



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 104411703 A

(43) 申请公布日 2015. 03. 11

(21) 申请号 201380034072. 1	<i>A61P 25/18</i> (2006. 01)
(22) 申请日 2013. 06. 25	<i>A61P 25/22</i> (2006. 01)
(30) 优先权数据	<i>A61P 25/28</i> (2006. 01)
PA201270369 2012. 06. 26 DK	<i>A61P 25/16</i> (2006. 01)
61/664, 288 2012. 06. 26 US	<i>A61P 25/30</i> (2006. 01)
(85) PCT国际申请进入国家阶段日	<i>A61P 25/14</i> (2006. 01)
2014. 12. 26	<i>A61P 25/04</i> (2006. 01)
(86) PCT国际申请的申请数据	<i>A61P 25/06</i> (2006. 01)
PCT/EP2013/063194 2013. 06. 25	
(87) PCT国际申请的公布数据	
W02014/001282 EN 2014. 01. 03	
(71) 申请人 萨尼奥纳有限责任公司	
地址 丹麦巴勒鲁普	
(72) 发明人 J·S·拉森 M·古斯塔夫松	
C·杰森	
(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 张敏	
(51) Int. Cl.	
<i>C07D 403/12</i> (2006. 01)	
<i>A61K 31/501</i> (2006. 01)	

权利要求书1页 说明书12页 附图1页

(54) 发明名称

苯基三唑衍生物及其调节 GABA_A 受体复合体的用途

(57) 摘要

本发明涉及新的苯基三唑衍生物、包含这种化合物的药物组合物、和使用其进行的治疗方法。本发明的化合物尤其可用于治疗对包含 $\alpha 5$ 亚基的 GABA_A受体的调节有响应的中枢神经系统疾病和病症。

1. 苯基三唑衍生物, 其为 6-[[5-(二氟甲基)-3-(4-氟苯基)三唑-4-基]甲氧基]哒嗪-3-甲酰胺, 或其药学上可接受的盐。

2. 药物组合物, 包括治疗有效量的权利要求 1 的苯基三唑衍生物或其药学上可接受的盐, 以及至少一种药学上可接受的载体、赋形剂或稀释剂。

3. 苯基三唑衍生物, 其为 6-[[5-(二氟甲基)-3-(4-氟苯基)三唑-4-基]甲氧基]哒嗪-3-甲酰胺, 或其药学上可接受的盐, 用于治疗、预防或减轻包括人在内的哺乳动物的疾病或病症或病况的方法中, 所述的疾病或病症或病况对包含 $\alpha 5$ 亚基的 GABA_A 受体的调节有响应。

4. 权利要求 3 的化合物, 用于治疗包括人在内的哺乳动物的疾病或病症或病况的方法中, 所述疾病或病症或病况对包含 $\alpha 5$ 亚基的 GABA_A 受体的调节有响应。

5. 权利要求 3-4 中任一项的化合物, 其中所述疾病、病症或病况选自以下的组: 急性和慢性神经障碍、慢性神经性障碍、认知障碍、阿尔茨海默氏病、记忆缺陷、精神分裂症、与精神分裂症有关的阳性、阴性和 / 或认知症状、双相性精神障碍、孤独症、唐氏综合征、I 型神经纤维瘤病、睡眠障碍、昼夜节律障碍、肌萎缩侧索硬化、由 AIDS 引起的痴呆、精神病、物质诱发的精神病、焦虑症、广泛性焦虑症、惊恐症、妄想症、强迫症、急性应激障碍、药物成瘾、运动障碍、帕金森病、多动腿综合征、认知缺陷障碍、多发梗塞性痴呆、情绪障碍、抑郁症、神经精神病学状况、精神异常、注意缺陷多动症、神经痛、中风、注意力障碍、摄食障碍、厌食症、神经性厌食症、恶病质、体重损失、肌肉萎缩、疼痛、慢性疼痛、伤害性疼痛、术后疼痛、骨关节炎痛、类风湿性关节炎痛、肌骨胳膊痛、灼烧痛、眼痛、炎症引起的疼痛、骨折引起的疼痛、痛觉过敏、神经痛、与疱疹相关的疼痛、与 HIV 有关的神经痛、创伤性神经损伤、中风后疼痛、缺血后疼痛、纤维肌痛、慢性头痛、偏头痛、紧张型头痛、糖尿病性神经痛、幻肢痛、内脏疼痛和皮肤疼痛。

6. 权利要求 3-4 中任一项的化合物, 其中所述疾病、病症或病况选自由阿尔茨海默氏病、精神分裂症和唐氏综合征组成的组。

7. 治疗、预防或减轻包括人在内的活的动物体的对包含 $\alpha 5$ 亚基的 GABA_A 受体的调节有响应的疾病或病症或病况的方法, 所述方法包括对此需要的包括人在内的这种活的动物体给予有效量的权利要求 1 的式 (I) 的苯基三唑衍生物或其药学上可接受的盐的步骤。

苯基三唑衍生物及其调节 GABA_A 受体复合体的用途

技术领域

[0001] 本发明涉及新的苯基三唑衍生物、包含这种化合物的药物组合物、以及使用其进行的治疗方法。本发明的化合物尤其被认为可用于治疗对包含 $\alpha 5$ 亚基的 GABA_A 受体的调节有响应的中枢神经系统疾病和障碍。

背景技术

[0002] GABA_A 受体蛋白复合体是包括苯二氮~~革~~类类安定药在内的多种配位体的分子靶标。GABA_A 受体存在有多种同种型,每个受体是包括提取自 α_{1-6} 、 β_{1-3} 、 γ_{1-3} 、 δ 、 ϵ 、和 θ 亚基同种型的不同亚基的五聚体复合体。然而,经典的苯二氮~~革~~类并不显示亚型选择性。此外,认为引起经典的苯并二氮杂~~革~~类的缺点(例如,镇静、依赖性和认知损害)的关键因素之一与 GABA_A 受体的 $\alpha 1$ 亚基有关。

