



(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 108178733 A

(43)申请公布日 2018.06.19

(21)申请号 201710885364.6

(22)申请日 2008.06.02

(30)优先权数据

60/941,242 2007.05.31 US

(62)分案原申请数据

200880018324.0 2008.06.02

(71)申请人 赛诺维信制药公司

地址 美国马萨诸塞

(72)发明人 邵黎明 王凤江 S·C·玛尔科姆

M·C·赫维特 马建国 S·莱布

M·A·瓦尼 U·坎贝尔

S·R·恩格尔 L·W·哈迪

P·科克 R·施雷伯

K·L·斯皮尔

(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 罗菊华

(51)Int.Cl.

C07C 215/42(2006.01)

A61K 31/135(2006.01)

A61P 25/00(2006.01)

A61P 25/30(2006.01)

A61P 25/20(2006.01)

A61P 25/14(2006.01)

A61P 25/24(2006.01)

A61P 25/22(2006.01)

A61P 25/18(2006.01)

A61P 25/28(2006.01)

A61P 15/00(2006.01)

A61P 25/04(2006.01)

A61P 3/04(2006.01)

A61P 25/16(2006.01)

A61P 29/00(2006.01)

A61P 25/06(2006.01)

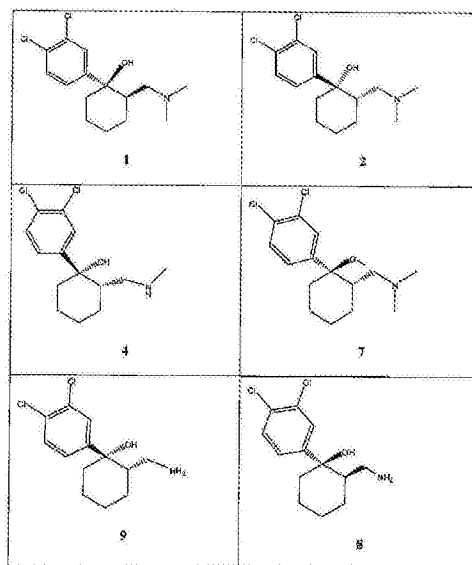
权利要求书6页 说明书43页 附图7页

(54)发明名称

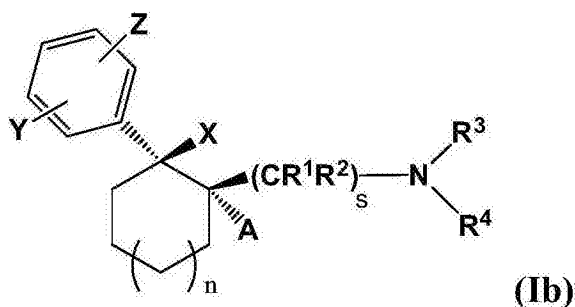
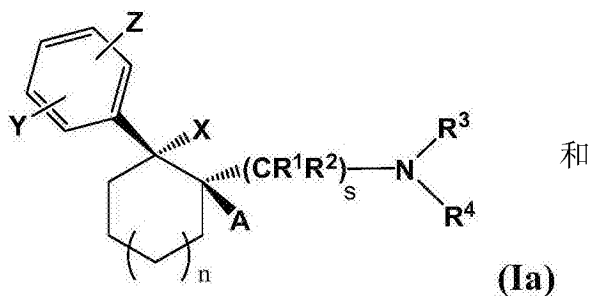
苯基取代的环烷胺作为一元胺再摄取抑制剂

(57)摘要

公开了苯基-取代的环己胺衍生物以及它们的合成和表征方法。本文提出了使用这些化合物治疗/预防神经障碍,以及它们的合成方法。本发明的示例性化合物抑制内源性一元胺如多巴胺、5-羟色胺和去甲肾上腺素的再摄取(例如,来自突触裂隙)并且调节一种或多种一元胺转运蛋白。也提供了包含本发明的化合物的药物制剂。



1. 一种化合物,其具有选自下式的结构:



其中

n是选自0至2的整数;

s是选自0至2的整数;

A选自H、取代或未取代烷基、卤素和取代或未取代卤烷基;

X选自H、卤素、取代或未取代烷基、取代或未取代芳基、取代或未取代卤烷基和OR⁵

其中

R⁵选自H、取代或未取代烷基、取代或未取代杂烷基、取代或未取代芳基、取代或未取代杂芳基、酰基和S(O)₂R^{5a},

其中

R^{5a}选自取代或未取代烷基、取代或未取代杂烷基、取代或未取代芳基、取代或未取代杂芳基和取代或未取代杂环烷基;

Y和Z独立选自卤素、CF₃、CN、OR⁹、SR⁹、取代或未取代烷基、取代或未取代杂烷基、取代或未取代芳基、取代或未取代杂芳基、取代或未取代杂环烷基、NR¹⁰R¹¹和NO₂,

其中Y和Z,和它们连接的原子一起,任选地连接而形成5-元至7-元环,所述5-元至7-元环任选地包括1至3个杂原子,

其中

R⁹选自H、取代或未取代烷基、取代或未取代杂烷基、取代或未取代芳基、取代或未取代杂芳基、取代或未取代杂环烷基;和

R¹⁰和R¹¹独立选自H、OR¹²、酰基、S(O)₂R¹³、取代或未取代烷基、取代或未取代杂烷基、取代或未取代芳基、取代或未取代杂芳基和取代或未取代杂环烷基,

其中

R¹²选自H、取代或未取代烷基、取代或未取代杂烷基、取代或未取代芳基、取代或未取代杂芳基和取代或未取代杂环烷基;和

R¹³选自取代或未取代烷基、取代或未取代杂烷基、取代或未取代芳基、取代或未取代杂芳基和取代或未取代杂环烷基,

其中 R^{10} 和 R^{11} ,和它们连接的原子一起,任选地连接而形成3-元至7-元环,所述3-元至7-元环任选地包括1至3个杂原子;

R^1 和 R^2 独立选自H、卤素、CN、 CF_3 、 OR^6 、取代或未取代烷基、取代或未取代杂烷基、取代或未取代芳基、取代或未取代杂芳基和取代或未取代杂环烷基,

其中

R^6 选自H、取代或未取代烷基、取代或未取代杂烷基、取代或未取代芳基、取代或未取代杂芳基和取代或未取代杂环烷基;和

R^3 和 R^4 独立选自H、 OR^7 、酰基、 $S(O)_2R^8$ 、取代或未取代烷基、取代或未取代杂烷基、取代或未取代芳基、取代或未取代杂芳基和取代或未取代杂环烷基,

其中

R^7 选自H、取代或未取代烷基、取代或未取代杂烷基、取代或未取代芳基、取代或未取代杂芳基和取代或未取代杂环烷基;

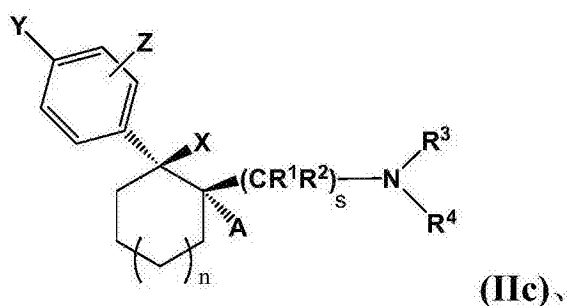
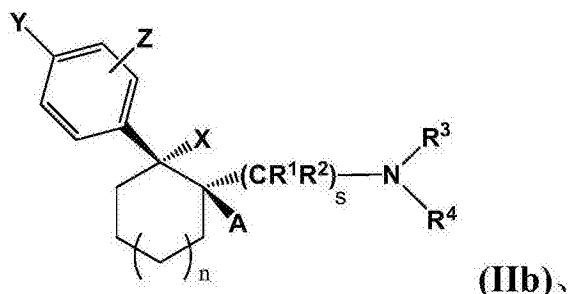
R^8 选自取代或未取代烷基、取代或未取代杂烷基、取代或未取代芳基、取代或未取代杂芳基和取代或未取代杂环烷基;和

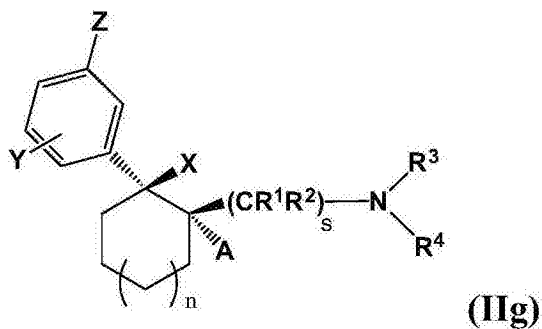
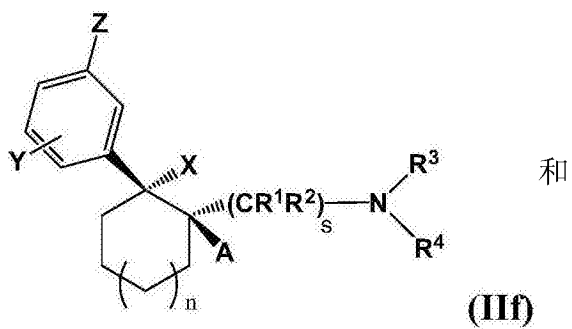
其中 R^1 、 R^2 、 R^3 和 R^4 中的至少两个,和它们连接的原子一起,任选地连接而形成3-至7-元环,所述3-至7-元环任选地包括1至3个杂原子。

2. 权利要求1所述的化合物,其中 R^3 和 R^4 独立地选自取代或未取代 C_1 - C_4 烷基和取代或未取代 C_1 - C_4 杂烷基。

3. 权利要求1所述的化合物,其中 R^3 和 R^4 独立选自取代或未取代链烯基、取代或未取代炔基和取代或未取代环烷基。

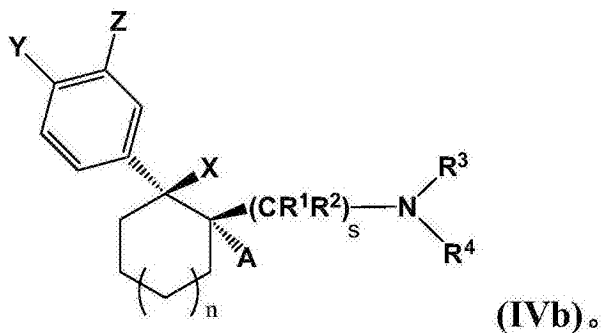
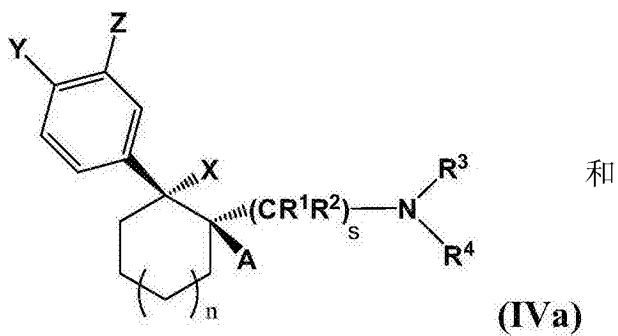
4. 权利要求1所述的化合物,其具有选自下式的结构:





其中A是H。

5. 权利要求4所述的化合物, 其具有选自下式的结构:



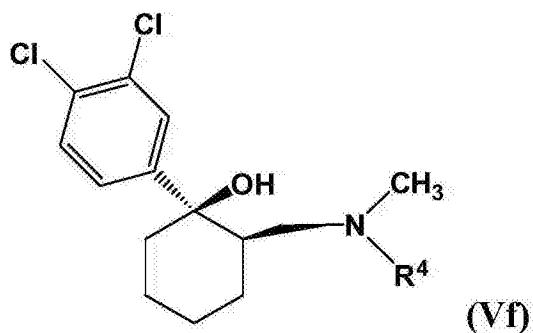
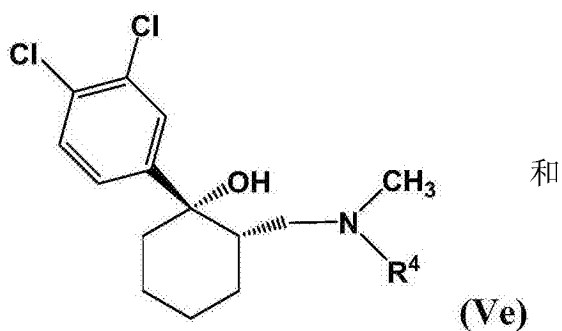
6. 权利要求4所述的化合物, 其中Y和Z独立选自H、卤素、CN和CF₃。

7. 权利要求6所述的化合物, 其中Y和Z是氯。

8. 权利要求7所述的化合物, 其中s是1。

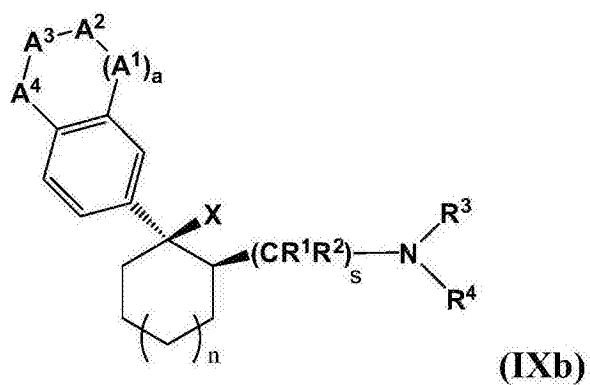
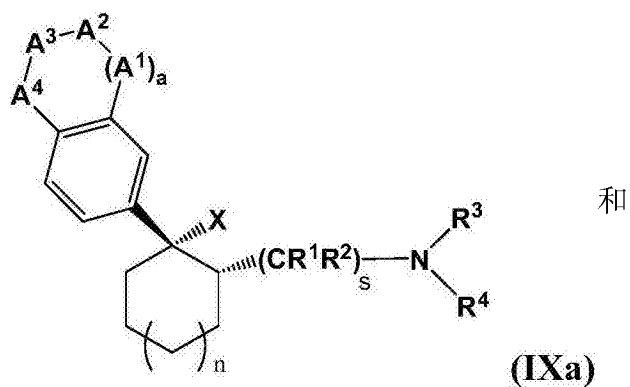
9. 权利要求8所述的化合物, 其中n是1。

