相当于在 250.6℃熔化物的尖锐吸热峰。

[0312] 通过上述方法生产的晶型还具有图 2 相应粉末 X- 射线衍射图案中所示的特征。主要特征峰在 8.0、16.0、16.9、24.0 和 24.2 度 2-θ ±0.1 度 2-θ 并且还如表 1 中所示。

[0313] 表 1 :实施例 1 的特征 PXRD 峰

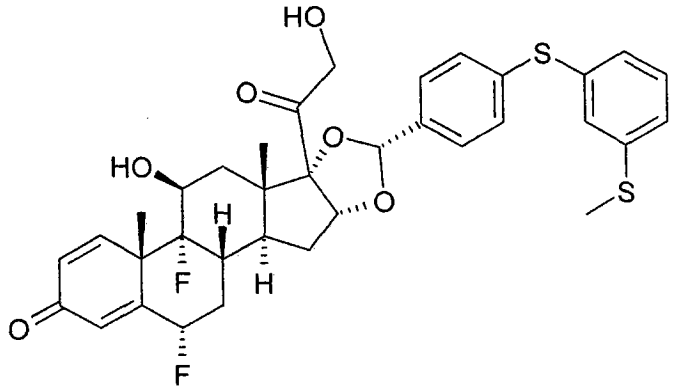
[0314]

角 2-θ (° ±0.1)							强度 (%)							角 2-θ (° ±0.1)							强度 (%)						
6.6	8.0	9.6	11.2	12.7	13.4	14.4	2.4	83.6	4.0	6.9	1.6	3.6	1.4	23.5	24.0	24.2	25.1	25.5	26.6	3.2	16.7	25.1	3.7	2.4	3.9
15.6	16.0	16.9	17.1	17.7	19.2	20.1	6.8	100.0	13.8	8.2	5.0	11.4	4.2	27.0	28.6	30.3	30.8	31.0	32.2	3.9	3.2	3.7	3.4	4.5	3.0	4.1
20.8	22.1						3.3	2.7						32.9	36.3	37.0				2.0	2.3						

[0315] 实施例 2

[0316] (4aS,4bR,5S,6aS,6bS,8R,9aR,10aS,10bS,12S)-4b,12- 二 氟 -6b- 乙 醇 酰基 -5- 羟基 -4a,6a- 二甲基 -8-(4-{[3-(甲基硫基) 苯基] 硫基 } 苯基)-4a,4b,5,6,6a,6b,9a,10,10a,10b,11,12- 十二氢 -2H- 萘并 [2′ ,1′ :4,5] 茚并 [1,2-d][1,3] 间二氧杂环戊烯 -2- 酮

[0317]



[0318] 用硫酸镁 (10g,83.1mmol) 处理如制备 1 得到的 (6α ,11β ,16α)-6,9- 二氟 -11,16,17,21- 四羟基孕 -1,4- 二烯 -3,20- 二酮 (6.6g,16mmol) 和如制备 3 得到的 4-{[3-(甲基硫基) 苯基] 硫基 } 苯甲醛 (4.5g,17.28mmol) 在 1,4- 二噁烷 (70mL) 中的混悬液。用水欲冷却该混悬液,加入三氟甲磺酸 (7.5mL,82mmol)。在室温下搅拌 24 小时后,用水 (200mL) 稀释该混合物,用乙酸乙酯 (2- 倍 200mL) 萃取。用水 (200mL) 和盐水 (2- 倍 150mL) 洗涤合并的有机萃取物,干燥 (硫酸镁),真空除去溶剂。通过硅胶快速柱色谱法纯化粗树胶,用庚烷 : 叔丁基甲基醚 (4 : 1 改变成 1 : 0,按体积计)、然后用庚烷 : 乙酸乙酯 (3 : 7 改变成 0 : 1,按体积计) 洗脱,得到黄色泡沫。再进行硅胶闪蒸塔色谱,用戊烷 : 乙酸乙酯 (4 : 1 改变成 2 : 3,按体积计) 洗脱,得到黄色固体。使该固体从 2- 丁酮、然后从乙腈重结晶,得到标题化合物,为白色固体,18% 收率,1.93g。

[0319] ^{1}H NMR(400MHz, DMSO-d_6) δ :0.85(s,3H),1.43-1.53(m,1H),1.48(s,3H),1.65-1.71(m,3H),1.97-2.06(m,1H),2.14-2.31(m,2H),2.41(s,3H),2.55-2.67(m,1H),4.16-4.22(m,2H),4.49-4.55(dd,1H),4.95(d,1H),5.09(t,1H),5.48(s,1H),5.50-5.51(m,1H),5.54-5.79(m,1H),6.10(s,1H),6.26-6.29(m,1H),7.05-7.07(m,1H),7.18-7.20(m,2H),7.23-7.26(m,1H),7.27-7.29(m,1H),7.31-7.33(d,2H),7.41-7.43(d,2H)ppm。

[0320] LRMS(ESI) :m/z 655$[M+H]^+$

[0321] 或者,如下制备标题化合物 :

[0322] 将如制备 1 得到的 (6α ,11β ,16α)-6,9- 二氟 -11,16,17,21- 四羟基孕 -1,4- 二烯 -3,20- 二酮 (434g,1.050mol) 和硫酸镁 (417g,3.47mol) 在乙腈 (4.34L) 中的混悬液在氮气气氛中搅拌 18 小时。加入如制备 9 中得到的羟基 (4-{[3-(甲基硫基) 苯基] 硫