[0003] 此外,已经有建议 GABA_A $\alpha 5$ 亚基代表了治疗多种中枢神经系统疾病和障碍的治疗性靶标,并且有文献在作为治疗性靶标的 GABA_A $\alpha 5$ 亚基与包括多种急性和慢性神经障碍、慢性神经性障碍、认知障碍、阿尔茨海默氏病、记忆缺陷、精神分裂症、与精神分裂症有关的阳性、阴性和 / 或认知症状、双相性精神障碍、孤独症、唐氏综合征、I 型神经纤维瘤病、睡眠障碍、昼夜节律障碍、肌萎缩侧索硬化、由 AIDS 引起的痴呆、精神病、物质诱发的精神病、焦虑症、广泛性焦虑症、惊恐症、妄想症、强迫症、急性应激障碍、药物成瘾、运动障碍、帕金森病、多动腿综合征、认知缺陷障碍、多发梗塞性痴呆、情绪障碍、抑郁症、神经精神病学状况、精神异常、注意缺陷多动症、神经痛、中风、注意力障碍、摄食障碍、厌食症、神经性厌食症、~~噁~~病质、体重损失、肌肉萎缩、疼痛、慢性疼痛、伤害性疼痛、术后疼痛、骨关节炎痛、类风湿性关节炎痛、肌骨胳膊痛、灼烧痛、眼痛、炎症引起的疼痛、骨折引起的疼痛、痛觉过敏、神经痛、与疱疹相关的疼痛、与 HIV 有关的神经痛、创伤性神经损伤、中风后疼痛、缺血后疼痛、纤维肌痛、慢性头痛、偏头痛、紧张型头痛、糖尿病性神经痛、幻肢痛、内脏疼痛和皮肤疼痛在内的疾病和障碍之间建立了联系,且尤其预期了能够调节包含 $\alpha 5$ 亚基的 GABA_A 受体的化合物可用于治疗例如认知障碍、阿尔茨海默氏病、精神分裂症、与精神分裂症有关的阳性、阴性和 / 或认知症状、以及与唐氏综合征有关的认知缺陷、与孤独症有关的认知缺陷、与 I 型神经纤维瘤病有关的认知缺陷、或中风后的认知缺陷的有用候选物。

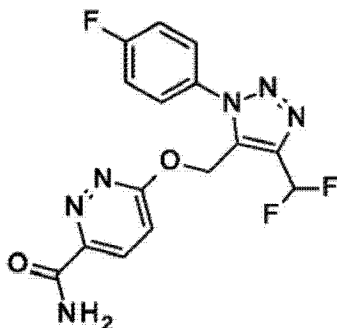
[0004] 从例如 W02007/039389、W02007/042420、W02007/054444、W02007/071598、W02007/074078、W02007/074089、W02007/137954、W02009/000662、W02009/071464、W02009/071476、W02009/071477、W02010/097368、W02010/112475、W02010/125042、W02010/127968、W02010/127974、W02010/127975、W02010/127976 和 W02010/127978 已知能够调节 GABA_A 受体复合体的异~~噁~~唑衍生物,并且从例如 W02012/062687 已知能够调节 GABA_A 受体复合体的三唑衍生物。此外,W02008/025539、W02008/025540、W02009/149795 和 W02011/020615 描述了包括某些苯基三唑衍生物在内的杂环化合物,可用作 NR1H4 (FXR) 受

体的激动剂。然而本发明的三唑衍生物尚没有被报道。

发明内容

[0005] 在第一方面,本发明提供以下结构(I)的苯基三唑衍生物:

[0006]



式(I)

[0007] 即 6-[[5-(二氟甲基)-3-(4-氟苯基)三唑-4-基]甲氧基]吡嗪-3-甲酰胺, 及其药学上可接受的盐。

[0008] 在第二方面,本发明提供药物组合物,包括治疗有效量的本发明的式(I)的苯基三唑衍生物或其药学上可接受的盐,以及至少一种药学上可接受的载体、赋形剂或稀释剂。

[0009] 在另一个方面,本发明涉及本发明的式(I)的苯基三唑衍生物或其药学上可接受的盐用于制造药物组合物的用途,所述药物组合物用于治疗、预防或减轻包括人在内的哺乳动物的对包含 $\alpha 5$ 亚基的 GABA_A 受体的调节有响应的疾病或障碍或病况。

[0010] 在又一个方面,本发明提供治疗、预防或减轻包括人在内的活的动物体的对包含 $\alpha 5$ 亚基的 GABA_A 受体的调节有响应的疾病或障碍或病况的方法,所述方法包括对有需要的这种活的动物体给予治疗有效量的本发明的式(I)的苯基三唑衍生物或其药学上可接受的盐的步骤。

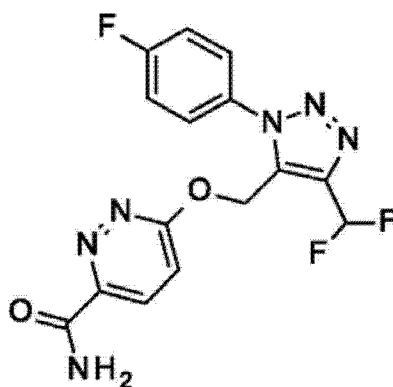
[0011] 通过以下的详细说明和实施例,本发明的其它目的对于本领域的技术人员来说是显而易见的。

[0012] 发明详述

[0013] 苯基三唑衍生物

[0014] 本发明的第一方面提供以下结构的式(I)的苯基三唑衍生物:

[0015]