10. 权利要求9所述的化合物, 其具有选自下式的结构:



其中R⁴选自H和CH₃。

11. 权利要求4所述的化合物,其具有选自下式的结构:



其中

A¹、A²、A³和A⁴各自独立地选自O、S、N(R^b)_b和C(R^b)_b(R^c)；

a是选自0至2的整数；

b是选自0至1的整数；

R^b和R^c独立选自H、卤素、CF₃、CN、OR¹⁴、SR¹⁴、NR¹⁵R¹⁶、NR¹⁵S(O)₂R¹⁴、NR¹⁵C(O)R¹⁴、S(O)₂R¹⁴、酰基、C(O)OR¹⁴、C(O)NR¹⁵R¹⁶、S(O)₂NR¹⁵R¹⁶、取代或未取代烷基、取代或未取代杂烷基、取代或

未取代芳基、取代或未取代杂芳基和取代或未取代杂环烷基；

每一 R^{14} 、 R^{15} 和 R^{16} 独立选自H、酰基、取代或未取代烷基、取代或未取代杂烷基、取代或未取代芳基、取代或未取代杂芳基、取代或未取代杂环烷基，其中 R^{14} 、 R^{15} 和 R^{16} 中的两个，和它们连接的原子，任选地连接而形成3-元至7-元环，所述3-元至7-元环任选地包括1至3个杂原子。

12. 药物组合物，其包含权利要求1所述的化合物、或其药学上可接受的盐或溶剂合物，和药学上可接受的载体、介质或稀释剂。

13. 治疗或预防神经障碍的方法，所述方法包括将治疗有效量的权利要求1所述的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂合物施用给需要其的对象。

14. 权利要求13所述的方法，其中所述神经障碍选自物质滥用、纤维肌痛、疼痛、睡眠障碍、注意力缺陷障碍(ADD)、注意力缺陷多动障碍(ADHD)、腿多动综合症、抑郁症、精神分裂症、焦虑症、强迫症、恐慌症、创伤后精神紧张性精神障碍、经前期烦躁不安以及神经退行性疾病。

15. 权利要求14所述的方法，其中所述睡眠障碍是睡眠呼吸暂停。

16. 权利要求14所述的方法，其中所述疼痛是神经病性疼痛。

17. 治疗或预防进食障碍的方法，所述方法包括将治疗有效量的权利要求1所述的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂合物施用给需要其的对象。

18. 治疗或预防肥胖的方法，所述方法包括将治疗有效量的权利要求1所述的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂合物施用给需要其的对象。

19. 抑制至少一种来自细胞的一元胺的再摄取的方法，所述方法包括给哺乳动物对象施用权利要求1所述的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂合物。

20. 权利要求19所述的方法，其中所述一元胺选自5-羟色胺、多巴胺和去甲肾上腺素。

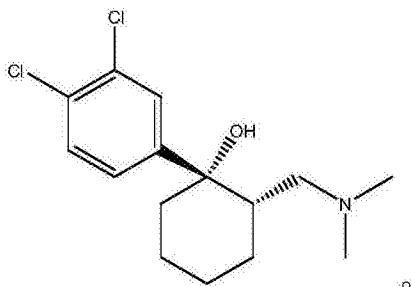
21. 调节一种或多种一元胺转运蛋白的方法，所述方法包括给哺乳动物对象施用权利要求1所述的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂合物。

22. 权利要求21所述的方法，其中所述一元胺转运蛋白选自5-羟色胺转运蛋白(SERT)、多巴胺转运蛋白(DAT)和去甲肾上腺素转运蛋白(NET)。

23. 权利要求14所述的方法，其中所述物质滥用是选自可卡因、烟碱或它们的组合的滥用。

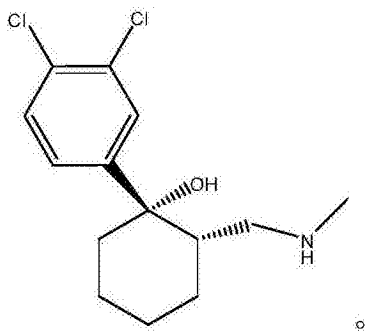
24. 权利要求14所述的方法，其中所述神经退行性疾病是帕金森氏症。

25. 一种化合物，其具有下式：



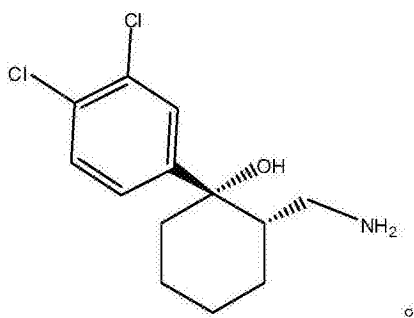
26. 一种药物制剂，其包括根据权利要求25所述的化合物并结合药学上可接受的赋形剂。

27. 一种化合物，其具有下式：



28. 一种药物制剂,其包括根据权利要求27所述的化合物并结合药学上可接受的赋形剂。

29. 一种化合物,其具有下式:



30. 一种药物制剂,其包括根据权利要求29所述的化合物并结合药学上可接受的赋形剂。

苯基取代的环烷胺作为一元胺再摄取抑制剂

[0001] 本申请是申请号为200880018324.0 (PCT/US2008/065571) 和 201410016299.X, 申请日为2008年6月2日, 发明名称为“苯基取代的环烷胺作为一元胺再摄取抑制剂”的发明专利申请的分案申请。

[0002] 相关申请的交叉参考

[0003] 本申请要求2007年5月31日提交的美国临时专利申请第 60/941,242号的优先权, 所述美国临时申请的公开内容通过引用以其全部并入本文, 用于所有目的。

技术领域

[0004] 本发明涉及用于治疗神经障碍的化合物和组合物。

背景技术

[0005] 精神障碍是由导致认知、情感、情绪或感情异常的可确认症状为特征的脑病理状况。这些障碍可以在症状的严重程度、持续时间和功能障碍上不同。精神障碍折磨着全世界数百万人, 由于失去生产力和依赖护理, 导致大量的人痛苦和成为经济负担。

[0006] 在过去几十年中, 使用药理剂来治疗精神障碍已经大大增加, 这在很大程度上归因于神经科学和分子生物的研究进展。此外, 化学家在产生这样的化合物方面日益有经验——该化合物是具有更小副作用的治疗剂、用于纠正伴随精神障碍的生化变化。

[0007] 然而, 尽管已经出现了许多进展, 但许多精神病用现在的药剂依然没有被治疗或被不适当治疗。此外, 许多当前的药剂和与精神病无关的分子靶相互作用。这种不加区别的结合可能导致可大大影响治疗总效果的副作用。在一些情况下, 所述副作用如此严重以致需要停止治疗。

[0008] 抑郁症是一种情感障碍, 其发病机理不能通过任何单一的原因或理论来解释。其特征在于持久的情绪低落或对周围环境的兴趣降低, 并伴随着下列症状中的至少一种: 活力和动力减少, 注意力难以集中, 睡眠和食欲改变, 和不时有自杀意念 (American Psychiatric Association: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, ed.4. Washington, American Psychiatric Association, 1994)。大多数抑郁与高发病率和死亡率有关, 其中自杀率为10-25% (Kaplan H I, Sadock B J (eds): Synopsis of Psychiatry. Baltimore, Williams&Wilkins, 1998, p.866)。双重再摄取抑制剂也可以用于减小通常与抑郁有关的疲劳 (参见, 例如, “Bupropion augmentation in the treatment of chronic fatigue syndrome with coexistent major depression episode”, Schonfeldt-Lecuona等人, Pharmacopsychiatry 39(4):152-4, 2006; “Dysthymia: clinical picture, extent of overlap with chronic fatigue syndrome, neuropharmacological considerations, and new therapeutic vistas” Brunello等人, J. Affect. Disord. 52(1-3):275-90, 1999; “Chronic fatigue syndrome and seasonal affective disorder: comorbidity, diagnostic overlap, and implications for treatment”, Terman等人, Am. J. Med. 105(3A):115S-124S, 1998)。

[0009] 抑郁被认为是由去甲肾上腺素能系统或5-羟色胺能系统中的机能失常造成的,更具体地,是由在功能上重要的肾上腺素能受体或5-羟色胺能受体的某些神经递质(NT)的缺乏造成的。

[0010] 神经递质作为与特定受体相互作用的结果而产生它们的作用。神经递质——包括去甲肾上腺素(NE)和/或血清素(5-羟色胺,或5-HT)——在脑神经元中合成并储存在小泡中。在神经刺激时,NT被释放到突触裂隙中,在那里它们与各种突触后受体相互作用。5-HT和/或NE的突触水平的局部缺乏被认为与抑郁、失眠和注意力的病因学有关。

[0011] 去甲肾上腺素涉及觉醒、梦和情绪的调节。去甲肾上腺素也可以通过收缩血管和增加心率来促进血压的调节。

[0012] 5-羟色胺(5-HT)涉及各种病症的病因学或治疗。5-HT的最广泛研究的作用是它们对中枢神经系统(CNS)的那些作用。5-HT的功能众多,包括食欲、睡眠、记忆和学习、温度调节、情绪、行为(包括性行为 and 致幻行为)、心血管功能、平滑肌收缩和内分泌调节的控制。在末梢区域,5-HT似乎在血小板稳态和胃肠道(GI tract)的运动性中起主要作用。5-HT的作用通过三个主要机制终止:扩散;新陈代谢和再摄取。5-HT作用终止的主要机制是通过突触前膜的再摄取。在5-HT作用于其各种突触后受体之后,它从突触裂隙离开,以类似于其它生物胺的方式通过包括特定膜转运器的摄取机制回到神经末梢。选择性抑制这种摄取的药剂增加突触后受体处的5-HT浓度,并且已经发现其可用于治疗各种精神障碍,特别是抑郁症。

[0013] 多年来,抑郁症的治疗方法包括使用这样的药剂,所述药剂通过抑制NE和5-HT的代谢(例如,一元胺氧化酶抑制剂)或抑制再摄取(例如,三环抗抑郁剂或选择性5羟色胺再摄取抑制剂(SSRIs))来增加它们的水平。

[0014] 在美国,有超过20种已批准的抗抑郁剂药物。目前可用的典型三环抗抑郁剂(TCA)主要用于阻止NE的摄取,并且也在不同程度上阻止5-HT的摄取,这取决于它们是仲胺还是叔胺。与仲胺如昔帕明(desipramine)相比,叔胺如丙咪嗪(imipramine)和阿米替林(amitriptyline)是更具选择性的5-HT而不是儿茶酚胺的摄取抑制剂。

[0015] 选择性5羟色胺再摄取抑制剂已经被作为潜在的抗抑郁剂研究。氟西汀(fluoxetine) (PROZAC®)、舍曲林(sertraline) (ZOLOFT®)和帕罗西汀(paroxetine) (PAXIL®)是目前美国市场上的SSRI的三个实例。这些药剂似乎不比TCA具有更大的效力,它们通常也不具备更快的作用开始;然而,它们的优点是引起较小的副作用。在这三种SSRI中,帕罗西汀是最有效的5-HT摄取抑制剂,氟西汀的效率最小。相比于NE摄取,舍曲林对于5-HT摄取最有选择性,氟西汀的选择性最小。氟西汀和舍曲林产生有活性的代谢物,而帕罗西汀被代谢为无活性的代谢物。一般而言,这些SSRI只影响5-羟色胺的摄取而对各种受体系统——包括毒蕈碱、肾上腺素能、多巴胺和组胺受体——显示出很小或没有亲和力。

[0016] 除了治疗抑郁症之外,已经研究了SSRI的几种其它的潜在治疗应用。它们包括阿尔茨海默氏病、攻击行为、经前期综合症、糖尿病神经病变、慢性疼痛、肌痛和酗酒的治疗。例如,氟西汀被批准用于治疗强迫症(OCD)。特别有意义的是观察到5-羟色胺通过增加膳食-诱导的过饱和和减少饥饿来减少食物消耗,而不产生与安非他明(amphetamine)类药物

有关的滥用倾向的行为作用。因此在肥胖的治疗中使用SSRI具有益处。

[0017] 文法拉辛 (Venlafaxine) (EFFEXOR[®]) 是一种双重-再摄取抗抑郁剂, 其在化学和药理学上与经典的TCA和SSRI不同, 在于其作为5-HT和 NE摄取二者的有效抑制剂起作用。文法拉辛和其主要的代谢物都对肾 上腺素能 α -1受体没有显著的亲和力。文法拉辛具有与TCA相等的效力以及与SSRI的良性副作用相似的良性副作用概况 (profile)。