基｝苯基）甲磺酸钠（460g，1.26mol），用三氟甲磺酸（443mL，5.01mmol）处理得到的混悬液，同时维持混合物温度低于24℃。在环境温度下搅拌75分钟后，用乙酸正丁酯（4.4L）和水（4.4L）处理该混合物，转入分离器，再使用乙酸正丁酯（400mL）作为现上洗涤液。分离各相，用水（4.4L）、碳酸氢钠（10％水溶液，2-倍2.2L）和水（2.2L）洗涤有机相。过滤得到的混悬液，真空浓缩滤液以除去4.26L溶剂。将残余物冷却至35℃，用2-丁酮（4L）处理，冷却至环境温度，搅拌18小时。过滤得到的混悬液，用2-丁酮（2-倍2L）洗涤固体。将该固体混悬于乙醇（2-丁酮变性，8L），加热至回流10分钟，冷却至环境温度。过滤得到的混悬液，用乙醇（用2-丁酮变性，2-倍2L）和乙腈（900mL）洗涤固体。将固体混悬于乙腈（2.6L），加热至回流，用乙腈（1.3L）处理，通过在大气压下蒸馏浓缩除去2.7L溶剂。用乙腈（1.75L）处理得到的混悬液，加热至回流，冷却至环境温度。过滤得到的混悬液，用乙腈（2-倍450mL）洗涤固体，在40℃真空干燥，得到标题化合物，为白色固体，37％收率，307.3g。

[0323] 由此得到的化合物与通过上述方法得到的化合物相同。

[0324] 通过示差扫描量热法（DSC）在10℃-300℃范围内以20℃／分钟分析如上文所述第一种方法得到的根据2.847mg产物样品。在114.5℃观察到可能相当于杂质的第一个吸热结果。在184.8℃观察到熔化。相应热分析图如图3中所示。

[0325] 通过上述方法生产的晶型还具有图4相应粉末X-射线衍射图案中所示的特征。主要特征峰在10.0、16.5、17.0、20.0和25.5度2-θ ±0.1度2-θ 并且还如表2中所示。

[0326] 表2：实施例2的特征PXRD峰

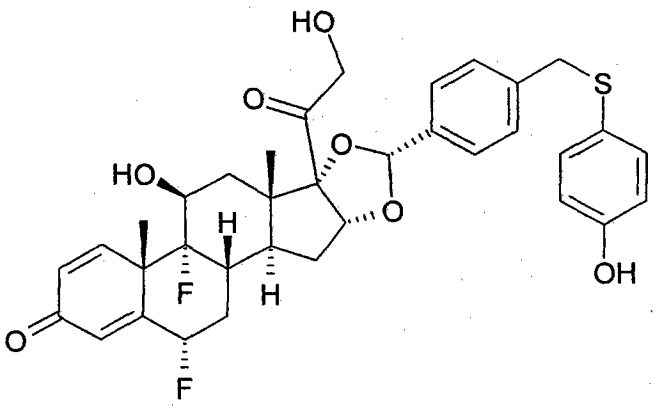
[0327]

角 2-θ （° ±0.1）						强度 （％）						角 2-θ （° ±0.1）						强度 （％）					
8.5	10.0	12.1	12.9	13.7	14.5	9.1	98.2	8.9	9.5	19.1	13.0	21.9	23.2	23.8	24.2	25.5	26.0	20.0	14.6	30.6	9.8	43.8	12.7
16.0	16.5	17.0	17.7	19.5	20.0	11.4	70.7	100.0	22.2	24.3	68.3	27.3	27.7	30.2	30.3	31.7	34.2	13.7	15.4	20.1	22.1	10.6	14.4
20.4						10.1						34.6						12.1					

[0328] 实施例3

[0329] (4aS,4bR,5S,6aS,6bS,8R,9aR,10aS,10bS,12S)-4b,12-二氟-6b-乙醇酰基-5-羟基-8-(4-{[(4-羟基苯基）硫基］甲基｝苯基）-4a,6a-二甲基-4a,4b,5,6,6a,6b,9a,10,10a,10b,11,12-十二氢-2H-萘并［2′,1′:4,5］茚并［1,2-d］［1,3］间二氧杂环戊烯-2-酮

[0330]



[0331] 用硫酸镁（430mg，3.57mmol）和三氟甲磺酸（43μL，0.49mmol）处理如制备1得到

的(6α,11β,16α)-6,9-二氟-11,16,17,21-四羟基孕-1,4-二烯-3,20-二酮(99.8mg,0.24mmol)和如制备4得到的4-{[(4-羟基苯基)硫基]甲基}苯甲醛(148mg,0.61mmol)在1,4-二噁烷(3mL)中的混悬液。搅拌1天后,过滤该反应混合物,用乙酸乙酯(20mL)洗涤收集的固体。将合并的滤液倾入水(100mL),用乙酸乙酯(3-倍20mL)萃取。用盐水(50mL)洗涤合并的有机萃取物,干燥(硫酸钠),真空除去溶剂。通过硅胶快速柱色谱法纯化粗物质,用庚烷:乙酸乙酯(3:1改变成0:1,按体积计)洗脱,得到标题化合物,为白色固体,14%收率,21mg。

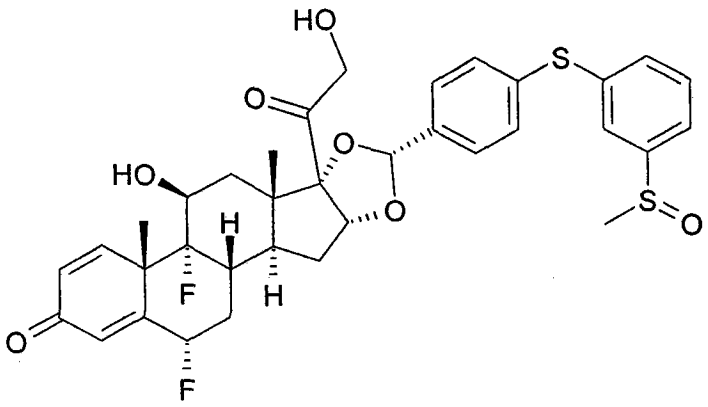
[0332] ^{1}H NMR(400MHz, DMSO-d_6) δ :0.85(s,3H),1.48(s,3H),1.5(m,1H),1.62-1.73(m,3H),2.01-2.05(m,1H),2.17-2.24(m,1H),2.25-2.31(m,1H),2.55-2.70(m,1H),4.01(s,2H),4.15-4.22(m,2H),4.50(dd,1H),4.94(d,1H),5.05(t,1H),5.43(s,2H),5.48(m,1H),5.55-5.71(m,1H),6.11(s,1H),6.28(dd,1H),6.66(d,2H),7.13(d,2H),7.24(m,3H),7.31(d,2H),9.48(s,1H)ppm。