[0016] 即,6-[[5-(二氟甲基)-3-(4-氟苯基)三唑-4-基]甲氧基]-哒嗪-3-甲酰胺,及其药学上可接受的盐。

[0017] 药学上可接受的盐

[0018] 本发明的式(I)的苯基三唑衍生物可以以适合于预定给药的任何形式提供。适合的形式包括本发明化合物的药学上(即,生理学上)可接受的盐。

[0019] 药学上可接受的盐的实例包括但不限于无毒的无机酸和有机酸加成盐,例如由盐酸衍生的盐酸盐、由氢溴酸衍生的氢溴酸盐、由硝酸衍生的硝酸盐、由高氯酸衍生的高氯酸盐、由磷酸衍生的磷酸盐、由硫酸衍生的硫酸盐、由甲酸衍生的甲酸盐、由乙酸衍生的乙酸盐、由乌头酸衍生的乌头酸盐、由抗坏血酸衍生的抗坏血酸盐、由苯磺酸衍生的苯磺酸盐、由苯甲酸衍生的苯甲酸盐、由肉桂酸衍生的肉桂酸盐、由柠檬酸衍生的柠檬酸盐、由双羟萘酸衍生的双羟萘酸盐、由庚酸衍生的庚酸盐、由富马酸衍生的富马酸盐、由谷氨酸衍生的谷氨酸盐、由羟基乙酸衍生的羟乙酸盐、由乳酸衍生的乳酸盐、由马来酸衍生的马来酸盐、由丙二酸衍生的丙二酸盐、由扁桃酸衍生的扁桃酸盐、由甲磺酸衍生的甲磺酸盐、由萘-2-磺酸衍生的萘-2-磺酸盐、由邻苯二甲酸衍生的邻苯二甲酸盐、由水杨酸衍生的水杨酸盐、由山梨酸衍生的山梨酸盐、由硬脂酸衍生的硬脂酸盐、由琥珀酸衍生的琥珀酸盐、由酒石酸衍生的酒石酸盐、由对甲苯磺酸衍生的对甲苯磺酸盐等。这些盐可通过在本领域中公知的和已有描述的操作来形成。

[0020] 这些药学上可接受的盐和制备它们的普通方法在本领域中是已知的。进一步的细节可以在 Stahl P 等人的 Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection and Use, Wiley-VCH, 2002 中找到。

[0021] 另外,本发明的式(I)的苯基三唑衍生物可以以多晶形物的形式存在,或者可以将该化合物与例如水和乙醇等的药学上可接受的溶剂在一起的可溶形式或不可溶形式提供。可溶形式还可以包括水合物形式,例如一水合物、二水合物、半水合物、三水合物、四水合物等。总的来说,对于本发明的目的而言,认为可溶形式与不可溶形式是等效的。

[0022] 标记的化合物

[0023] 本发明的式(I)的苯基三唑衍生物可以以其被标记或未标记的形式使用。在本发明的情况中,标记的化合物的一个或多个原子被原子质量或质量数不同于自然界中通常发现的原子质量或质量数的原子所代替。标记可以使得容易定量检测所述化合物。

[0024] 本发明的标记的化合物可在各种诊断方法中用作诊断工具、放射性示踪物、或监控试剂,或者用于体内受体成像。

[0025] 优选本发明的被标记的异构体包含至少一种放射性核素作为标签。发射正电子的放射性核素都是这种应用的候选物。在本发明的情况中,优选放射性核素选自²H(氘)、³H(氚)、¹¹C、¹³C、¹⁴C、¹³¹I、¹²⁵I、¹²³I 和 ¹⁸F。

[0026] 用于检测本发明的被标记的异构体的物理方法可以选自正电子发射体层摄影(PET)、单光子成像计算机断层(SPECT)、磁共振光谱(MRS)、磁共振成像(MRI)、和计算机轴向X射线层析成像(CAT)、或其组合。

[0027] 氘化的类似物

[0028] 可以将本发明的式(I)的苯基三唑衍生物以它们的氘化类似物的形式提供。与C-H键相比,氘与碳形成的键以更低的频率振动并由此更稳定。因此,药物的“重氢”(氘)

形式对于降解可以更稳定并在有机体内持续更久。

[0029] 制备方法

[0030] 本发明的式 (I) 的苯基三唑衍生物可以通过化学合成的常规方法来制备,例如在实施例中描述的那些方法。用于本申请中所述工艺的起始原料是已知的或者可以从市售的化学品通过常规方法容易地制备。

[0031] 可以通过常规技术来分离本文中所述的反应的最终产品,例如通过萃取、结晶、蒸馏、色谱法等。

[0032] 生物活性

[0033] 本发明的式 (I) 的苯基三唑衍生物能够调节包含 $\alpha 5$ 亚基的 GABA_A 受体。因此,在另一个方面,认为本发明的式 (I) 的苯基三唑衍生物可用于治疗、预防或减轻对包含 $\alpha 5$ 亚基的 GABA_A 受体的调节有响应的疾病、障碍或病况,尤其是中枢神经系统中的这些疾病、障碍或病况。

[0034] 在一个实施方案中,认为本发明的式 (I) 的苯基三唑衍生物可用于治疗、预防或减轻选自以下组的疾病、障碍或病况:急性神经障碍、慢性神经性障碍、认知障碍、阿尔茨海默氏病、记忆缺陷、精神分裂症、与精神分裂症有关的阳性、阴性和/或认知症状、双相性精神障碍、孤独症、唐氏综合征、I 型神经纤维瘤病、睡眠障碍、昼夜节律障碍、肌萎缩侧索硬化 (ALS)、由 AIDS 引起的痴呆、精神病、物质诱发的精神病、焦虑症、广泛性焦虑症、惊恐症、妄想症、强迫症、急性应激障碍、药物成瘾、运动障碍、帕金森病、多动腿综合征、认知缺陷障碍、多发梗塞性痴呆、情绪障碍、抑郁症、神经精神病学状况、精神异常、注意缺陷多动症、神经痛、中风、注意力障碍,以及用作认知增强剂。