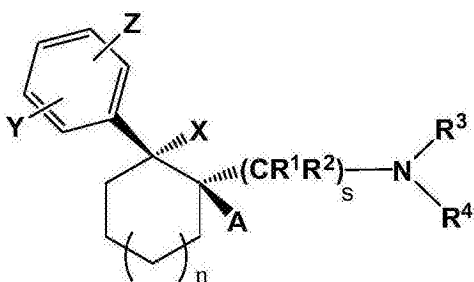
[0018] 多巴胺被假定在精神病和某些神经退行性疾病如帕金森氏症 (Parkinson's disease) 中发挥主要作用, 其中多巴胺能神经元的缺乏被认为是病理原因。多巴胺影响控制运动、情绪反应和体验快乐与痛苦 能力的脑过程。DA (多巴胺) 的调节在我们的身心健康中起着至关重要的作用。某些药物通过防止多巴胺再摄取、将更多的多巴胺留在突 触中来增加多巴胺的浓度。实例是哌甲酯 (methylphenidate) (RITALIN[®]), 其治疗上被用于治疗儿童多动症 (childhood hyperkinesias) 和精神分裂症的症状。多巴胺异常被认为是在急性精神 分裂症中见到的一些核心注意力异常的基础。

[0019] 治疗滞后 (therapeutic lag) 与这些药物的使用有关。患者必须在 获得临床意义的症状减轻之前服用药物至少三个 (3个) 星期。而且, 相当多的患者对目前的治疗没有反应。例如, 据目前估计达30%的临床诊断的抑郁症病例对所有形式的当前药物治疗抵抗。

发明内容

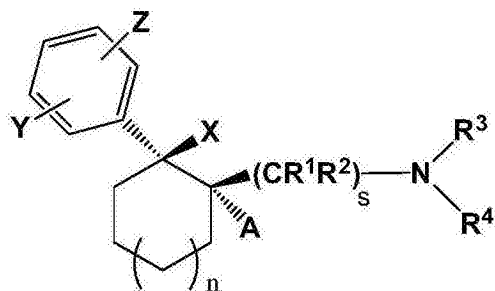
[0020] 本发明涉及新型的环烷胺及其盐。本发明也涉及新型的药物组合物, 以及它们在病症和状况的治疗中的应用。对于本发明的化合物, 示例性适应症包括神经障碍如抑郁症 (例如, 严重抑郁症、双相型障碍 (bipolar disorder))、纤维肌痛、疼痛 (例如, 神经病性疼痛)、睡眠呼吸暂停、注意力缺陷障碍 (attention deficit disorder) (ADD)、注意力缺陷多动障碍 (attention deficit hyperactivity disorder (ADHD))、腿多动综合症、精神分裂症、焦虑症、强迫症、创伤后精神紧张性精神障碍、季节性情感障碍 (SAD)、经前期烦躁不安以及神经退行性 疾病 (例如, 帕金森氏症、阿尔茨海默氏病)。本发明的化合物也用于治疗或预防肥胖或治疗物质滥用、依赖或成瘾, 包括但不限于烟碱 和可卡因滥用、依赖或成瘾。

[0021] 因此, 在本发明的第一方面提供了具有下式的化合物:



(Ia) 和

[0022]



(Ib)

[0023] 其中下标 n 是选自0至2的整数； s 是选自0至2的整数。 A 选自 H、取代或未取代烷基、卤素和取代或未取代卤烷基。 X 选自H、卤素、取代或未取代烷基、取代或未取代芳基、取代或未取代卤烷基和 OR^5 ，其中 R^5 选自H、取代或未取代烷基、取代或未取代杂烷基、取代或未取代芳基、取代或未取代杂芳基、酰基和 $S(O)_2R^{5a}$ ，其中 R^{5a} 选自取代或未取代烷基、取代或未取代杂烷基、取代或未取代芳基、取代或未取代杂芳基和取代或未取代杂环烷基。

[0024] Y 和 Z 独立选自卤素、 CF_3 、 CN 、 OR^9 、 SR^9 、取代或未取代烷基、取代或未取代杂烷基、取代或未取代芳基、取代或未取代杂芳基、取代或未取代杂环烷基、 $NR^{10}R^{11}$ 和 NO_2 。 R^9 代表H、取代或未取代烷基、取代或未取代杂烷基、取代或未取代芳基、取代或未取代杂芳基或取代或未取代杂环烷基。基团 R^{10} 和 R^{11} 独立地代表H、 OR^{12} 、酰基、 $S(O)_2R^{13}$ 、取代或未取代烷基、取代或未取代杂烷基、取代或未取代芳基、取代或未取代杂芳基或取代或未取代杂环烷基。 R^{10} 和 R^{11} 与它们连接的氮一起任选地结合以形成3-元至7-元环，除了与 R^{10} 和 R^{11} 结合的氮以外，其任选地具有1至3个杂原子。

[0025] 符号 R^{12} 选自H、取代或未取代烷基、取代或未取代杂烷基、取代或未取代芳基、取代或未取代杂芳基或取代或未取代杂环烷基。 R^{13} 选自取代或未取代烷基、取代或未取代杂烷基、取代或未取代芳基、取代或未取代杂芳基或取代或未取代杂环烷基。

[0026] Y 和 Z 连同与它们连接的原子任选地结合以形成5-元至7-元环，其中可以任选地具有1至3个杂原子。如对于本领域技术人员明了的，当 Y 和 Z 结合成环时，结合到环的原子上的取代基（例如， R^9 、 R^{10} 和 R^{11} ）将根据需要存在（例如结合到环的环状结构）或不存在，以满足这些取代基连接的原子的化合价。

[0027] R^1 和 R^2 独立地选自H、卤素、 CN 、 CF_3 、 OR^6 、取代或未取代烷基、取代或未取代杂烷基、取代或未取代芳基、取代或未取代杂芳基或取代或未取代杂环烷基。 R^6 选自H、取代或未取代烷基、取代或未取代杂烷基、取代或未取代芳基、取代或未取代杂芳基或取代或未取代杂环烷基。

[0028] R^3 和 R^4 独立地选自H、 OR^7 、酰基、 $S(O)_2R^8$ 、取代或未取代烷基、取代或未取代杂烷基、取代或未取代芳基、取代或未取代杂芳基或取代或未取代杂环烷基。 R^7 选自H、取代或未取代烷基、取代或未取代杂烷基、取代或未取代芳基、取代或未取代杂芳基或取代或未取代杂环烷基。

取代杂环烷基。 R^8 选自取代或未取代烷基、取代或未取代杂烷基、取代或未取代芳基、取代或未取代杂芳基和取代或未取代杂环烷基。

[0029] R^1 、 R^2 、 R^3 和 R^4 中的两个或多个和它们连接的原子任选地结合以形成3元至7元环，其任选地包括1至4，优选1至3个杂原子。

[0030] 上述化合物的任何药学上可接受的盐、溶剂合物、对映体、非对映体、外消旋混合物、富含对映体的混合物以及对映体纯形式在本发明的范围之内。

[0031] 在第二方面，本发明提供了包括本发明的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂合物以及药学上可接受的载体的药物组合物。

[0032] 在第三方面，本发明提供了抑制一元胺转运蛋白配体与一元胺转运蛋白——如5-羟色胺转运蛋白、多巴胺转运蛋白和去甲肾上腺素转运蛋白——结合的方法。所述方法包括使一元胺转运蛋白与本发明的化合物接触。在示例性实施方式中，一元胺转运蛋白配体是一元胺，如5-羟色胺、多巴胺和去甲肾上腺素。

[0033] 在第四方面，本发明提供了抑制至少一种一元胺转运蛋白，如5-羟色胺转运蛋白、多巴胺转运蛋白和去甲肾上腺素转运蛋白的活性的方法。所述方法包括使一元胺转运蛋白和本发明的化合物接触。

[0034] 在另一方面，本发明提供了抑制至少一种一元胺如5-羟色胺转运蛋白、多巴胺转运蛋白和去甲肾上腺素被细胞摄取的方法。所述方法包括使细胞与本发明的化合物接触。在示例性实施方式中，所述细胞是脑细胞，如神经元细胞或神经胶质细胞。

[0035] 而在另一方面，本发明提供了通过抑制至少一种一元胺转运蛋白的活性来治疗抑郁症的方法。所述方法包括给哺乳动物对象施用本发明的化合物。在示例性实施方式中，本发明的化合物抑制至少两种不同的一元胺转运蛋白的活性。在另一优选的实施方式中所述哺乳动物对象是人。

[0036] 在进一步的方面，本发明提供了治疗神经障碍的方法。所述方法包括给需要其的对象施用治疗有效量的本发明的化合物或其药学可接受的盐或溶剂合物。在示例性实施方式中，所述对象是人。

附图说明

[0037] 图1 (A-E) 是本发明的示例性化合物的表。

[0038] 图2是显示化合物4对利血平治疗大鼠的基线自发运动活性的影响的图。

[0039] 图3是显示化合物4对利血平治疗大鼠的旋转性能的影响的图。

[0040] 图4是显示化合物4对利血平治疗大鼠的强直性昏厥的影响的图。

[0041] 图5是显示与高剂量L-DOPA相比，组合的化合物4和低剂量L-DOPA的旋转性能的图。

[0042] 图6是显示L-DOPA和化合物4的组合在6-OHDA损伤的大鼠中的作用的图。

具体实施方式

[0043] 术语“烷基”，除非另外说明，其本身或作为另一取代基的部分，表示直链或支链或环状的烃基或它们的组合，所述烷基可以是完全饱和的、不饱和的，例如单或多不饱和的，并且可以包括二价基或多价基。烷基任选地被指定为具有所述范围内的碳数，即， C_1 -

C₁₀表示具有 1至10个碳的取代或未取代烷基部分。饱和烃基的实例包括但不限于,基团如甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、叔丁基、异丁基、仲丁基,下述基团的同系物或异构体:例如,正戊基、正己基、正庚基、正辛基;环烷基,例如,环己基、(环己基)甲基、环丙基甲基,稠环类,包括例如稠和环烷基(例如萘烷)和类似物。不饱和烷基是具有一个或多个双键或三键的烷基,例如“链烯基”和“炔基”。不饱和烷基的实例包括但不限于,乙烯基、2-丙烯基、丁烯基、2-异戊烯基、2-(丁间二烯基)、2,4-戊间二烯基、3-(1,4-戊间二烯基)、乙炔基、1-丙炔基和3-丙炔基、3-丁炔基以及更高的同系物和异构体。术语“烷基”,除非另外说明,也表示包括下面更详细定义的烷基的那些衍生物,如“杂烷基”。被限定为烃基的烷基称“同烷基(homoalkyl)”。在“取代烷基”部分上存在的示例性取代基在下面进行陈述。

[0044] 术语“亚烷基”,其自身或作为另一取代基的部分表示源自烷——举例但不限于CH₂CH₂CH₂CH₂——的二价基,并且进一步包括在下面被描述为“杂亚烷基”的那些基团。典型地,烷基(或亚烷基)将具有1至24个碳原子,在本发明中具有10个或更少碳原子的那些是优选的。“低级烷基”或“低级亚烷基”是较短链的烷基或亚烷基,其一般具有8个或更少碳原子。

[0045] 术语“烷氧基”、“烷基氨基”和“烷基硫代”(或硫代烷氧基)以它们的常规意义使用,并且分别指通过氧原子、氨基或硫原子结合到分子的其余部分的那些烷基。

[0046] 术语“杂烷基”,除非另外说明,其本身或与另外的术语结合,是如上述的“烷基”,直链或支链或环状的烷基或它们的组合的亚属(subgenus),表示由许多碳原子(任选地指明的)和至少一个杂原子组成的饱和或不饱和烷基,所述杂原子优选地选自B、O、N、P、Si和S,其中氮和硫原子可以任选地氧化并且所述氮杂原子可以任选地被季铵化。杂原子(一种或多种)B、O、N、P、Si和S可以在杂烷基的任何内部位置或在所述杂烷基与分子的其余部分连接的位置,或在其对映末端。实例包括但不限于,-CH₂-CH₂-O-CH₃、-CH₂-CH₂-NH-CH₃、-CH₂-CH₂-N(CH₃)-CH₃、-CH₂-S-CH₂-CH₃、-CH₂-CH₂-S(O)-CH₃、-CH₂-CH₂-S(O)₂-CH₃、-CH=CH-O-CH₃、-Si(CH₃)₃、-CH₂-CH=N-OCH₃和-CH=CH-N(CH₃)-CH₃。两个或两个以上的杂原子可以是连续的,如,例如,-CH₂-NH-OCH₃和-CH₂-O-Si(CH₃)₃。类似地,术语“杂亚烷基”,其本身或作为另一取代基的部分表示源自杂烷基——例如但不限于,-CH₂-CH₂-S-CH₂-CH₂-和-CH₂-S-CH₂-CH₂-NH-CH₂——的二价基。对于杂亚烷基,杂原子也可以占据链末端的一端或两端(例如,亚烷基氧代、亚烷基二氧化、亚烷基氨基、亚烷基二氨基和类似物)。还进一步,对于亚烷基和杂亚烷基连接基,连接基式子书写的方向没有暗示连接基的方向。例如,式-CO₂R'-任选地表示-C(O)OR'和-OC(O)R'。

[0047] 术语“环烷基”和“杂环烷基”,除非另外说明,其本身或与其它术语结合,分别代表“烷基”和“杂烷基”的环状形式。另外,对于杂环烷基,杂原子可以占据杂环与分子的其余部分连接的位置。环烷基的实例包括但不限于,环戊基、环己基、1-环己烯基、3-环己烯基、环庚基和类似物。杂环烷基的实例包括但不限于,1-(1,2,5,6-四氢吡啶基)、1-哌啶基、2-哌啶基、3-哌啶基、4-吗啉基、3-吗啉基、四氢呋喃-2-基、四氢呋喃-3-基、四氢噻吩-2-基、四氢噻吩-3-基、1-哌嗪基、2-哌嗪基和类似物。