[0333] LRMS(ESI):m/z 639[M+H]$^+$

[0334] 实施例4

[0335] (4aS,4bR,5S,6aS,6bS,8R,9aR,10aS,10bS,12S)-4b,12-二氟-6b-乙醇酰基-5-羟基-4a,6a-二甲基-8-(4-{[3-(甲基亚磺酰基)苯基]硫基}苯基)-4a,4b,5,6,6a,6b,9a,10,10a,10b,11,12-十二氢-2H-萘并[2′,1′:4,5]茚并[1,2-d][1,3]间二氧杂环戊烯-2-酮

[0336]



[0337] 将如实施例2制备的(4aS,4bR,5S,6aS,6bS,8R,9aR,10aS,10bS,12S)-4b,12-二氟-6b-乙醇酰基-5-羟基-4a,6a-二甲基-8-(4-{[3-(甲基硫基)苯基]硫基}苯基)-4a,4b,5,6,6a,6b,9a,10,10a,10b,11,12-十二氢-2H萘并[2′,1′:4,5]-茚并[1,2-d][1,3]间二氧杂环戊烯-2-酮(979mg,1.50mmol)混悬于六氟异丙醇(6mL,57.0mmol),用冰浴冷却,然后滴加过氧化氢(30%在水中重量,203mg,1.79mmol)。将该反应体系在环境温度下搅拌90分钟。然后将该反应混合物倾入25% w/v亚硫酸钠水溶液(30mL)。用乙酸乙酯(3-倍50mL)萃取水层,干燥合并的有机萃取物(硫酸钠),真空除去溶剂。通过硅胶快速柱色谱法纯化粗物质,用二氯甲烷:甲醇(9:1按体积计)洗脱,得到标题化合物,为白色固体,61%收率,610mg。

[0338] ^{1}H NMR(400MHz, DMSO-d6) δ :0.87(s,3H),1.50(s,3H),1.47-1.59(m,1H),1.65-1.78(m,3H),2.01-2.09(m,1H),2.17-2.34(m,2H),2.58-2.71(m,1H),2.74(m,

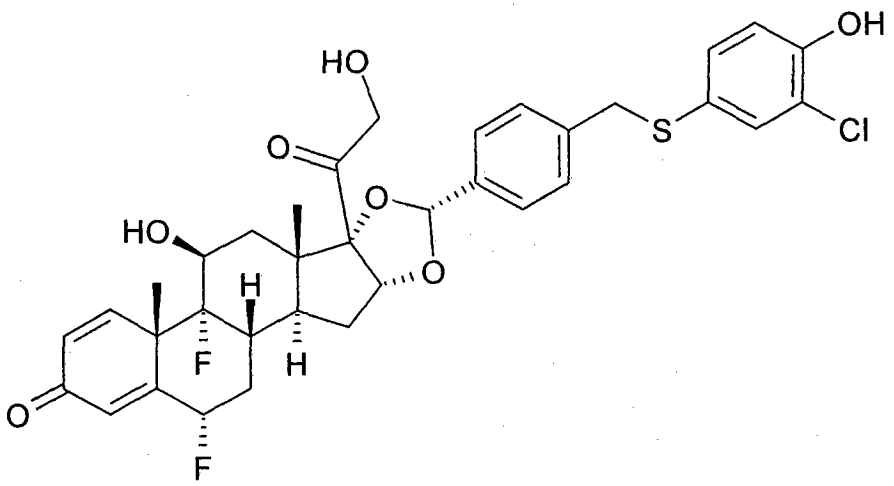
3H)，4.18-4.26(m,2H)，4.52-4.58(m,1H)，4.98(d,1H)，5.10-5.13(m,1H)，5.52(s,1H)，5.53-5.54(m,1H)，5.58-5.78(m,1H)，6.12(s,1H)，6.31(dd,1H)，7.27(d,1H)，7.41-7.48(m,5H)，7.54-7.64(m,3H)ppm。

[0339] LRMS(ESI)：m/z 671[M+H]$^+$

[0340] 实施例 5

[0341] (4aS,4bR,5S,6aS,6bS,8R,9aR,10aS,10bS,12S)-8-(4-{[(3-氯-4-羟基苯基)硫基]甲基}苯基)-4b,12-二氟-6b-乙醇酰基-5-羟基-4a,6a-二甲基-4a,4b,5,6,6a,6b,9a,10,10a,10b,11,12-十二氢-2H-萘并[2′,1′:4,5]茚并[1,2-d][1,3]间二氧杂环戊烯-2-酮

[0342]



[0343] 在氮气气氛中将三氟甲磺酸(4.76mL,53.8mmol)滴加到如制备 7 得到的 4-{[(3-氯-4-羟基苯基)硫基]甲基}苯甲醛(5.25g,18.8mmol)、如制备 1 得到的(6α,11β,16α)-6,9-二氟-11,16,17,21-四羟基孕-1,4-二烯-3,20-二酮(7.40g,17.9mmol)和硫酸镁(6.82g,53.8mmol)在乙腈(80mL)中的冰冷混悬液中。将该反应混合物在 5-10℃下搅拌 4 小时，然后倾入冰水(100mL)，用乙酸乙酯(3-倍 150mL)萃取。干燥合并的有机层(硫酸钠)，真空浓缩，得到棕色泡沫。通过快速柱色谱法(硅胶)纯化，用二氯甲烷：甲醇(100 ：0 改变成 90 ：10 按体积计)洗脱，得到橙色泡沫。通过快速柱色谱法纯(硅胶)进一步纯化，用二氯甲烷：甲醇(100 ：0 改变成 90 ：10 按体积计)洗脱，得到黄色泡沫(6.0g)。将其溶于热乙酸乙酯，接种以诱导沉淀。过滤固体，干燥，得到 1.18g 淡黄色固体。蒸发母液，再溶于乙酸乙酯，接种以产生第二批 1.46g。第三次重复该步骤得到最后一批 2.40g。合并全部三批，在热乙酸乙酯中研磨，过滤，干燥，得到 3.5g 淡黄色固体，27%收率。