[0035] 在另一个实施方案中,认为本发明的式 (I) 的苯基三唑衍生物可用于治疗、预防或减轻选自以下组的疾病、障碍或病况:摄食障碍、厌食症、神经性厌食症、恶病质、体重损失、肌肉萎缩、疼痛、慢性疼痛、伤害性疼痛、术后疼痛、骨关节炎痛、类风湿性关节炎痛、肌骨胳膊痛、灼烧痛、眼痛、炎症引起的疼痛、骨折引起的疼痛、痛觉过敏、神经痛、与疱疹相关的疼痛、与 HIV 有关的神经痛、创伤性神经损伤、中风后疼痛、缺血后疼痛、纤维肌痛、慢性头痛、偏头痛、紧张型头痛、糖尿病性神经痛、幻肢痛、内脏疼痛和皮肤疼痛。

[0036] 在第三实施方案中,认为本发明的式 (I) 的苯基三唑衍生物可用于治疗、预防或减轻选自以下组的疾病、障碍或病况:认知障碍、阿尔茨海默氏病、精神分裂症、与精神分裂症有关的阳性、阴性和/或认知症状、以及与唐氏综合征有关的认知缺陷、与孤独症有关的认知缺陷、与 I 型神经纤维瘤病有关的认知缺陷、或中风后的认知缺陷。

[0037] 在第四实施方案中,认为本发明的式 (I) 的苯基三唑衍生物可用于治疗、预防或减轻选自以下组的疾病、障碍或病况:阿尔茨海默氏病、精神分裂症和唐氏综合征。

[0038] 在第五实施方案中,认为本发明的式 (I) 的苯基三唑衍生物可用作认知增强剂。

[0039] 另外,本发明的式 (I) 的苯基三唑衍生物可在用于检测能够调节包含 $\alpha 5$ 亚基的 GABA_A 受体的化合物的试验中用作放射性配体。

[0040] 目前考虑的活性药物成分 (API) (也就是式 (I) 的化合物或其药学上可接受的盐,包括溶剂化物和无水物) 的适合的剂量在每天约 0.1–约 1000mg API 的范围内,优选在每天约 10–约 500mg API 的范围内,最优选在每天约 30–约 100mg API 的范围内。但是所述的适合的剂量取决于确切的给药方式、给药形式、所考虑的适应症、所涉及的受试者以及尤

其是受试者的体重、以及主管医师或兽医的偏好和经验。

[0041] 药物组合物

[0042] 在另一个方面中,本发明提供新的药物组合物,其包括治疗有效量的本发明的式(I)的苯基三唑衍生物。

[0043] 尽管可以将用于治疗的本发明的式(I)的苯基三唑衍生物以其原料化合物的形式给药,但是优选将活性成分(任选地为生理学上可接受的盐的形式)与一种或多种辅助剂、赋形剂、载体、缓冲剂、稀释剂、和/或其它惯用药物助剂一起引入到药物组合物中。

[0044] 在优选的实施方案中,本发明提供药物组合物,包括本发明的式(I)的苯基三唑衍生物或其药学上可接受的盐或衍生物,以及一种或多种药学上可接受的载体,以及任选的在本领域中已知和使用的其它治疗性和/或预防性成分。所述载体在与制剂的其它成分相容并且不会对其接受者有害的意义上必须是“可接受的”。

[0045] 本发明的药物组合物可以是适合于经口、经直肠、经支气管、经鼻、经肺、局部(包括经面颊和舌下)、透皮、经阴道或非肠道(包括经皮肤、皮下、肌内、腹膜内、静脉内、动脉内、脑内、眼球的注射或输注)给药的那些,或者是作为适合于通过吸入或吹入给药(包括粉末和液体气雾剂给药)或通过持续释放系统给药的形式的那些。适合的持续释放系统的实例包括包含本发明化合物的固体疏水性聚合物的半渗透性基质,所述基质可以是成形制品的形式,例如膜状物或微囊。

[0046] 由此,可以将本发明的式(I)的苯基三唑衍生物以及常规的辅助剂、载体、或稀释剂配制成药物组合物的剂型和其单位剂量形式。这种剂型包括用于经口使用的固体剂型,特别是片剂、填充胶囊、粉末剂和丸剂;以及经口使用的液体剂型,特别是含水或非水的溶液、悬浮液、乳液、酏剂、和填充有所述液体剂型的胶囊;用于直肠给药的栓剂;和用于非肠道使用的无菌可注射的溶液。这种药物组合物及其单位剂量形式可以包括常规比例的常规成分,包含或者不含另外的活性化合物或活性成分,并且这种单位剂量形式可以包含与要采用的计划日剂量范围相称的任何适合且有效量的活性成分。

[0047] 可以将本发明的式(I)的苯基三唑衍生物以多种经口和非肠道剂型给药。对于本领域的技术人员显而易见的是,以下剂型可以包括本发明的化合物或本发明化合物的药学上可接受的盐作为活性成分。

[0048] 为从本发明式(I)的苯基三唑衍生物制备药物组合物,药学上可接受的载体可以是固体或液体。固体形式配制剂包括粉剂、片剂、丸剂、胶囊、扁囊剂、栓剂、和可分散颗粒剂。固体载体可以是还可以起到稀释剂、调味剂、增溶剂、润滑剂、助悬剂、粘结剂、防腐剂、片剂崩解剂、或包封材料作用的一种或多种物质。

[0049] 在粉剂中,载体是细分散的固体,与细分散的活性成分的混合。

[0050] 在片剂中,将活性成分与适当比例的具有必要粘合能力的载体混合并压实为所需的形状和尺寸。

[0051] 优选粉剂和片剂包含5%或10%到约70%的活性化合物。适合的载体是碳酸镁、硬脂酸镁、滑石粉、糖、乳糖、果胶、糊精、纤维素、淀粉、明胶、黄蓍胶、甲基纤维素、羧甲基纤维素钠、低熔点的蜡、可可脂等。术语“配制剂”意在包括使用为载体的包封材料进行的活性化合物的配制,提供其中包含或不含载体的活性成分被载体所包围并由此与之结合的胶囊。类似地,扁囊剂和锭剂也被包括在内。可以将片剂、粉剂、胶囊、丸剂、扁囊剂、和锭剂用