[0048] 术语“卤基”或“卤素”,除非另外说明,其本身或作为另一取代基的部分,表示氟、氯、溴或碘原子。此外,术语如“卤烷基”表示包括一元卤烷基和多卤烷基。例如,术语“卤(C₁-C₄)烷基”表示包括但不限于,三氟甲基、2,2,2-三氟乙基、4-氯丁基、3-溴丙基和类似

物。

[0049] 术语“芳基”，除非另外说明，表示可以是单环或多环(优选地1至3个环)的多不饱和的芳香取代基，所述多环被稠合在一起或共价连接。“芳基”种类包括与环烷基、杂环烷基和杂芳基环稠合的芳基环的结构。术语“杂芳基”是“芳基”的亚属，并且是指包含1至4个杂原子的芳基，所述杂原子优选地选自B、O、N、P、Si和S，其中氮和硫原子可以任选地氧化并且所述氮杂原子(一个或多个)任选地被季铵化。杂芳基可以通过杂原子连接到分子的其余部分。芳基和杂芳基的非限制性实例包括苯基、1-萘基、2-萘基、4-联苯基、1-吡咯基、2-吡咯基、3-吡咯基、3-吡唑基、2-咪唑基、4-咪唑基、吡嗪基、2-噁唑基、4-噁唑基、2-苯基-4-噁唑基、5-噁唑基、3-异噁唑基、4-异噁唑基、5-异噁唑基、2-噻唑基、4-噻唑基、5-噻唑基、2-呋喃基、3-呋喃基、2-噻吩基、3-噻吩基、2-吡啶基、3-吡啶基、4-吡啶基、2-嘧啶基、4-嘧啶基、5-苯并噻唑基、嘌呤基、2-苯并咪唑基、5-咪唑基、1-异喹啉基、5-异喹啉基、2-喹啉基、5-喹啉基、3-喹啉基和6-喹啉基。上述芳基和杂芳基环体系的每一种的取代基选自下述可接受的取代基。

[0050] 简言之，当用于定义取代基(例如，芳氧基、芳基硫氧基(arylthioxy)、芳基烷基)时，术语“芳基”任选地包括芳基和杂芳基环，如上面定义的。因而，术语“芳基烷基”意即包括其中芳基连接烷基的那些基团(例如，苯甲基、苯乙基、吡啶基甲基和类似物)，所述烷基包括其中碳原子(如亚甲基)已经被例如氧原子取代的那些烷基(例如，苯氧基甲基、2-吡啶氧基甲基、3-(1-萘氧基)丙基和类似物)。

[0051] 每一上述术语(例如，“烷基”、“杂烷基”、“芳基”和“杂芳基”)意即包括取代和未取代形式的所指基团。下面提供了每一类型基团的优选取代基。

[0052] 烷基和杂烷基(包括通常称为亚烷基、链烯基、杂亚烷基、杂链烯基、炔基、环烷基、杂环烷基、环链烯基和杂环链烯基)的取代基总称为“烷基取代基”，并且它们可以是选自但不限于下述的各种基团的一种或多种：取代或未取代烷基、取代或未取代杂烷基、取代或未取代芳基、取代或未取代杂芳基、取代或未取代杂环烷基、 $-OR'$ 、 $=O$ 、 $=NR'$ 、 $=N-OR'$ 、 $-NR'R''$ 、 $-SR'$ 、-卤素、 $-SiR'R''R'''$ 、 $-OC(O)R'$ 、 $-C(O)R'$ 、 $-CO_2R'$ 、 $-CONR'R''$ 、 $-OC(O)NR'R''$ 、 $-NR'C(O)R'$ 、 $-NR'-C(O)NR'R''$ 、 $-NR'C(O)_2R'$ 、 $-NR-C(NR'R''R''')=NR'''$ 、 $-NR-C(NR'R'')=NR'''$ 、 $-S(O)R'$ 、 $-S(O)_2R'$ 、 $-S(O)_2NR'R''$ 、 $-NRSO_2R'$ 、 $-CN$ 和 $-NO_2$ ，数目优选地在0至 $(2m'+1)$ 的范围内，其中 m' 是该基团的碳原子总数。 R' 、 R'' 、 R''' 和 R'''' 各自优选地独立是指氢、取代或未取代杂烷基、取代或未取代芳基例如用1至3个卤素取代的芳基、取代或未取代的烷基、烷氧基或硫代烷氧基或芳基烷基。当本发明的化合物例如包括一个以上R基时，每一R基独立地被选择，如同当 R' 、 R'' 、 R''' 和 R'''' 基中一个以上基团存在时选择它们中每一个一样。当 R' 和 R'' 与相同的氮原子连接时，它们可以与所述氮原子结合而形成5-元、6-元或7-元环。例如， $-NR'R''$ 表示包括但不限于，1-吡咯烷基和4-吗啉基。从上述取代基的讨论中，本领域技术人员将会理解术语“烷基”表示包括含有与除了氢基之外的基团结合的碳原子的基团，如卤烷基(例如， $-CF_3$ 和 $-CH_2CF_3$)和酰基(例如， $-C(O)CH_3$ 、 $-C(O)CF_3$ 、 $-C(O)CH_2OCH_3$ 和类似物)。

[0053] 与描述的烷基取代基相似，芳基和杂芳基的取代基总称为“芳基取代基”。所述取代基选自，例如：取代或未取代烷基、取代或未取代杂烷基、取代或未取代芳基、取代或未

取代杂芳基、取代或未取代杂环烷基、-OR'、=O、=NR'、=N-OR'、-NR'R''、-SR'、-卤素、-SiR'R''R'''、-OC(O)R'、-C(O)R'、-CO₂R'、-CONR'R''、-OC(O)NR'R''、-NR'C(O)R'、-NR'-C(O)NR'R''、-NR'C(O)₂R'、-NR-C(NR'R'R'')=NR''、-NR-C(NR'R'')=NR''、-S(O)R'、-S(O)₂R'、-S(O)₂NR'R''、-NRSO₂R'、-CN和-NO₂、-R'、-N₃、-CH(Ph)₂、氟(C₁-C₄)烷氧基和氟(C₁-C₄)烷基,数目范围在0至芳香环体系上的自由化合价(open valences)的总数之内;并且其中R'、R''、R'''和R''''优选地独立选自氢、取代或未取代烷基、取代或未取代杂烷基、取代或未取代芳基和取代或未取代杂芳基。例如,当本发明的化合物包括一个以上R基时,每一R基独立地被选择,如同当R'、R''、R'''和R''''基中一个以上基团存在时选择它们中每一个一样。

[0054] 在芳基环或杂芳基环的邻近原子上的取代基中的两个可以任选地用式-T-C(O)-(CRR')_q-U-的取代基取代,其中T和U独立为-NR'-、-O'-、-CRR'-或单键,并且q是0到3的整数。可选地,芳基环或杂芳基环的邻近原子上的取代基中的两个可以任选地用式-A-(CH₂)_r-D-的取代基取代,其中A和D独立为-CRR'-、-O'-、-NR'-、-S'-、-S(O)-、-S(O)₂-、-S(O)₂NR'-或单键,并且r是从1至4的整数。如此形成的新环的单键之一可以任选地用双键取代。可选地,在芳基环或杂芳基环的邻近原子上的取代基中的两个可以任选地用式-(CRR')_s-X''-(CR'R'')_d-的取代基取代,其中s和d独立为从0至3的整数,并且X''是-O'-、-NR'-、-S'-、-S(O)-、-S(O)₂-或-S(O)₂NR'-。取代基R、R'、R''和R'''优选地独立选自氢或取代或未取代(C₁-C₆)烷基。

[0055] 如本文使用的,术语“酰基”描述了包含羰基残基的取代基C(O)R。R的示例性种类包括H、卤素、取代或未取代烷基、取代或未取代芳基、取代或未取代杂芳基、和取代或未取代杂环烷基。

[0056] 如本文使用的,术语“稠环体系”表示至少两个环,其中,每个环与另一环共有至少2个原子。“稠环体系”可以包括芳族(即,芳基或杂芳基)以及饱和或未饱和的非芳族环(即,环烷基、杂环烷基)。“稠环体系”的实例是萘、吡啶、喹啉、色烯、萘烷和类似物。

[0057] 如本文使用的,术语“杂原子”包括氧(O)、氮(N)、硫(S)、硅(Si)、硼(B)和磷(P)。

[0058] 符号“R”是一般缩写,其代表“烷基取代基”或芳基取代基“(例如,选自取代或未取代烷基、取代或未取代杂烷基、取代或未取代芳基、取代或未取代杂芳基和取代或未取代杂环烷基的取代基)。

[0059] 如在此使用的短语“治疗上有效的量”表示化合物或包含本发明的化合物的组合物的这样的量,其以合理的益处/风险比例应用于任何医学治疗而对于产生一些期望的治疗效果有效(例如,通过抑制从哺乳动物的突触裂隙摄取一元胺,因而调节被治疗生物中该途径的生物学结果)。

[0060] 短语“药学上可接受的”在此被使用来指这样的化合物、材料、组合物和/或剂型,其在合理的医学判断范围内,适合用于人类和动物而无过多毒性、刺激、变态反应或其它问题或并发症,与合理的益处/风险比例相称。

[0061] 如在此使用的,短语“药学上可接受的载体”表示任何药学上可接受的物质,其可以是液体或固体。示例性载体包括媒介物、稀释剂、添加剂、液体和固体填充剂、赋形剂、溶剂、溶剂包封材料。每一载体在与制剂的其它成分相容并且对患者没有害处的意义上必须是“可接受的”。能够用作药学上可接受的载体的物质的一些实例包括:(1)糖,如乳糖、葡萄糖和蔗糖;(2)淀粉,如玉米淀粉和马铃薯淀粉;(3)纤维素和其衍生物,如羧甲基纤维素

钠、乙基纤维素和醋酸纤维素；(4) 粉末西黄蓍胶；(5) 麦芽；(6) 明胶；(7) 滑石；(8) 赋形剂，如可可油和栓剂蜡；(9) 油，如花生油、棉籽油、红花油、芝麻油、橄榄油、玉米油和大豆油；(10) 二醇，如丙二醇；(11) 多元醇，如丙三醇、山梨醇、甘露醇和聚乙二醇；(12) 酯，如油酸乙酯和月桂酸乙酯；(13) 琼脂；(14) 缓冲剂，如氢氧化镁和氢氧化铝；(15) 褐藻酸；(16) 无热原水；(17) 等渗盐水；(18) 林格氏液 (Ringer's solution)；(19) 乙醇；(20) pH 缓冲溶液；(21) 聚酯、聚碳酸酯和/或聚酐；和 (22) 在药物制剂中使用的其它非毒性相容物质。

[0062] 如上面陈述的，本发明化合物的某些实施方式可以包含碱性官能团，如氨基或烷基氨基，并且因此能够与药学上可接受的酸形成药学上可接受的盐。在这方面，术语“药学上可接受的盐”是指相对无毒的、本发明化合物的无机或有机酸的加成盐。这些盐可以在施用载体或剂型制造过程中原位制备，或通过分开地使纯化的游离碱形式的本发明化合物与合适的有机或无机酸反应以及在随后的纯化过程中分离如此形成的盐来制备。代表性盐包括氢溴化物、氢氯化物、硫酸盐、氨基磺酸盐、硫酸氢盐、磷酸盐、硝酸盐、醋酸盐、戊酸盐、油酸盐、棕榈酸盐、硬脂酸盐、月桂酸盐、苯甲酸盐、乳酸盐、甲苯磺酸盐、柠檬酸盐、马来酸盐、抗坏血酸盐、棕榈酸盐、延胡索酸盐、琥珀酸盐、酒石酸盐、萘酸盐 (naphthylate)、甲磺酸盐、羟基马来酸盐 (hydroxymaleate)、苯乙酸盐、谷氨酸盐、葡糖庚酸盐 (glucoheptonate)、水杨酸盐 (salicylate)、磺胺酸盐、2-乙氧基苯甲酸盐、甲磺酸乙酯、乙基二磺酸盐、草酸盐、异硫代硫酸盐、乳糖酸盐和月桂基磺酸盐和类似物。参见，例如，Berge 等人，(1977) “Pharmaceutical Salts”，J. Pharm. Sci. 66:1-19。

[0063] 术语“药学上可接受的盐”包括用相对无毒的酸或碱制备的活性化合物的盐，这取决于在此所述化合物上存在的特定取代基。当本发明的化合物包含相对酸性的官能度时，碱加成盐可以通过使中性形式的这种化合物与足够量期望的碱——纯的或在合适的惰性溶剂中——接触来获得。药学上可接受的碱加成盐的实例包括钠盐、钾盐、钙盐、铵盐、有机铵盐或镁盐或类似的盐。当本发明的化合物包含相对碱性的官能度时，酸加成盐可以通过使中性形式的这种化合物与足够量的期望酸——纯的或在合适的惰性溶剂中——接触来获得。药学上可接受的酸加成盐的实例包括源自无机酸的那些盐以及源自相对无毒的有机酸的盐，所述无机酸如盐酸、氢溴酸、硝酸、碳酸、一氢碳酸 (monohydrogencarbonic)、磷酸、一氢磷酸、二氢磷酸、硫酸、一氢硫酸、氢碘酸或磷酸和类似物，所述有机酸如乙酸、丙酸、异丁酸、马来酸、丙二酸、苯甲酸、琥珀酸、辛二酸、反丁烯二酸、乳酸、扁桃酸、邻苯二甲酸、苯磺酸、对甲苯磺酸、柠檬酸、酒石酸、甲磺酸和类似物。也包括的是氨基酸的盐，如精氨酸盐和类似物以及有机酸如葡糖醛酸或半乳糖醛酸的盐以及类似物 (参见，例如，Berge 等人，Journal of Pharmaceutical Science, 66:1-19 (1977))。本发明的某些具体化合物包含允许化合物转变成碱加成盐或酸加成盐的碱性和酸性官能度二者。