[0344] ^{1}H NMR(400MHz, DMSO-d_6) δ：0.86(s,3H)，1.50(s,3H)，1.48-1.57(m,1H)，1.62-1.77(m,3H)，2.01-2.08(m,1H)， 2.18-2.33(m,2H)，2.55-2.72(m,1H)，4.09(s,2H)，4.16-4.24(m,2H)，4.48-4.55(m,1H)，4.93-4.97(m,1H)，5.45(s,1H)，5.50-5.53(m,1H)，5.55-5.61(m,1/2H)，5.68-5.74(m,1/2H)，6.13(s,1H)，6.27-6.32(m,1H)，6.85-6.88(s,1H)，7.10-7.13(m,1H)，7.25-7.36(m,1H)，10.28(bs,1H)。

[0345] LRMS(ESI)：m/z 673[M]

[0346] 通过示差扫描量热法 (DSC) 在 10℃ -300℃范围内以 20℃ / 分钟分析 2.769mg 样品。DSC 热分析图如图 5 中所示，其中存在基线和相当于在 255℃达峰值的熔化的尖锐吸热峰。

[0347] 通过上述方法生产的晶型还具有图 6 相应粉末 X-射线衍射图案中所示的特征。主要特征峰在 14.1、16.6、20.0、21.8 和 25.2 度 2-θ ±0.1 度 2-θ 并且还如下表 3 中所示。

[0348] 表 3 :实施例 5 的特征 PXRD 峰

[0349]

角 2-θ (° ± 0.1)	强度 (%)	角 2-θ (° ± 0.1)	强度 (%)
11.9	37.4	27.3	22.9
14.1	100.0	27.6	19.4
15.3	10.8	28.3	12.0
15.5	32.0	28.6	12.2
16.6	88.7	29.9	15.4
18.3	39.5	30.1	31.9
20.0	57.6	30.3	26.4
20.3	18.8	30.8	22.1
21.4	14.5	31.8	12.9
21.8	49.3	33.4	10.3
22.4	30.4	33.6	12.2
22.6	33.1	35.8	15.1
23.1	42.4	36.5	11.7
24.5	27.0	38.2	12.9
25.2	70.8	38.9	15.4
25.4	20.1	40.3	12.4
26.8	30.8		

[0350] 实施例 6 :体外药理学活性

[0351] 在用于预测体内抗炎活性的糖皮质激素激动剂活性体外试验和人血或分离白细胞 TNF-α 释放试验中评价式 (I) 的化合物的药理学活性。

[0352] 在用 MMTV- 荧光素酶报道基因构建体稳定转染的人软骨肉瘤细胞系 SW1353 中测定糖皮质激素受体 (GR) 激动剂效力。SW1353 天然表达人 GR，在结合糖皮质激素激动剂时活化 MMTV 启动子内的糖皮质激素应答元件，从而驱动荧光素酶基因表达。

[0353] 将冷冻的 SW1353 细胞在 DMEM 培养基中恢复，该培养基不含丙酮酸钠或酚红、补充了 2mM L- 谷氨酰胺、1μg/ml 胰岛素、2mg/ml 乳清蛋白水解物和 0.5μg/ml 抗坏血酸盐。将细胞以约 5000 个细胞 / 孔 (35μl/ 孔) 接种在 384- 孔澄清底部的组织培养物处理的培养板上。制备在类固醇稀释剂 (含有 2.5% (v/v) DMSO 和 0.05% (v/v) 普卢兰尼克洗涤剂的 PBS) 中的类固醇剂量 - 响应稀释液，向每个孔中加入 5μl。用类固醇稀释剂将体积制成

50μl/孔。阳性对照孔包含1μM地塞米松。将培养板在37℃、在加湿孵育箱中空气/5% CO_2 气氛中孵育18小时，然后向每个孔中加入Britelite试剂(10μl;Perkin-Elmer)。将每一培养板在黑暗中孵育2分钟，使用LJL Biosystems Analyst发光计对发光定量。测试化合物数据（表示为地塞米松阳性对照百分比）用于构建剂量响应曲线，从其中估计 EC_{50} 值。得到如下数据：

[0354]

实施例编号	GR激动剂 EC_{50}(nM)
1	0.75
2	5.0
3	1.7
4	0.5
5	9.84

[0355] 还通过测定肿瘤坏死因子-α(TNF-α)从脂多糖(LPS)刺激的人全 血(WB)和分离的人外周血单核细胞(PBMC)中释放抑制评价化合物对人白细胞的抗炎活性。

[0356] 使用乙二胺四乙酸(EDTA)作为抗凝血药采集来自健康不含药供体的外周静脉血。为了PBMC制备，用无菌磷酸缓冲盐水按1：1稀释血样，然后使用ACCUSPIN™ System-Histopaque ®-1077管(Sigma-Aldrich，St Louis，MO)分离，以400g离心35分钟。使软层细胞进入PBS，以200g离心10分钟，重新混悬于PBMC测定缓冲液(Hanks平衡盐溶液，0.28%[w/v]4-[2-羟乙基]-1-哌嗪乙磺酸[HEPES]，0.01%[w/v]低-内毒素牛血清清蛋白[BSA]。进行差别白细胞计数并且用PBMC测定缓冲液将PBMC稀释成 $1x10^6$ 淋巴细胞/ml。