作适合于经口给药的固体剂型。

[0052] 为了制备栓剂, 首先将低熔点的蜡, 例如脂肪酸甘油酯或可可脂的混合物融化, 然后通过搅拌将活性成分均匀地分散在其中。然后将熔融的均质混合物倾入适宜尺寸的模具, 使其冷却并由此固化。

[0053] 适合于阴道给药的组合物可为阴道栓、棉塞、乳膏剂、凝胶剂、糊剂、泡沫剂或喷雾剂的形式, 其包含活性成分以及本领域中已知适合的载体。

[0054] 液体配制剂包括溶液、悬浮液、和乳液, 例如水溶液或水-丙二醇溶液。例如, 可以将非肠道注射用液体配制剂配制为在聚乙二醇水溶液中的溶液。

[0055] 因此, 本发明的化合物可以配制为用于非肠道给药 (例如, 通过注射给药, 例如弹丸注射或连续输注) 并可以作为在安瓿、预先填充的注射器、作为小体积输注物中的单位剂量形式提供, 或者在添加有防腐剂的多剂量容器中提供。组合物可以采取诸如在油性媒介物或水性媒介物中的悬浮液、溶液、或乳液的形式, 并且可以包含诸如助悬剂、稳定剂和/或分散剂的配制试剂。作为选择, 活性成分可以为通过无菌固体的防腐分离或通过从溶液冷冻干燥获得的粉末形式, 用于在使用前用适合的媒介物 (例如无菌的无热原的水) 进行构配。

[0056] 适合于经口使用的水溶液可以通过将活性成分溶解在水中并根据需要添加适合的着色剂、调味剂、稳定剂和增稠剂来制备。

[0057] 适合于经口使用的水悬浮液可以通过将细分散的活性成分分散在包含诸如天然或合成的胶、树脂、甲基纤维素、羧甲基纤维素钠、或其它公知助悬剂的粘性材料的水中来制备。

[0058] 还包括固体形式的配制剂, 其被设计用于在即将使用前转化为经口给药的液体形式配制剂。这种液体形式包括溶液、悬浮液、和乳液。除了活性成分之外, 这种配制剂可以包括着色剂、调味剂、稳定剂、缓冲剂、人造和天然的甜味剂、分散剂、增稠剂、增溶剂等。

[0059] 对于对表皮的局部给药, 可以将本发明的化合物配制为膏剂、乳膏剂或洗液, 或者配制为透皮贴剂。膏剂和乳膏剂可以例如用水性基质或油性基质在添加适合的增稠剂和/或胶凝剂的情况下来配制。洗液可以用水性或油性基质来配制并且通常还包含一种或多种乳化剂、稳定剂、分散剂、助悬剂、增稠剂、或着色剂。

[0060] 适合于在口中局部给药的组合物包括锭剂, 其包括在经过调味的基质 (通常是蔗糖和阿拉伯胶或黄蓍胶) 中的活性剂; 软锭剂, 其包括在惰性基质 (例如明胶和甘油或蔗糖和阿拉伯胶) 中的活性剂; 和嗽口水, 其包括在适合的液体载体中的活性成分。

[0061] 溶液或悬浮液通过常规方法 (例如, 使用滴管、移液管或喷雾器) 直接对鼻腔施用。组合物可以作为单剂量或多剂量形式提供。

[0062] 对呼吸道的给药还可以借助气雾剂来实现, 其中将活性成分在具有适当推进剂的加压包装中提供, 所述推进剂例如是诸如二氯二氟甲烷、三氯氟甲烷或二氯四氟乙烷的氯氟烃类 (CFC)、二氧化碳、或其它适合的气体。气雾剂还可以方便地包含表面活性剂例如卵磷脂。药物剂量可以通过提供计量阀来控制。

[0063] 作为选择, 可以将活性成分以干燥粉末的形式提供, 例如化合物在适合的粉末基质如乳糖、淀粉、淀粉衍生物 (如羟丙甲基纤维素) 和聚维酮 (PVP) 中的粉末混合物。方便地, 该粉末载体在鼻腔中形成凝胶。粉末组合物可以作为单位计量形式存在, 例如存在在由

明胶形成的胶囊或药盒中,或存在于泡罩包装中,由此可以借助吸入器给药所述的粉末。

[0064] 在设计用于对呼吸道给药的组合物(包括鼻内给药组合物)中,化合物通常具有小的粒径,例如5微米数量级的尺寸或更小。这种粒径可以通过本领域中已知的手段获得,例如通过微粉化来获得。

[0065] 在需要时,可以使用适于提供活性成分的持续释放的组合物。

[0066] 优选药物制剂为单位剂量形式。在这种形式中,将配制剂分成包含适当量活性成分的单位剂量。单位剂量形式可以是包装的配制剂,所述包装包含离散量的配制剂,例如包装的片剂、胶囊、和在小瓶或安瓿中的粉末。另外,单位剂量形式可以是胶囊、片剂、扁囊剂、或锭剂本身,或者,其可以是任何这些剂型以适当数量包装的包装形式。

[0067] 在一个实施方案中,本发明提供用于经口给药的片剂或胶囊。

[0068] 在另一个实施方案中,本发明提供用于静脉内给药和连续输注的液体。

[0069] 关于制剂和给药的技术的进一步的细节可以在最新版的 Remington's Pharmaceutical Sciences (Maack Publishing Co., Easton, PA) 中找到。

[0070] 当然,给药的剂量需要根据所要治疗的个体的年龄、体重和状况,以及给药途径、剂型、和方案,以及期望的结果小心地加以调节,并且确切的剂量理所当然由医生来决定。

[0071] 实际的剂量取决于所要治疗的疾病的性质和严重程度,并且在医师的判断范围内,其可以通过根据本发明的特定环境滴定剂量以产生期望的治疗效果来改变。然而,目前考虑每个剂量包含约0.1到约500mg、优选约1到约100mg、最优选约1到约10mg活性成分的药物组合物适合于治疗性处置。