[0064] 中性形式的化合物优选地通过使盐与碱或酸接触并且以常规方式分离母体化合物来再生。母体形式的化合物在某些物理性质如在极性溶剂中的溶解性上与各种盐形式不同，但是在其它方面，所述盐与母体形式的化合物对于本发明的目的是等价的。

[0065] 除了盐形式以外，本发明提供了为前体药物形式的化合物。在此描述的化合物的前体药物是在生理条件下容易发生化学变化以提供本发明的化合物的那些化合物。此外，前体药物可以通过化学或生化方法在体外环境中转变成本发明的化合物。例如，当被置于

具有合适酶或化学试剂的贴剂储袋中时,前体药物可以缓慢转变成本发明的化合物。

[0066] 本发明的某些化合物可以以未溶剂合形式以及溶剂合形式——包括水合形式——存在。一般而言,所述溶剂合形式与未溶剂合的形式等效,并且包括在本发明的范围之内。本发明的某些化合物可以以多晶形式或无定形形式存在。一般而言,所有的物理形式对于本发明考虑的应用是等价的,并且拟在本发明的范围之内。“化合物或化合物的药学上可接受的盐或溶剂合物”意图包括“或”的意思,在于既是盐又是溶剂合物的材料被包括在内。

[0067] 本发明的某些化合物具有不对称碳原子(光学中心)或双键;外消旋物、非对映体、几何异构体和单独的异构体都被包含在本发明的范围之内。光学活性的(R)-和(S)-异构体可以使用手性合成子或手性试剂来制备或使用常规技术来分解。当本文描述的化合物包含烯属双键或其它几何不对称的中心时,并且除非另外指明,化合物拟包括E和Z几何异构体。同样地,所有的互变异构体形式也拟被包括。

[0068] 在此使用的外消旋的、ambiscalemic和scalemic或对映体纯的化合物的图示取自Maehr, J. Chem. Ed., 62:114-120 (1985):波形线表示对其代表的键能够产生的任何立体化学暗示的否认;实和虚的楔形是表示所显示的相对构形但不暗示任何绝对立体化学的几何说明符,以及波形轮廓线和点划线或虚线表示不确定绝对结构的对映体纯的化合物。

[0069] 术语“对映体过量”和“非对映体过量”在此可交替使用。具有单一立体中心的化合物被称为以“对映体过量”存在,具有至少两个立体中心的那些化合物被称为以“非对映体过量”存在。

[0070] 本发明的化合物也可以在组成这种化合物的一个或多个原子处包含非天然的原子同位素比例。例如,所述化合物可以用放射性同位素,如例如,氚(^3H)、碘-125 (^{125}I)或碳-14 (^{14}C)进行放射标记。本发明的化合物的所有同位素变型,不管是否具有放射性,都意图被包括在本发明的范围之内。

[0071] 术语“一元胺转运蛋白配体”是指与一元胺转运蛋白结合的任何化合物。配体包括内源的一元胺——其是给定一元胺转运蛋白的天然配体,以及药物分子和其它化合物,如已知与特定一元胺转运蛋白结合的合成分子。在一个实例中,所述配体包括放射性同位素,如氚或以其它方式标记(例如荧光)。选择适当的用于特定一元胺转运蛋白的配体在技术人员的能力之内。例如,已知的多巴胺转运蛋白配体包括多巴胺和WIN35428,已知的5羟色胺转运蛋白配体包括5-羟色胺(血清素)和西酞普兰(citalopram),而去甲肾上腺素转运蛋白的配体包括去甲肾上腺素和尼索西汀(nisoxetine)。

[0072] 术语“进食障碍”是指为避免进食或消费异常大量的食物的无法控制的冲动的异常强迫行为。这些障碍不仅影响社会安宁而且影响患者的身体健康。进食障碍的实例包括神经性厌食、食欲过盛和暴食。

[0073] 术语“神经障碍”是指哺乳动物的中枢和周围神经系统的任何状况。术语“神经障碍”包括神经退行性疾病(阿尔茨海默氏病、帕金森氏症和肌萎缩性侧索硬化)、神经精神疾病(例如,精神分裂症和焦虑症,如广泛性焦虑症)。示例性神经障碍包括MLS(小脑性共济失调)、亨廷顿氏病(Huntington's disease)、唐氏综合征(Down syndrome)、多发性硬化性痴呆、癫痫持续状态、挫伤损伤(例如,脊髓损伤和头部损伤)、病毒感染诱导的神经变

性(例如,AIDS、脑病)、癫痫症、良性健忘、闭合性颅脑损伤(closed head injury)、睡眠障碍、抑郁症(例如,双相型障碍)、痴呆、运动障碍、精神病、酒精中毒、创伤后精神紧张性精神障碍和类似病症。“神经障碍”也包括与所述障碍有关的任何状况。例如,治疗神经退行性疾病的方法包括治疗与神经退行性障碍有关的记忆力缺失和/或认知缺失的方法。示例性方法也将包括治疗或预防神经退行性疾病特有的神经元功能缺失。“神经障碍”也包括至少部分地涉及一元胺(例如去甲肾上腺素)信号传导途径的任何疾病或状况(例如心血管疾病)。

[0074] “疼痛”是一种使人不愉快的感觉和情绪体验。基于持续时间、病因学或病理生理学、机理、强度和症状,对疼痛进行了分级。术语“疼痛”在此使用是指所有种类的疼痛,包括根据刺激物或神经反应所描述的疼痛,例如,躯体疼痛(对有害的刺激物的正常神经反应)和神经病性疼痛(损伤的或改变的感觉通路的异常反应,通常没有明确的有害输入物);按时间进行分类的疼痛,例如慢性疼痛和急性痛;按其严重性进行分类的疼痛,例如,轻微的、中等的或剧烈的;以及是疾病状态或综合征的症状或结果的疼痛,例如,炎性疼痛、癌症疼痛、AIDS疼痛、关节病、偏头痛、三叉神经痛、心肌缺血和糖尿病周围神经病变疼痛(参见,例如Harrison's Principles of Internal Medicine, pp. 93-98 (Wilson等人, eds., 12th ed. 1991); Williams等人, J. of Med. Chem. 42:1481-1485 (1999), 在此各自通过引用将其全部并入。)“疼痛”也表示包括混合病因学疼痛、双重机制的疼痛、痛觉、灼痛、中枢性疼痛、感觉过敏、痛觉过敏、感觉迟钝和痛觉过敏。

[0075] 如上所述的“躯体疼痛”是指对有害的刺激如损伤或疾病,例如创伤、烧伤、感染、炎症或疾病过程如癌症的正常神经反应,其包括皮肤疼痛(例如皮肤、肌肉或关节来源的)和内脏疼痛(例如器官来源的)。

[0076] “神经病性疼痛”是一组异质性的由神经系统损伤引起的神经病状况。如上所述的“神经病性”疼痛是指由周围和/或中枢感觉通路的损伤或机能失常以及由神经系统的机能失常引起的疼痛,其中所述疼痛经常在没有明显有害输入物的情况下发生或持续。这包括与周围神经病变有关的疼痛以及中枢神经病性疼痛。一般类型的周围神经病性疼痛包括糖尿病周围神经病变(也称为糖尿病周围神经痛,或DN、DPN或DPNP)、带状疱疹后神经痛(PHN)和三叉神经痛(TGN)。某些神经病性疼痛,包括脑损伤或脊髓损伤,可以在中风、脊髓损伤后发生,以及作为多发性硬化症的结果。其它类型的疼痛——其意味着包括在神经病性疼痛的定义之内——包括来自神经病性癌症痛、HIV/AIDS诱导的疼痛、假性肢痛的疼痛和复杂区域疼痛综合征的疼痛。在示例性实施方式中,本发明的化合物是用于治疗神经病性疼痛。

[0077] 神经病性疼痛的一般临床特征包括感觉缺失、异常性疼痛(无害的刺激产生疼痛)、痛觉过敏和痛觉过敏(延迟的感知、总和以及疼痛的残感觉)。疼痛经常是疼痛类型和神经病类型例如机械的脊髓疼痛和神经根病或脊髓病的组合。

[0078] “急性痛”是对有害的化学、热或机械刺激的正常的、预测的生理反应,其典型地与忍辱性方法、创伤和疾病有关。急性痛一般是时间有限的,并且可以视为对威胁和/或产生组织损伤的刺激的反应。上述“急性痛”是指以短的持续时间或突然发作为标志的疼痛。

[0079] “慢性疼痛”发生在范围广泛的病症中,例如,创伤、恶性和慢性炎症疾病如风湿

性关节炎。慢性疼痛通常持续大于约6个月。此外，慢性疼痛的强度可与有害刺激或潜在过程的强度不成比例。上述“慢性疼痛”是指与慢性病症有关的疼痛，或这样的疼痛，其在潜在的病症消退或损伤痊愈之后持续，并且通常比所预测的潜在过程更强烈。其可能易于频繁复发。

[0080] “炎性疼痛”是响应于组织损伤和产生的炎症过程的疼痛。炎性疼痛是适应性的，原因在于其引起了促进痊愈的生理反应。然而，炎症也可以影响神经功能。炎性介质——包括由COX2酶、缓激肽引起的PGE₂和其它物质——与疼痛传输神经元上的受体结合并且改变它们的功能，这增加了它们的兴奋性并且因而增加了痛觉。许多慢性疼痛具有炎性部分。上述“炎性疼痛”是指作为炎症或免疫系统病症的症状或结果产生的疼痛。

[0081] 上述“内脏疼痛”是指位于内脏器官的疼痛。

[0082] 上述“混合病因学”疼痛是指包括炎性和神经病性部分二者的疼痛。

[0083] 上述“双重机制的”疼痛是指由周围和中枢感受作用所增强和维持的疼痛。

[0084] 上述“灼痛”是指在创伤的神经损害之后，持续灼热、异常性疼痛和痛觉过敏的综合征，其经常与血管舒缩和催汗机能失常以及随后的营养变化结合。

[0085] 上述“中枢”疼痛是指由中枢神经系统中的主要损害或机能失常引发的疼痛。

[0086] 上述“感觉过敏”是指除了特殊感觉之外，对刺激的增加的敏感度。

[0087] 上述“痛觉过敏”是指由对刺激，特别是反复的刺激异常疼痛反应以及增加的阈值为特征的疼痛综合征。其可以与异常性疼痛、感觉过敏、痛觉过敏或感觉迟钝一起发生。

[0088] 上述“感觉迟钝”是指不愉快的异常感觉，无论是自发的或引起的。感觉迟钝的具体实例是痛觉过敏和异常性疼痛。

[0089] 上述“痛觉过敏”是指对通常疼痛的刺激的反应增加。其反映了对超阈值的刺激的疼痛增加。

[0090] 上述“异常性疼痛”是指由通常不引起疼痛的刺激造成的疼痛。

[0091] 术语“疼痛”包括由神经系统的机能失常产生的疼痛：器官疼痛状态，其共有神经病性疼痛的临床特征和可能的共同病理生理学机制，但不是由神经系统的任何部分的可确认损害而开始的。

[0092] 术语“糖尿病周围神经痛”（DPNP，也称为糖尿病神经病变，DN或糖尿病周围神经病变）是指由与糖尿病有关的神经病变引起的慢性疼痛。DPNP的典型表现是脚的疼痛或麻刺感，所述疼痛或麻刺感不仅可以被描述为“灼热”或“射痛”，而且可以被描述为严重的酸痛。较少地，患者可以将所述疼痛描述为痒、撕裂或如同牙痛。该疼痛可以伴随异常性疼痛和痛觉过敏以及没有症状如麻木。

[0093] 术语“带状疱疹后神经痛”，也称为“带状疱疹后神经痛”（PHN），是作用于神经纤维和皮肤的疼痛状况。其是带状疱疹的并发症，其是水痘带状疱疹（VZV）的二次发作——最初引起禽痘。

[0094] 术语“神经性癌症疼痛”是指由癌症引起的周围神经病性疼痛，其可以由肿瘤的浸润或神经压迫直接引起，或由癌症治疗如放射治疗和化学疗法（化疗引起的神经病变）间接引起。

[0095] 术语“HIV/AIDS周围神经病变”或“HIV/AIDS相关的神经病变”是指由HIV/AIDS引

起的周围神经病变,如急性或慢性炎症性脱髓鞘性神经病(分别是AIDP和CIDP),以及作为用于治疗HIV/AIDS的药物副作用产生的周围神经病变。

[0096] 术语“假性肢痛”是指似乎来自切除的肢体处经常发生的疼痛。假性肢痛也可以发生在瘫痪之后的肢(例如,在脊髓损伤之后)中。“假性肢痛”的特征是经常是慢性的。

[0097] 术语“三叉神经痛”(TN)是指第五脑(三叉)神经的障碍,其在所述神经的分支分布的脸部区域(嘴唇、眼睛、鼻、头皮、前额、上颌和下颌)引起强烈的、穿刺的、电击样疼痛的事件。其也被称为“自杀病”。