[0357] 将测试化合物溶于DMSO，用PBMC测定缓冲液稀释(DMSO终浓度1%)以覆盖适宜的浓度范围，例如0.001nM-10000nM。将测试化合物溶液或媒介物样品(20μl)加入96-孔组织培养物处理的培养板(Corning)并且将PBMC(160μl)或WB(160μl)加入到各孔中。将测定混合物在37℃、在含有补充了5% CO_2 的空气气氛的加湿孵育箱中孵育1h，然后加入LPS(PBMC:20μl 100ng/ml，或WB:1μg/ml)。将培养板放回孵育箱再经过18小时，然后离心，然后回收上清液样品。使用酶联免疫吸附测定(ELISA)(Invitrogen试剂盒编号CHC-1754;Invitrogen Carlsbad，CA)并且按照制造商的说明测定样品中的TNF-α。构建剂量响应曲线，从其中计算 IC_{50} 值。得到如下数据：

[0358]

	抑制TNF-α释放的 IC_{50}(nM)	
实施例编号	PBMC	全血
1	0.098	17
2	0.092	49
3	0.061	24
4	0.059	40
5	0.032	8.73

[0359] 实施例 7 :体内药理学活性

[0360] 在例如如下所述的一种肺部炎症体内模型中评价药理学活性。该方法的主要目的在于确定式 (I) 的化合物在通过气管直接给药入肺的抗炎活性。

[0361] 将测试化合物溶解或制备成在包含 0.5％ (w/v)Tween-80 的磷酸缓冲盐水中的细混悬液,得到一定剂量水平范围。将雄性 CD Sprague-Dawley 大鼠 (300-450g) 随机分成 n ＝ 6 的研究组,然后在具有在 3l/min02 中 5％异氟烷的麻醉室内简单麻醉。使用汉密尔顿氏注射器将测试化合物制剂之一或剂量媒介物 (100μl) 直接注入每一麻醉大鼠的气管。然后使动物从麻醉中恢复。根据研究设计的不同,动物接受单剂量的化合物或每日处理一次,连续进行 4 天。给药后 4 天 (或反复剂量研究中的最终剂量后 4 小时),将大鼠放入室 (300x300x450mm),该室连接有设定在最大潮气量和速率 (5ml,160 次冲击 /min) 的超声雾化器和小啮齿动物通风机。将溶于盐水、预温热至 37℃的 10ml 1mg/mlLPS(Sigma-Aldrich, L2630) 喷雾室。15 分钟后,关闭通风机和雾化器,使动物保留在室内再呼吸潮气 15 分钟,然后使其返回至居住笼中。

[0362] LPS 处理结束后 4 小时,最终用 1ml/kg Pentoject IP 麻醉动物。给气管插管,用包含 2.6mM EDTA 的 4x2.5ml PBS 灌洗肺,收集灌洗液。将 1ml 支气管肺泡灌洗液 (BAL) 加入到 125μl 40％牛血清清蛋白 (BSA) 中,使用 Advia 120 血液病学系统 (Siemens) 测定细胞计数。在反复剂量研究中,还测定了体重和肾上腺和胸腺重量,因为已知它们下降作为对接触糖皮质激素激动剂的响应,并且用于评价糖皮质激素激动剂的全身效应。在一些反复剂量实验中,从每只大鼠采集最终血样,制备血清和血浆,测定血清中皮质酮和血浆中 ACTH 的浓度作为糖皮质激素激动剂全身效应的其他标记。在一些研究中,对单独组大鼠给予已知的糖皮质激素激动剂丙酸氟替卡松作为阳性对照。

[0363] 构建用于 LPS- 诱导的肺中性白细胞抑制和糖皮质激素激动剂全身效应的每种标记的单独剂量响应曲线。从拟合曲线中估计半最大效应剂量 (ED_{50}) 值。还将有关糖皮质激素激动剂活性全身标记的效应的 ED_{50} 值除以用于肺中性白细胞抑制的 ED_{50},以测定治疗指数 (TI) 值。

[0364] 由此发现在上述试验中测试的本发明式 (I) 的化合物在给予下表中所列单剂量后显示了肺中性白细胞的抑制活性 :

[0365]