[0072] 活性成分可以作为每天的一个或数个剂量来给药。在某些情况中,可以使用低到0.1 μ g/kg i.v. 和1 μ g/kg p.o. 的剂量获得令人满意的效果。目前考虑的剂量范围的上限为约10mg/kg i.v. 和100mg/kg p.o.。优选的范围为每天约0.1 μ g/kg 到约10mg/kg i.v., 和每天约1 μ g/kg 到约100mg/kg p.o.。

[0073] 治疗方法

[0074] 在另一个方面中,本发明提供治疗、预防或减轻包括人在内的活的动物体的对包含 α 5亚基的GABA_A受体的调节有响应的疾病或病症或病况的方法,所述方法包括对有此需要的包括人在内的这种活的动物体给予有效量的本发明的式(I)的苯基三唑衍生物或其药学上可接受的盐。

[0075] 目前考虑的适合的剂量范围是每天0.1-1000毫克、每天10-500毫克、特别是每天30-100毫克,通常取决于具体的给药方式、给药剂型、给药所针对的适应症、所涉及的受试者和所涉及的受试者的体重、以及还有主管医师或兽医的偏好和经验。

实施例

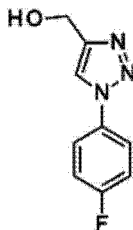
[0076] 通过以下实施例对本发明进行进一步的说明,所述实施例不意在以任何方式限制本发明所要求保护的范围。

[0077] 实施例1

[0078] 制备实施例

[0079] 6-[[5-(二氟甲基)-3-(4-氟苯基)三唑-4-基]甲氧基]-哒嗪-3-甲酰胺(化合物1)的制备

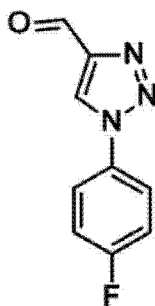
[0080]

[0081] 1-(4-氟苯基)三唑-4-基]甲醇

[0082] 将 1-叠氮基-4-氟苯 (8.90g, 61.7mmol) 和炔丙醇 (4.15g, 74.0mmol) 溶解于叔丁醇 (90mL) 和水 (90mL) 中。加入五水硫酸铜 (II) (1.54g, 6.17mmol) 和 L-抗坏血酸钠盐 (1.22g, 6.17mmol) 并将混合物在室温搅拌。在 2 小时之后, 将混合物倾倒入水 (700mL) 中并通过过滤回收形成的沉淀物 (8.45g, 71%, 浅棕色的固体)。水相用乙酸乙酯 (2x 100mL) 萃取并将合并的有机相干燥 (MgSO₄) 并蒸发, 得到第二批期望的产物 (3.1g, 26%, 浅棕色的固体)。

[0083] ¹H NMR (400MHz, DMSO) 8.67 (1H, s), 7.99-7.92 (2H, m), 7.49-7.41 (2H, m), 5.34 (1H, s), 4.62 (2H, s)。

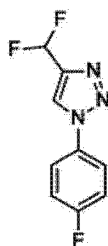
[0084]

[0085] 1-(4-氟苯基)三唑-4-基]甲醇

[0086] 将 1-(4-氟苯基)三唑-4-基]甲醇 (3.80g, 18.8mmol) 溶解于无水二氧杂环己烷 (60mL), 随后添加氧化锰 (IV) (13.1g, 150mmol)。将混合物在 85℃ 加热过夜。在冷却后, 将混合物过滤通过硅藻土并将硅藻土用另外的乙酸乙酯 (250mL+100mL)、乙醇 (100mL) 和 THF (100mL) 洗涤。将合并的有机相蒸发, 得到期望的产物 (2.2g, 61%, 灰白色固体)。

[0087] ¹H NMR (400MHz, DMSO) 10.12 (1H, s), 9.57 (1H, s), 8.07-8.01 (2H, m), 7.54-7.49 (2H, m)。

[0088]

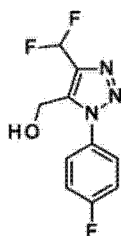
[0089] 4-(二氟甲基)-1-(4-氟苯基)三唑

[0090] 将 1-(4-氟苯基)三唑-4-基]甲醇 (2.2g, 11.5mmol) 溶于二氯甲烷 (30mL) 中并将溶液冷却到 0℃。在 0℃ 加入 DAST (1.95g, 12.1mmol) 并将混合物在该温度搅拌 1 小时, 随

后在室温下搅拌 3 天。将反应缓慢地用饱和 NaHCO_3 (25mL) 淬灭。用二氯甲烷萃取,干燥 (MgSO_4) 并蒸发溶剂,得到粗产物。粗产物通过柱色谱法 (庚烷 / 乙酸乙酯) 纯化,得到期望的产物 (1.85g, 75%, 浅棕色的固体)。

[0091] ^1H NMR (400MHz, DMSO) 9.25 (1H, s), 8.03–7.96 (2H, m), 7.54–7.47 (2H, m), 7.33 (1H, t, $J = 54.1\text{Hz}$)。

[0092]

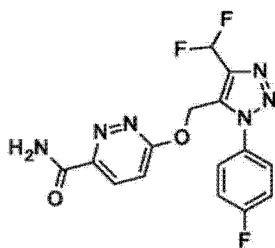


[0093] 5-(二氟甲基)-3-(4-氟苯基)三唑-4-基]甲醇

[0094] 将二异丙胺 (2.27mL, 16.2mmol) 溶于无水 THF (25mL) 并建立氮保护气氛。将溶液冷却到 -78°C 。在这个温度下在 20 分钟过程中添加正丁基锂 (6.47mL, 2.5M, 在己烷中, 16.2mmol) 并将得到的混合物在 -78°C 搅拌另外的 40 分钟。将 4-(二氟甲基)-1-(4-氟苯基)三唑溶于 THF (20mL) 并在 20 分钟过程中添加到冷的 LDA 溶液中,随后搅拌 1 小时。仍在 -78°C , 将多聚甲醛 (1.24g, 41.2mmol) 分为多个小批次加入并继续在 -78°C 搅拌 20 分钟,然后撤除冷却并使反应混合物回到室温过夜。将反应用水 (50mL) 淬灭并用乙酸乙酯萃取 (3x 50mL)。合并有机相用盐水 (75mL) 洗涤,干燥 (MgSO_4) 并蒸发,得到粗产物。粗产物通过柱色谱法 (庚烷 / 乙酸乙酯) 纯化,得到 93% 纯度的期望产物 (1.00g, 35%, 棕色油)。