[0098] 术语“复杂区域疼痛综合征”(CRPS)——以前称为“反射性交感神经营养不良(RSD),是一种慢性疼痛状况。CRPS的关键症状是与损伤的严重性不成比例的持续的、强烈的疼痛,其随时间变得更坏而不是更好。CRPS被分为1型和2型,并且有时称为灼痛,1型包括由组织损伤而不是周围神经引起的状况,在2型中,所述综合征是由严重的神经损伤引起的。

[0099] 术语“纤维肌痛”是指由弥散的或特定的肌肉、关节或骨痛和疲劳以及一系列其它症状为特征的慢性疼痛。在以前,纤维肌痛被称为其它名称如纤维组织炎、慢性肌肉疼痛综合征、心因性风湿病和张力性肌痛。

[0100] 术语“惊厥”是指神经障碍并且可与“癫痫发作”交互使用,尽管有许多种类型的癫痫发作,但是一些癫痫发作具有不十分明显的或轻微的症状而不是惊厥。所有类型的癫痫发作可以由脑中紊乱并且突然的电活动引起。惊厥是迅速并且无法控制的震颤。在惊厥期间,肌肉反复地收缩和松弛。

[0101] 术语“抑郁症”包括所有形式的抑郁症,其包括严重抑郁症(MDD)、双相型障碍、季节性情感障碍(SAD)和精神抑郁症。“严重抑郁症”在此可与“单相性抑郁症”和“严重抑郁”交互使用。“抑郁症”也可以包括通常与抑郁症,如各种形式的疲劳(例如,慢性疲劳综合征)和认知缺陷有关的任何状况。

[0102] II. 引言

[0103] 开发对神经障碍有效的疗法的一种策略是使用广谱的抗抑郁剂,所述抗抑郁剂同时抑制一种以上生物胺如5-羟色胺(5-HT)、去甲肾上腺素(NE)和多巴胺(DA)的再摄取。这种方法的基础是基于这样的临床和临床前证据,其显示多巴胺功能的缺乏可能与快感缺乏相关,这是抑郁症的核心症状。Baldessarini,R.J.,“Drugs and the Treatment of Psychiatric Disorders:Depression and Mania,in Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics 431-459 (9th ed 1996) Hardman 等编辑。

[0104] 本发明的示例性化合物和组合物的优点是它们通过抑制神经递质例如从突触裂隙的双重(再)摄取而增加至少两种神经递质(例如NE、5-HT和DA)的可用性的能力。Skolnick和合作者报告了一组临床前证据,其表明同时增加DA、NE和5-HT的突触可用性的抗抑郁剂治疗情况不同于只抑制NE和/或5-HT的化合物。Skolnick,P.等人,“Antidepressant-like actions of DOV-21,947:a“triple”reuptake inhibitor,” Eur.J.Pharm.2003,461,103。

[0105] 例如,Skolnick和合作者已经报道,化合物DOV 21,947((+)-1-(3,4-二氯苯基)-3-氮杂二环[3.1.0]己烷)在表达相应的人重组转运蛋白的人胚肾(HEK293)细胞中抑制5-羟色胺、去甲肾上腺素和多巴胺的再摄取(IC₅₀值分别是12、23和96nM)。Skolnick,P.等人,

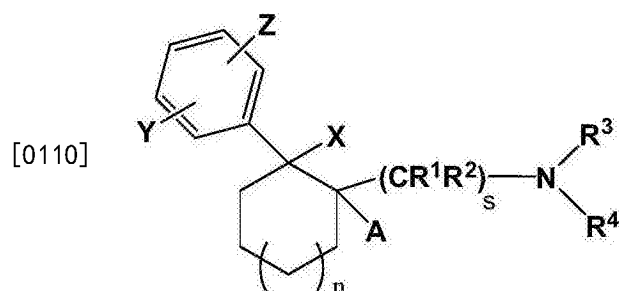
“Antidepressant-like actions of DOV-21,947: a “triple” reuptake inhibitor,” Eur. J. Pharm. 2003, 461, 99. 此外, DOV 21,947 在强迫游泳实验(用大鼠)中减少了不动的持续时间,并且在悬尾实验中也产生了剂量依赖的不动时间的减少。另外的证据可以在,例如美国专利第6,372,919号中的新三重再摄取抑制剂如DOV 21,947的临床前数据中发现,其中DOV 21,947被公开为对去甲肾上腺素和5-羟色胺摄取位具有比外消旋化合物(+)-1-(3,4-二氯苯基)-3-氮杂二环[3.1.0]己烷更大的亲和力。

[0106] 总之,化合物如DOV 21,947的临床前数据表明,双重或三重再摄取抑制剂具有作为新的临床抑郁症治疗的潜力。

[0107] III. 组分

[0108] A. 环烷胺

[0109] 在示例性实施方式中,本发明提供了具有下式的化合物:



[0111] 其中,下标n是选自0、1和2的整数;而s是选自0、1和2的整数。A选自H、取代或未取代烷基、卤素和取代或未取代卤烷基。X选自H、卤素、取代或未取代烷基、取代或未取代芳基、取代或未取代卤烷基 OR⁵和,其中R⁵选自H、取代或未取代烷基、取代或未取代杂烷基、取代或未取代芳基、取代或未取代杂芳基、酰基和S(O)₂R^{5a},其中R^{5a}选自取代或未取代烷基、取代或未取代杂烷基、取代或未取代芳基、取代或未取代杂芳基以及取代或未取代杂环烷基。

[0112] Y和Z独立地代表H、卤素、CF₃、CN、OR⁹、SR⁹、取代或未取代烷基、取代或未取代杂烷基、取代或未取代芳基、取代或未取代杂芳基、取代或未取代杂环烷基、NR¹⁰R¹¹或NO₂。Y和Z,和它们连接的原子一起,任选地结合而形成5元至7元环,在其中可以任选地具有1、2或3个杂原子。R⁹代表H、取代或未取代烷基、取代或未取代杂烷基、取代或未取代芳基、取代或未取代杂芳基、或取代或未取代杂环烷基。基团R¹⁰和R¹¹独立地代表H、OR¹²、酰基、S(O)₂R¹³、取代或未取代烷基、取代或未取代杂烷基、取代或未取代芳基、取代或未取代杂芳基、或取代或未取代杂环烷基。R¹⁰和R¹¹与它们连接的氮一起任选地结合而形成3-元、4-元、5元、6-元或7-元环,除了R¹⁰和R¹¹结合的氮之外,所述环任选地具有1个、2个或3个杂原子。符号R¹²代表H、取代或未取代烷基、取代或未取代杂烷基、取代或未取代芳基、取代或未取代杂芳基或取代或未取代杂环烷基。R¹³选自取代或未取代烷基、取代或未取代杂烷基、取代或未取代芳基、取代或未取代杂芳基和取代或未取代杂环烷基。

[0113] R¹和R²独立为H、卤素、CN、CF₃、OR⁶、取代或未取代烷基、取代或未取代杂烷基、取代或未取代芳基、取代或未取代杂芳基或取代或未取代杂环烷基。R⁶选自H、取代或未取代烷基、取代或未取代杂烷基、取代或未取代芳基、取代或未取代杂芳基和取代或未取代杂环烷基。

[0114] R³和R⁴对立代表、H、OR⁷、酰基、S(O)₂R⁸、取代或未取代烷基、取代或未取代杂烷基、

取代或未取代芳基、取代或未取代杂芳基或取代或未取代杂环烷基。 R^7 为H、取代或未取代烷基、取代或未取代杂烷基、取代或未取代芳基、取代或未取代杂芳基和取代或未取代杂环烷基。 R^8 选自取代或未取代烷基、取代或未取代杂烷基、取代或未取代芳基、取代或未取代杂芳基和取代或未取代杂环烷基的基团。

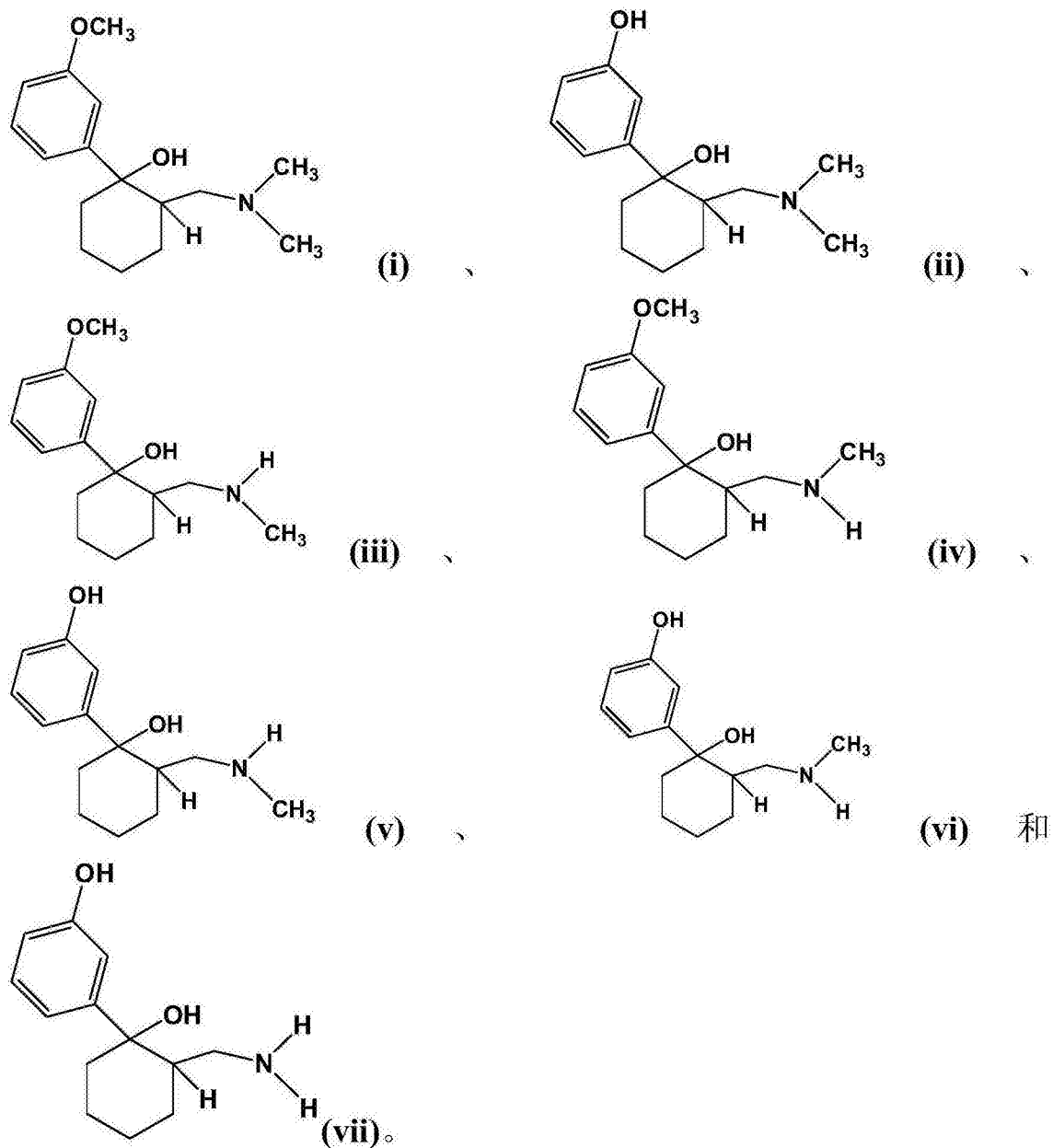
[0115] R^1 、 R^2 、 R^3 和 R^4 中的两个或多个和它们连接的原子一起,任选地结合而形成3-元、4-元、5-元、6-元或7-元环,所述环任选地包括1个、2个或3个杂原子。

[0116] Y和Z,和它们连接的原子一起,任选地结合而形成5-元、6-元或7-元环,在其中可以任选地具有1、2或3个杂原子。如对本领域技术人员是明显的,当Y和Z结合成环时,结合到所述环的原子上的取代基(例如 R^9 、 R^{10} 和 R^{11})将根据需要存在(如,并入到所述环的环状结构中)或不存在,以满足这些取代基连接的原子的化合价。