实施例编号	ED_{50}(μg)
1	0.27
2	0.18
3	0.45
4	2.00
5	3.6

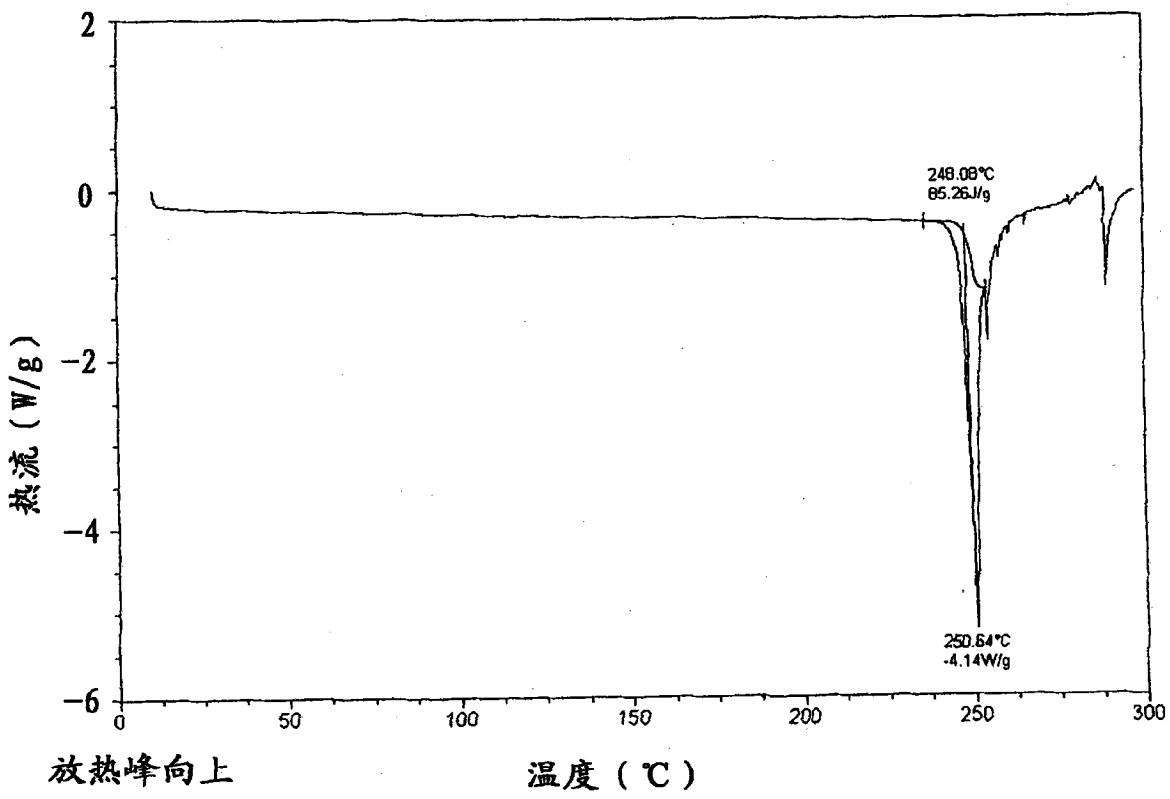

2
0
-2
-4
-6
热流（W/g）
248.08℃
85.26J/g
250.64℃
-4.14W/g
0
50
100
150
200
250
300
放热峰向上
温度（℃）

图 1

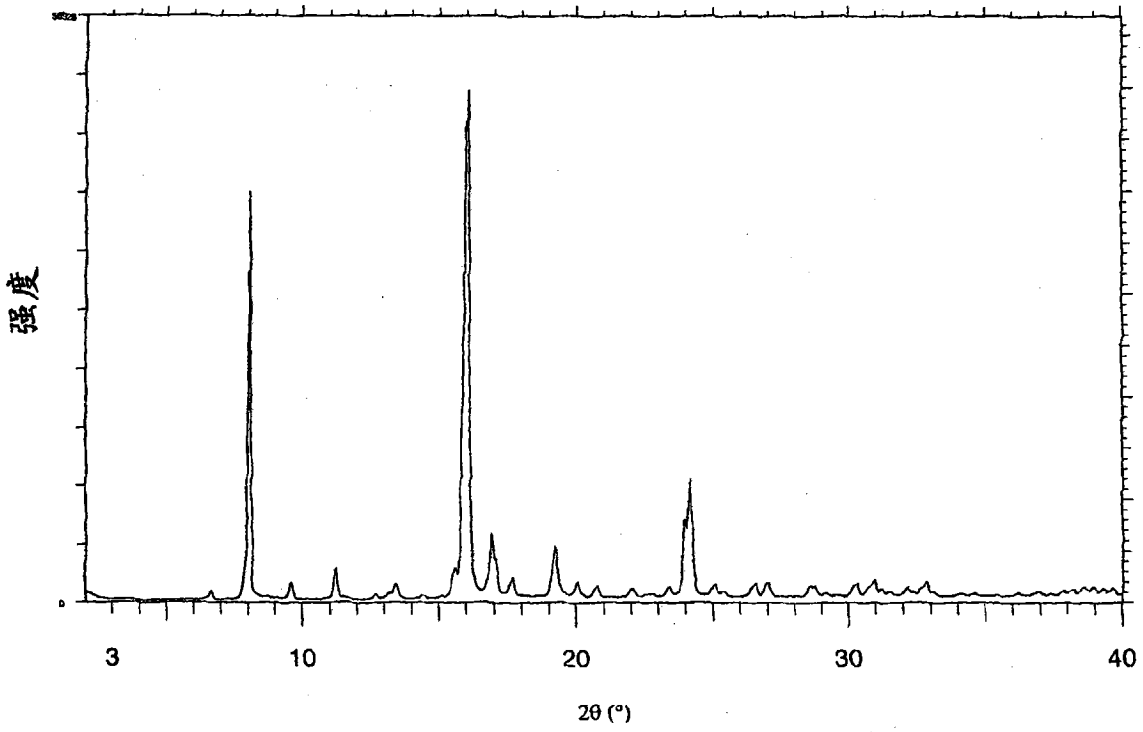

强度
3
10
20
30
40
2θ (°)