[0095] ^1H NMR (400MHz, DMSO) 7.81–7.75 (2H, m), 7.54–7.47 (2H, m), 7.35 (1H, t, $J = 53.5\text{Hz}$), 5.77 (1H, t, $J = 5.3\text{Hz}$), 4.64 (1H, d, $J = 5.0\text{Hz}$)。

[0096]



[0097] 6-[[5-(二氟甲基)-3-(4-氟苯基)三唑-4-基]甲氧基]吡啶-3-甲酰胺 (化合物 1)

[0098] 将 5-(二氟甲基)-3-(4-氟苯基)三唑-4-基]甲醇 (0.195g, 0.762mmol) 溶于无水 DMF (5mL), 随后加入碳酸铯 (1.00g, 3.05mmol), 然后加入 6-氯吡啶-3-甲酰胺 (0.136g, 0.800mmol)。将反应混合物在 100°C 加热 40 分钟,然后倾入水 (75mL) 中。水相用乙酸乙酯萃取 (4x 25mL) 并将合并的有机相用盐水 (75mL) 洗涤,干燥 (MgSO_4) 并蒸发,得到粗产物。粗产物通过柱色谱法 (庚烷 / 乙酸乙酯) 纯化,得到期望的产物 (0.208g, 75%, 灰白色固体)。

[0099] ^1H NMR (400MHz, DMSO) 8.32 (1H, s), 8.10 (1H, d, $J = 9.1\text{Hz}$), 7.83 (1H, s), 7.81–7.76 (2H, m), 7.50 (1H, t, $J = 53.1\text{Hz}$), 7.51–7.46 (2H, m), 7.33 (1H, d, $J = 9.2\text{Hz}$), 5.78 (2H, s)。

[0100] 实施例 2

[0101] ^3H - 氟马西尼 (^3H -Ro 15-1788) 结合表达人 $\text{GABA}_A \alpha_5 \beta_{3*} \gamma_{2S}$ 受体的 HEK 细胞的体外抑制

[0102] 可以使用拮抗剂 ^3H - 氟马西尼选择性地标记苯二氮杂~~革~~类调节剂单元。

[0103] 据报道 ^3H - 氟马西尼对 $\alpha_1 \beta_2 \gamma_2$ 、 $\alpha_2 \beta_2 \gamma_2$ 、 $\alpha_3 \beta_2 \gamma_2$ 、和 $\alpha_5 \beta_2 \gamma_2$ 受体的不同亚基组合的亲合力分别为 1.0nM、1.1nM、1.5nM 和 0.4nM, 对 $\alpha_4 \beta_2 \gamma_2$ 和 $\alpha_6 \beta_2 \gamma_2$ 受体的不同亚基组合的亲合力分别为 107nM 和 90nM(参见, Sieghart, Pharmacol. Rev. 199547181-234)。

[0104] 在 ^3H - 氟马西尼结合方面, 经过变异的 $\alpha_5 \beta_{3*} \gamma_{2S}$ GABA_A 受体的药理学与野生型受体相似。

[0105] 细胞培养和膜制备

[0106] 将稳定表达重组人 $\text{GABA}_A \alpha_5 \beta_{3*} \gamma_{2S}$ 受体的 HEK-293 细胞系(质粒 H46/E9/B10)接种在 T175 聚苯乙烯烧瓶或转瓶(1700cm², Fisher Scientific CCI-431191), 并在含 GlutaMAX™ 的 Dulbecco 改良的 Eagle 培养基(DMEM)中培养(37°C, 5% CO₂), 在所述 DMEM 中补充有 10% 胎牛血清和以下抗生素中的一种或两种: 潮霉素 B(50 μg/ml, γ_2 亚基)或 G418(0.5mg/ml, α_5 亚基)。

[0107] 在培养达到汇合时, 除去 DMEM 并将细胞在 Dulbecco 磷酸盐缓冲盐水(DPBS)中洗涤一次(对于 T175 烧瓶使用 10ml, 对于转瓶使用 50ml)。在向培养物添加 DPBS(对于 T175 烧瓶为 10ml, 对于转瓶为 100ml) 大约 5 分钟之后, 通过温和地摇动或敲击烧瓶将细胞容易地从表面上分离下来。将细胞悬液转移到 Falcon 管中并以 23,500x g 在 2°C 离心 10 分钟。使用 Ultra-Turrax 均化器将团粒在 15ml Tris- 柠檬酸盐缓冲液(50mM, pH 7.1)中洗涤一次并在 27,000x g 在 2°C 离心 10 分钟。将经过洗涤的团粒再悬浮在 15ml Tris- 柠檬酸盐缓冲液中并在 -80°C 冷冻直到结合实验之日。

[0108] 试验

[0109] 在实验当天, 将细胞膜制备物解冻并以 27,000x g 在 2°C 离心 10 分钟。使用 Ultra-Turrax 均化器将团粒再悬浮在 Tris- 柠檬酸盐缓冲液中, 直到每个试验 15-50 μg 蛋白质, 然后用于结合试验。

[0110] 将 500 μl 细胞悬液的等分试样加入到 25 μl 的试验化合物溶液中和 25 μl 的 ^3H - 氟马西尼(1nM, 最终浓度), 混合并在 2°C 保温 40 分钟。使用氯硝西洋(1 μM, 最终浓度)测定非特异性结合。