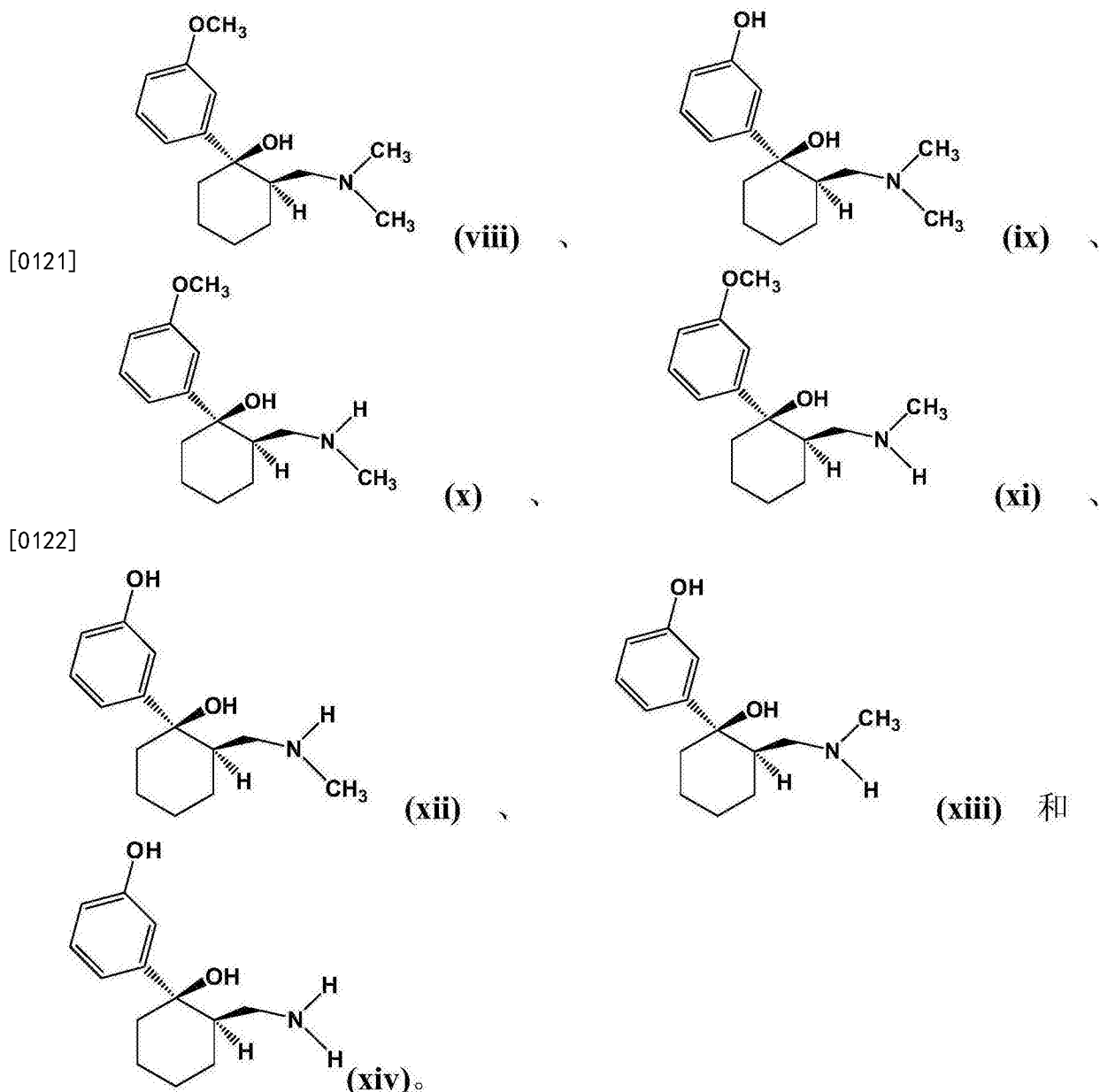
[0117] 在示例性实施方式中,Y和Z独立代表卤素、 CF_3 、CN、 OR^9 、取代或未取代烷基、取代或未取代杂烷基、取代或未取代芳基、取代或未取代杂芳基、取代或未取代杂环烷基、 NR^{10} 、 R^{11} 和 NO_2 。Y和Z和它们结合的原子一起,任选地结合而形成5-元、6-元或7-元环,所述环在其中可以任选地具有1、2或3个杂原子。

[0118] 在示例性实施方式中,本发明的化合物不具有根据下式的结构:

[0119]



[0120] 在另一示例性实施方式中,化合物不具有根据下式的结构:



[0123] 在示例性实施方式中,化合物具有如此结构以便当Y或Z是H时,那么R⁹不是选自H和取代或未取代烷基的成员。在示例性实施方式中,化合物具有如此结构以便当Y或Z是H时,那么R⁹不是选自H和未取代烷基的成员。在示例性实施方式中,化合物具有如此结构以便当Y或Z是H时,那么R⁹不是选自H、甲基和乙基的成员。

[0124] 在示例性实施方式中,化合物具有这样的结构以致R⁵不是选自H和取代或未取代烷基的成员。在示例性实施方式中,化合物具有这样的结构以致R⁵不是选自H和未取代烷基的成员。在示例性实施方式中,化合物具有这样的结构以致R⁵不是选自H、甲基和乙基的成员。

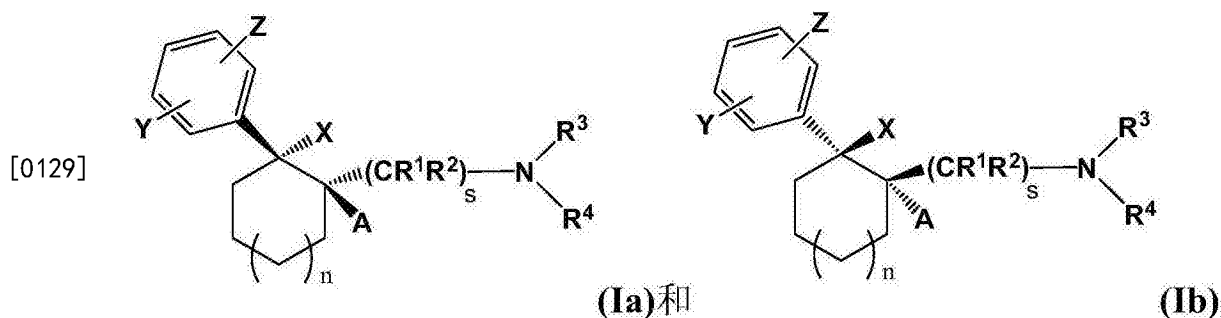
[0125] 在各种示例性实施方式中,下标s是1。在示例性实施方式中,下标n是1。在各种实施方式中,s和n都是1。

[0126] 在示例性实施方式中,Y和Z独立地选自H、卤素、CN和CF₃。在各种实施方式中,Y和Z的至少一个不是H。在示例性实施方式中,Y和Z都不是H。

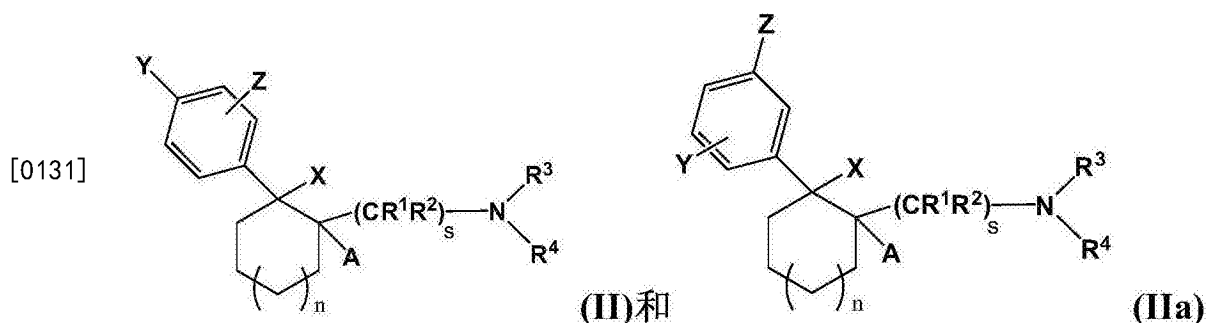
[0127] 在示例性实施方式中,R³和R⁴独立选自取代或未取代C₁-C₄烷基和取代或未取代

C₁-C₄杂烷基。在示例性实施方式中, R³和R⁴独立选自取代或未取代链烯基、取代或未取代炔基和取代或未取代环烷基。

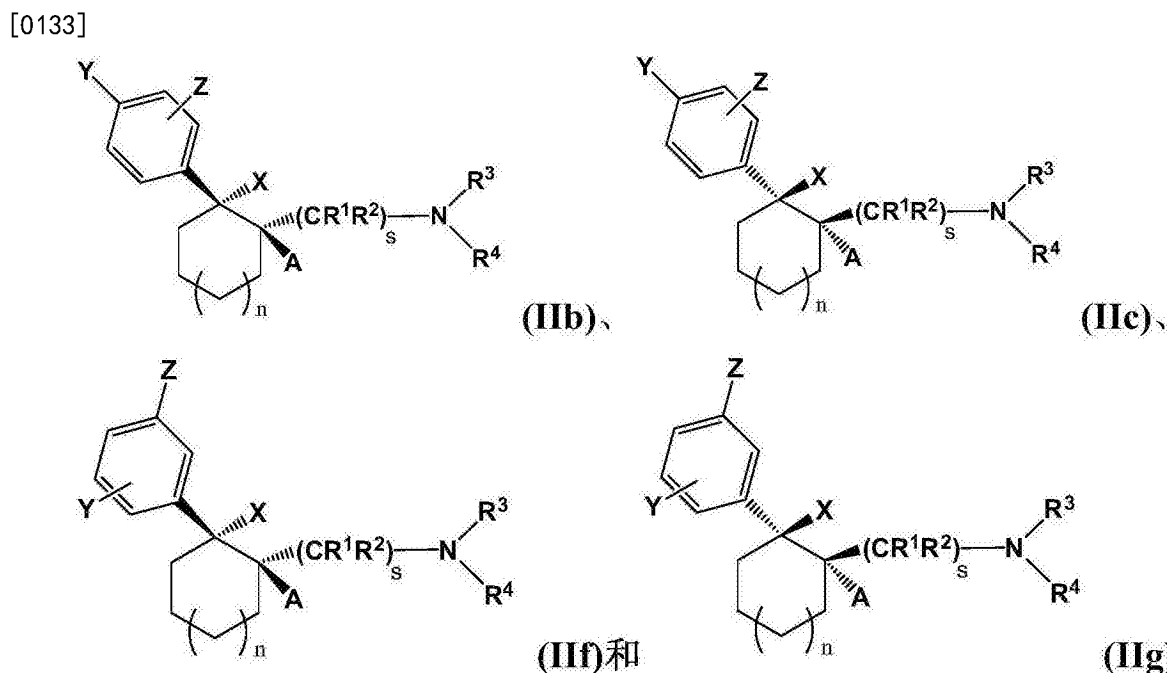
[0128] 在各种实施方式中, 本发明的化合物具有选自下述的结构:



[0130] 在选择的实施方式中, 本发明的化合物具有选自式II和IIa的结构:



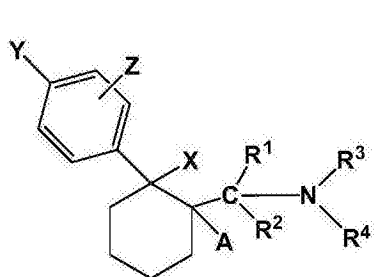
[0132] 根据式II和IIa的示例性化合物包括:



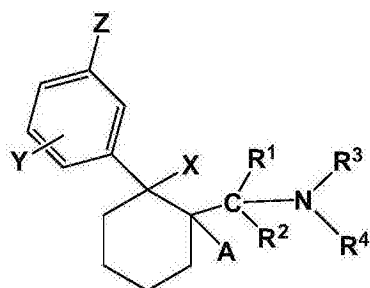
[0134] 在示例性实施方式中, Y和Z独立选自H、卤素、CN和CF₃。在示例性实施方式中, Y和Z是卤素。在示例性实施方式中, Y和Z是氯。在示例性实施方式中, s是1。在示例性实施方式中, n是1。在示例性实施方式中, R¹和R²是H。在示例性实施方式中, A是H。在另一示例性实施方式中, R¹和R²是H, 并且A是H。

[0135] 在选择的实施方式中, 本发明的化合物具有选自式III和IIIa的结构:

[0136]

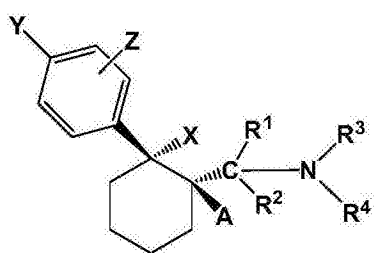


(III)

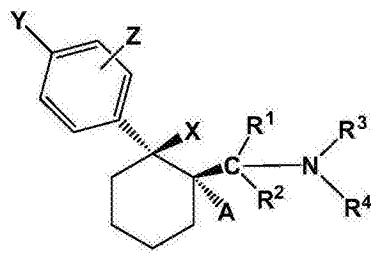


(IIIa)

[0137] 根据式III和IIIa的示例性化合物包括:

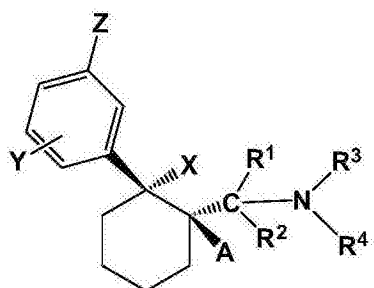


(IIIb)、

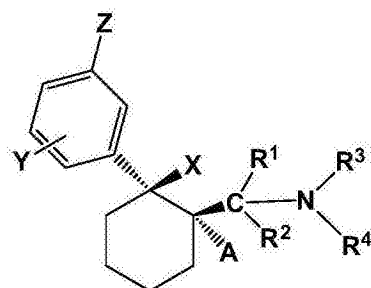


(IIIc)、

[0138]



(IIIe) 和

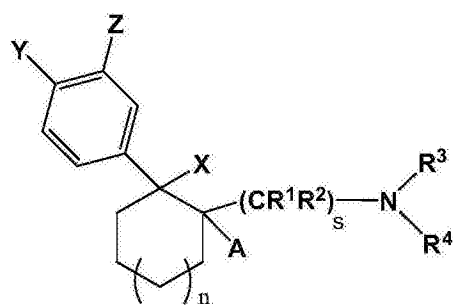


(IIIg)。

[0139] 在示例性实施方式中,Y和Z独立地选自H、卤素、CN和CF₃。在示例性实施方式中,Y和Z是卤素。在示例性实施方式中,Y和Z 氯。在示例性实施方式中,s是1。在示例性实施方式中,n是1。在 示例性实施方式中,R¹和R²是H。在示例性实施方式中,A是H。在另一示例性实施方式中,R¹和R²是H,并且A是H。