图 2

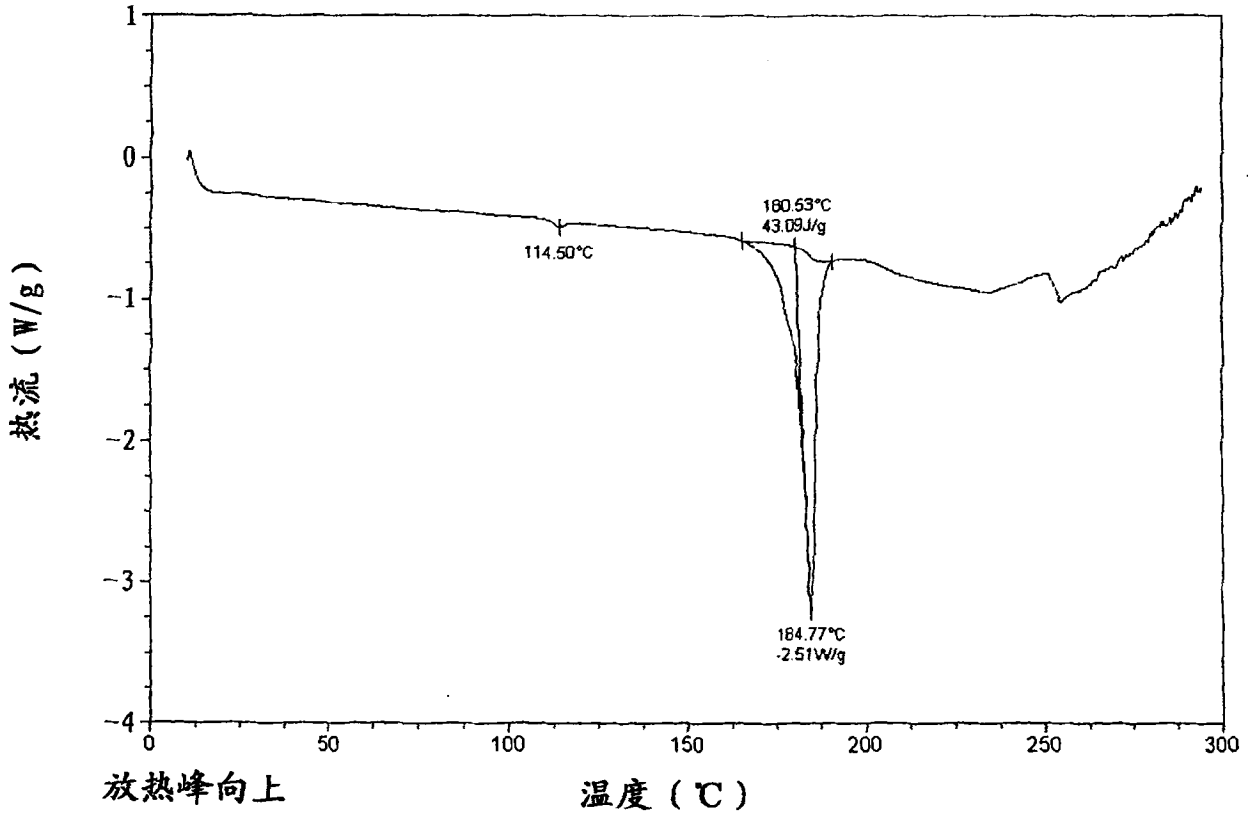

1
0
-1
-2
-3
-4
热流（W/g）
114.50°C
180.53°C
43.09J/g
184.77°C
-2.51W/g
0
50
100
150
200
250
300
放热峰向上
温度（℃）