[0111] 试验化合物的所有稀释和试验的保温都是在小玻璃管/96 孔板中进行。试验化合物和 ^3H - 氟马西尼的溶液制备为期望的最终浓度的 22x。将化合物溶解于 100% DMSO(10mM 原液), 在 48% 乙醇-水中稀释并以 1:3 或 1:10 的连续稀释一式三份进行试验。在筛选大量化合物时, 仅在单个孔中试验各化合物的一个浓度。按照惯例没有包括参考化合物, 但是对于进行的每个实验, 将总的结合和非特异性结合与在试验审定期间获得的数据相比较。

[0112] 通过如下进行的快速过滤终止结合:

[0113] 1) 使用 Brandel 细胞收集器在 Whatman GF/C 玻璃纤维滤器上进行快速过滤, 并随后用 1ml 冰冷的缓冲液洗涤 5 次, 或者

[0114] 2) 使用 Tomtec 细胞收集器在 UniFilter GF/C 玻璃纤维过滤板上进行快速过

滤,并随后用约 5ml 的冰冷缓冲液洗涤。

[0115] 使用如下计数器通过常规液体闪烁计数测定过滤器上的放射性活度的量:

[0116] 1) Tri-Carb™ 计数器 (PerkinElmer Life and Analytical Sciences) 适用于单独的大过滤器,或者

[0117] 2) Topcount™ 计数器 (PerkinElmer Life and Analytical Sciences), 用于 96 孔滤板。特异性结合是指总的结合减去非特异性结合。

[0118] 计算

[0119] 在计算 IC_{50} (50% 抑制 3H - 氟马西尼的特异性结合时试验化合物的浓度 (μM)) 之前必须获得特异性结合的 25-75% 抑制。

[0120] 根据以下方程式测定试验化合物的 IC_{50} 值:

$$[0121] \quad B = 100 - (100 * C^n / (IC_{50}^n + C^n))$$

[0122] 其中 B 是总的特异性结合的结合百分比, C 是试验化合物的浓度, n 是 Hill 系数。对于筛选的目的,将 n 设置为 1。使用曲线拟合程序 GraphPad Prism 通过非线性回归方法由浓度响应曲线计算 IC_{50} 值。

[0123] 可以使用如下的 Cheng and Prusoff 方程从 IC_{50} 值计算试验化合物的 K_i 值:

$$[0124] \quad K_i = IC_{50} / (1 + L / K_d)$$

[0125] 其中 3H - 氟马西尼的 K_d 是 0.36nM, L 是在抑制试验中的 3H - 氟马西尼的测量浓度。

[0126] 这个实验的试验结果示于以下表 1 中。

[0127] 表 1

[0128] 3H - 氟马西尼的体外抑制

[0129]

试验化合物	K_i (μM)
化合物 1	0.087

[0130] 实施例 3

[0131] 药物组合物

[0132] 本发明的式 (I) 的苯基三唑衍生物可以适合于任何期望的组合物剂型,并且可以以任何期望的量来投配。这个实施例显示了标准胶囊制剂的制备。

[0133] 标准胶囊制剂

[0134] 使用以下组合物获得每个胶囊包含 1mg 式 (I) 的活性药物成分 (API) 的胶囊:

[0135]

成分	作用	量 (mg/ 胶囊)
API	活性成分	1
淀粉 500	填料	117

[0136] 称取对应于每个胶囊 1mg 活性药物物质和 117mg 填料计算量的药物物质与填料并干混。随后将共混物填充到计算数量的胶囊 (优选 4 号) 中。

[0137] 实施例 4

[0138] 图1示出了式(I)的化合物在爪蟾(*Xenopus laevis*)卵母细胞中对 $\alpha_5\beta_2\gamma_2$ GABA_A受体电流的调节。通过在Mirza等(J Pharmacol Exp Ther. 2008; 327:954-68)描述的类似技术测定式(I)化合物的调节效力(使用游离碱形式的式(I)的化合物)。简而言之,为卵母细胞注射1:1:2比例的人GABA_A受体亚基 α_5 、 β_2 和 γ_2 的cRNA并通过共同施加被称为GABA对照的次最大(submaximal)EC₅₋₂₀GABA浓度(0.5 μ M)来评价调节功效。在每个卵母细胞上化合物以五个浓度(3.16、0.316、0.0316、0.00316和0.000316 μ M)进行试验,从最低浓度开始。针对相应的GABA对照电流,将扣除背景的峰值电流幅度归一化,转化为%变化并描述为 $\pm$ S.E.M.,作为递增的化合物浓度的函数。使用非线性回归将描绘的数据点拟合于经验Hill方程。从这种拟合程序获得最大功效(底限(Bottom))和效力(LogEC50)的95%置信区间。

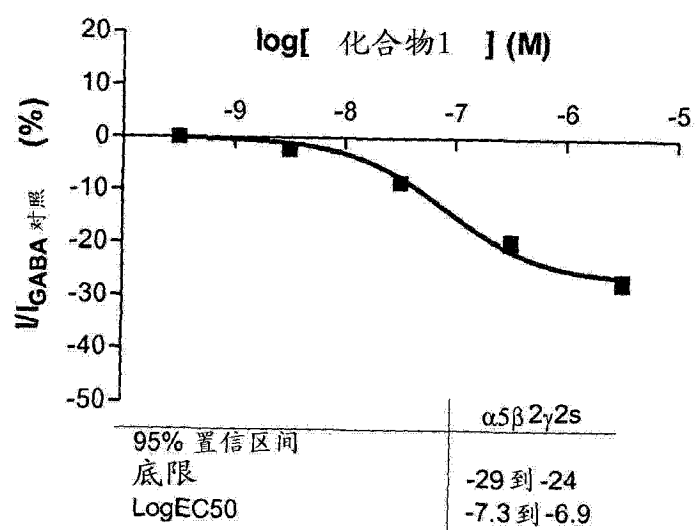


图 1