图 3

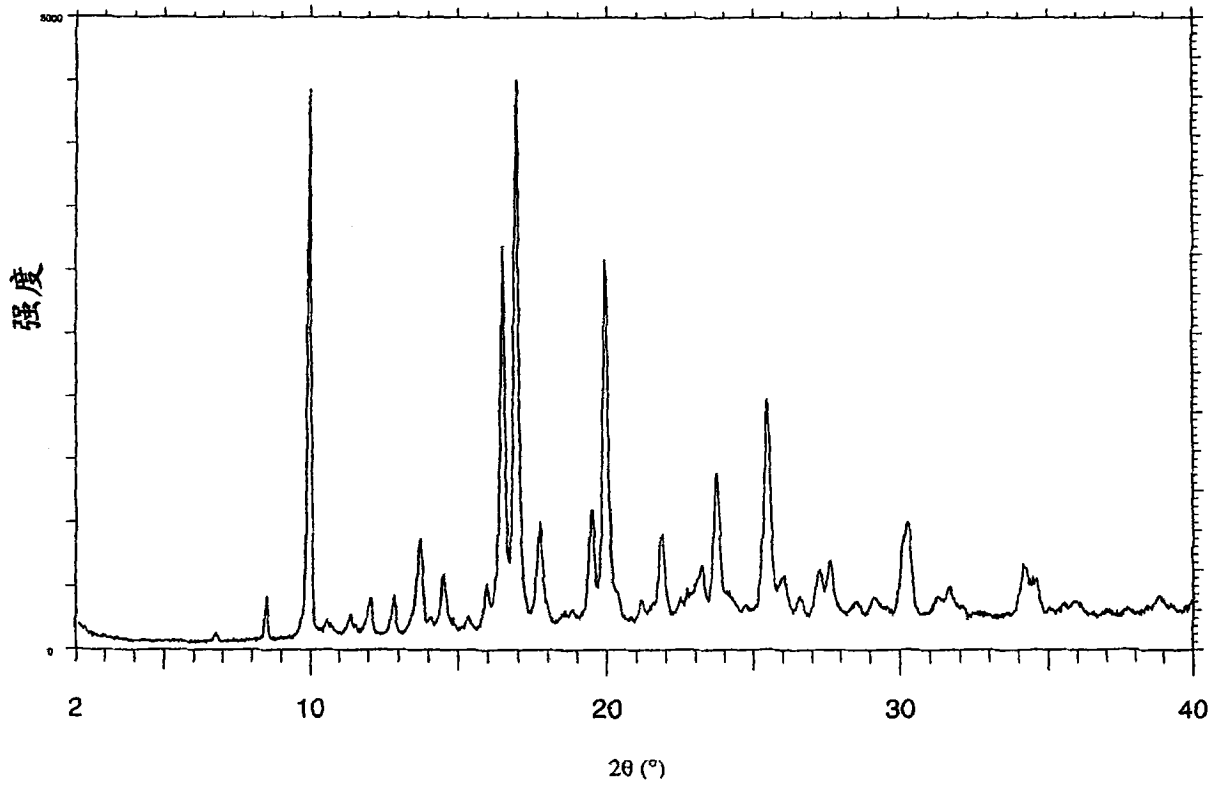


图 4

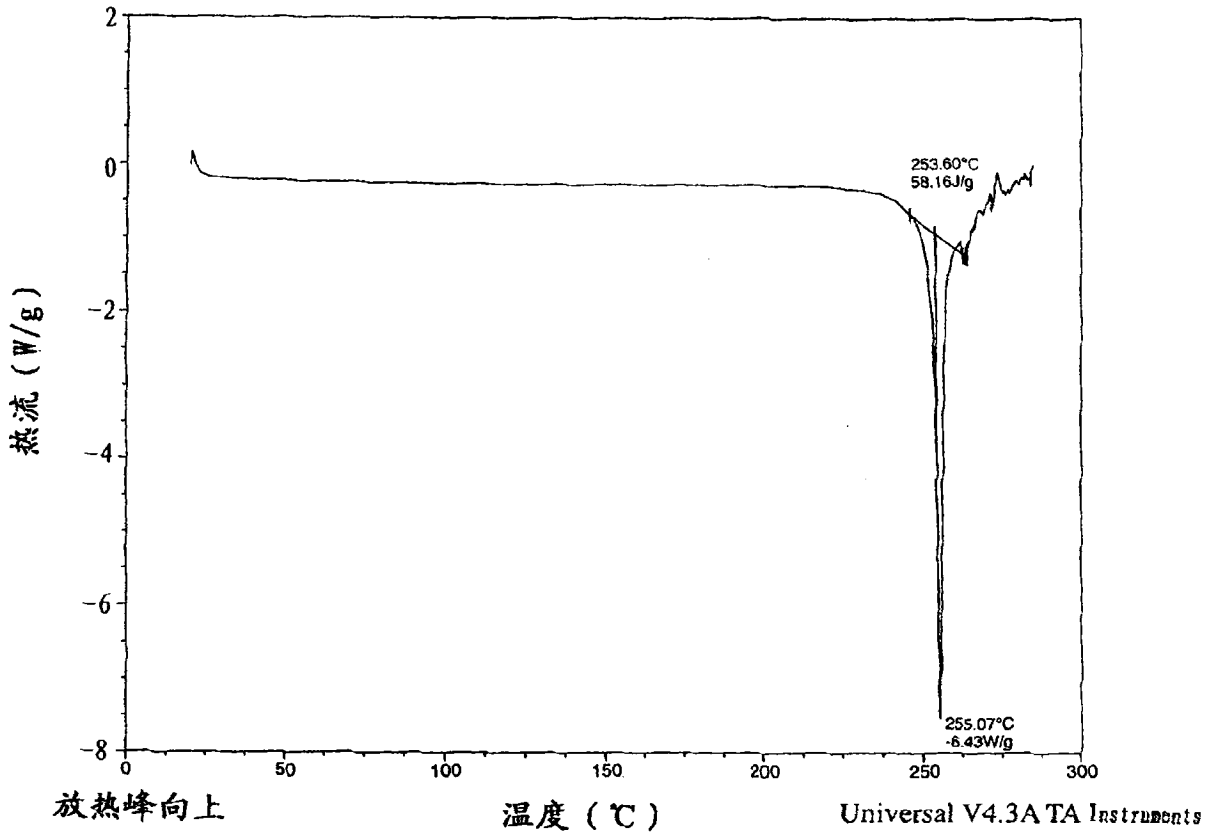

2
0
-2
-4
-6
-8
热流（W/g）
253.60°C
58.16J/g
255.07°C
-6.43W/g
0
50
100
150
200
250
300
放热峰向上
温度（℃）
Universal V4.3A TA Instruments

图 5

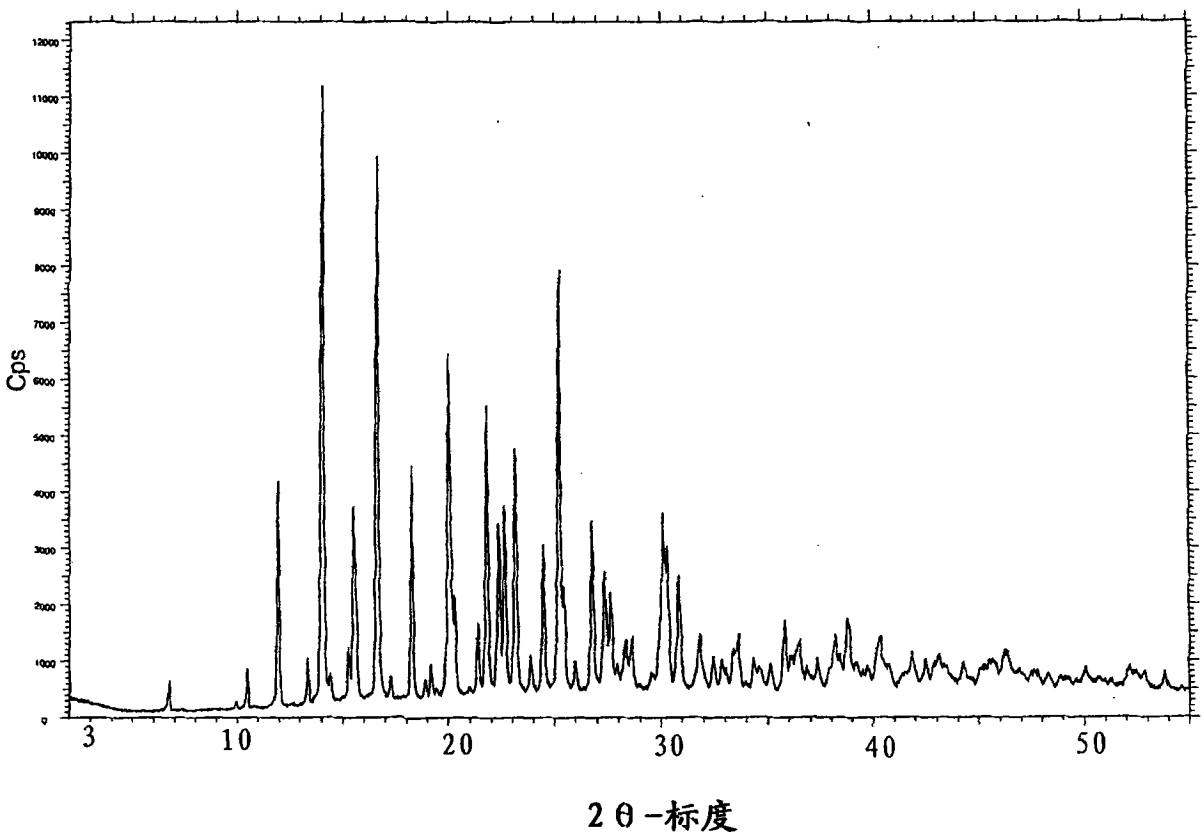

Cps
12000
11000
10000
9000
8000
7000
6000
5000
4000
3000
2000
1000
0
3
10
20
30
40
50
2θ-标度

图 6