[0140] 在示例性实施方式中,化合物具有根据式(IV)的结构:

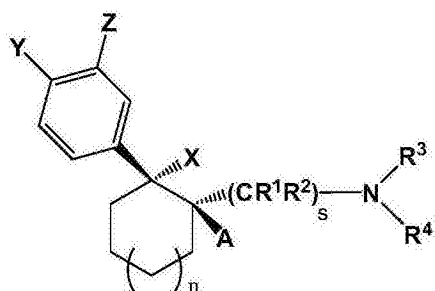
[0141]



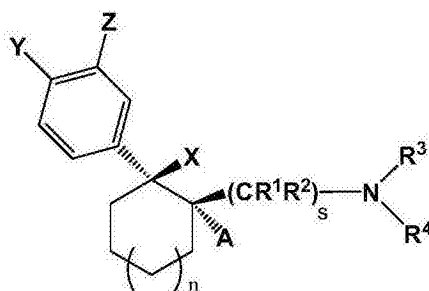
(IV)

[0142] 其中Y和Z是独立选择的卤素。在示例性实施方式中,化合物具有根 据下式的结构:

[0143]

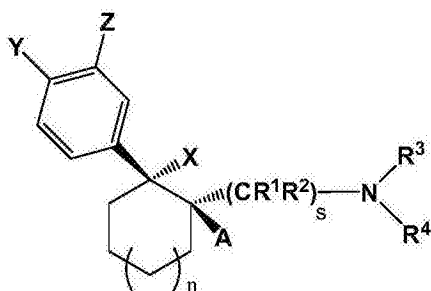


(IVa)、

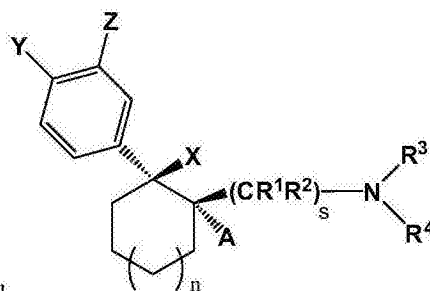


(IVb) $\circ$

[0144] 在示例性实施方式中,化合物具有根据下式的结构:



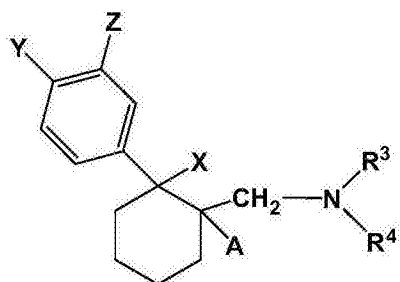
(IVa)和



(IVb) $\circ$

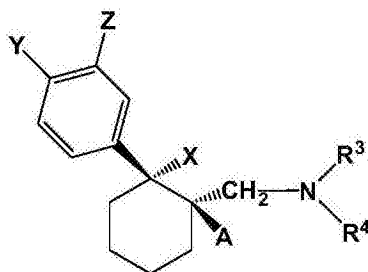
[0146] 在另一实施方式中,Y选自F和Cl。在另一实施方式中,Z选自 F和Cl。在另一实施方式中,Y是Cl而Z是Cl。在另一实施方式中, Y是F而Z是Cl。在另一实施方式中,Y是Cl并且Z是F。

[0147] 在示例性实施方式中, 化合物具有根据式 (V) 的结构:

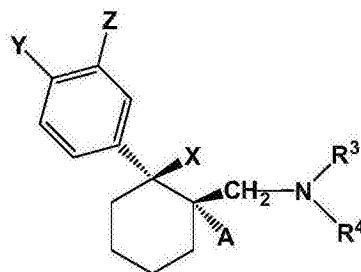


(V)

[0149] 其中Y和Z是独立选择的卤素。在示例性实施方式中,化合物具有根据下式的结构:



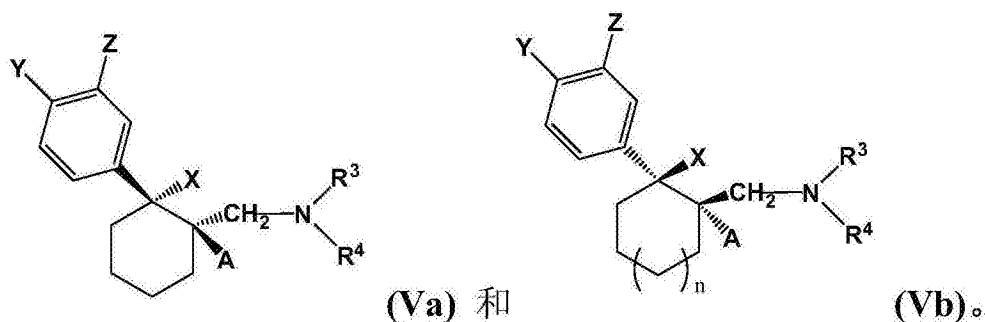
(Va)、



(Vb) $\odot$

[0151] 在示例性实施方式中,化合物具有根据下式的结构:

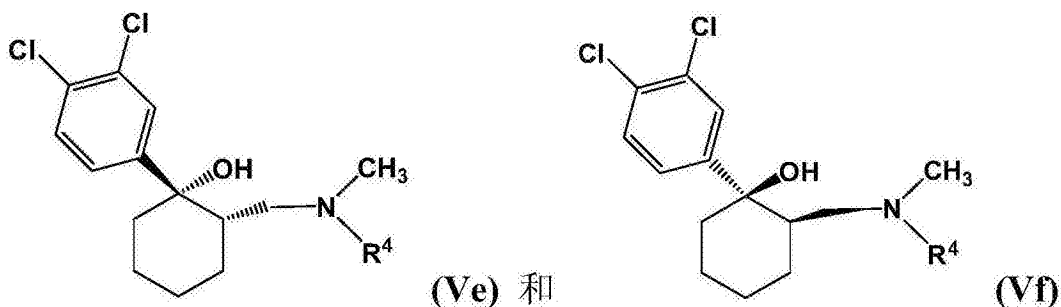
[0152]



[0153] 在另一实施方式中, Y选自F和Cl。在另一实施方式中, Z选自F和Cl。在另一实施方式中, Y是Cl并且Z是Cl。在另一实施方式中, Y是F并且Z是Cl。在另一实施方式中, Y是Cl并且Z是F。

[0154] 本发明的示例性化合物具有下式:

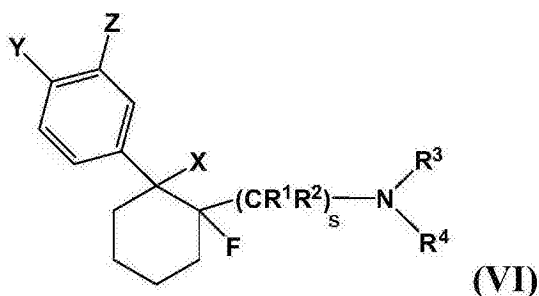
[0155]



[0156] 其中R⁴是H或CH₃。

[0157] 在示例性实施方式中, 化合物具有根据式 (VI) 的结构:

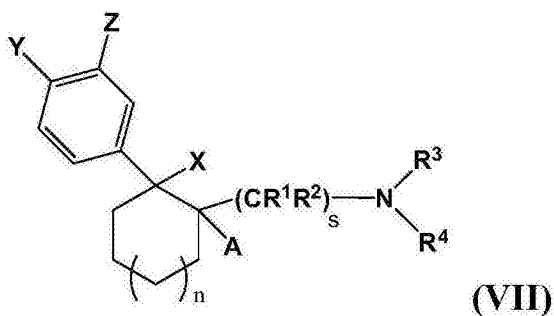
[0158]



[0159] 在另一示例性实施方式中, 有此结构的化合物具有选自Y和Z中的至少一个成员是卤素。在另一示例性实施方式中, Y和Z是卤素。在另一实施方式中, Y选自F和Cl。在另一实施方式中, Z选自F和Cl。在另一实施方式中, Y是Cl并且Z是Cl。在另一实施方式中, Y是F并且Z是Cl。在另一实施方式中, Y是Cl并且Z是F。

[0160] 在示例性实施方式中, 化合物具有根据式 (VII) 的结构:

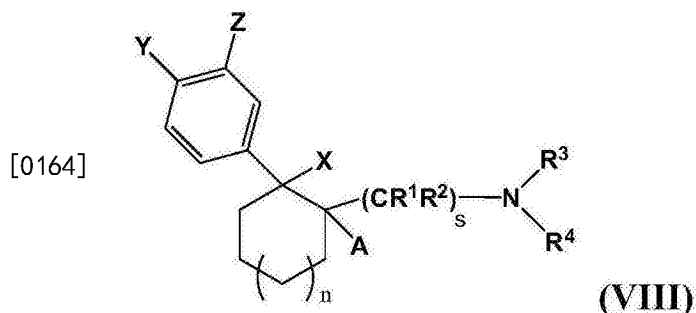
[0161]



[0162] 其中Y和Z不是H, 并且A选自取代或未取代的烷基。在另一示例性实施方式中, 具

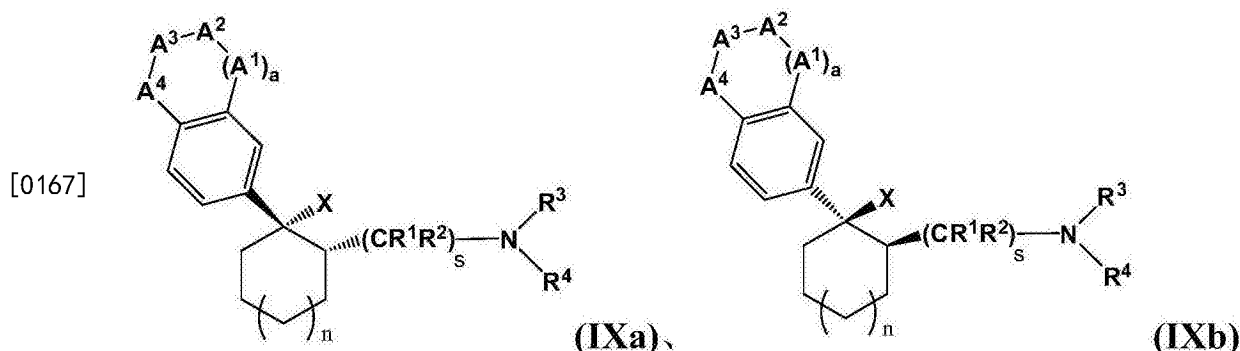
有此结构的化合物具有选自Y和Z中的至少一个成员是卤素。在另一示例性实施方式中，Y和Z是卤素。在另一实施方式中，Y选自F和Cl。在另一实施方式中，Z选自F和Cl。在另一实施方式中，Y是Cl并且Z是Cl。在另一实施方式中，Y是F并且Z是Cl。在另一实施方式中，Y是Cl并且Z是F。在示例性实施方式中，A是取代或未取代的甲基。在示例性实施方式中，A是甲基。

[0163] 在示例性实施方式中，化合物具有根据式(VIII)的结构：



[0165] 其中Y和Z不是H，并且R³和R⁴各自独立地选自H和取代或未取代的烷基。在另一示例性实施方式中，R³和R⁴各自独立地选自H和取代或未取代的烷基。在另一示例性实施方式中，R³和R⁴各自独立地选自H和甲基。在另一示例性实施方式中，具有此结构的化合物具有选自Y和Z中的至少一个成员是卤素。在另一示例性实施方式中，Y和Z是卤素。在另一实施方式中，Y选自F和Cl。在另一实施方式中，Z选自F和Cl。在另一实施方式中，Y是Cl并且Z是Cl。在另一实施方式中，Y是F并且Z是Cl。在另一实施方式中，Y是Cl并且Z是F。

[0166] 本发明的示例性化合物具有根据下式的结构：

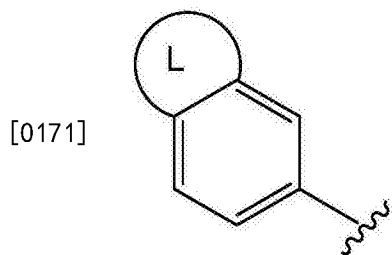


[0168] 其中A¹、A²、A³和A⁴各自独立地选自O、S、N(R^b)_b和C(R^b)_b(R^c)。下标a是选自0、1和2的整数。下标b根据需要为0或1以满足其连接的原子的化合价要求。R^b和R^c独立地选自H、卤素、CF₃、CN、OR¹⁴、SR¹⁴、NR¹⁵R¹⁶、NR¹⁵S(O)₂R¹⁴、NR¹⁵C(O)R¹⁴、S(O)₂R¹⁴、酰基、C(O)OR¹⁴、C(O)NR¹⁵R¹⁶、S(O)₂NR¹⁵R¹⁶、取代或未取代烷基、取代或未取代杂烷基、取代或未取代芳基、取代或未取代杂芳基和取代或未取代杂环烷基。每一R¹⁴、R¹⁵和R¹⁶独立选自H、酰基、取代或未取代烷基、取代或未取代杂烷基、取代或未取代芳基、取代或未取代杂芳基、取代或未取代杂环烷基，其中R¹⁴、R¹⁵和R¹⁶中的两个和它们连接的原子一起任选地结合而形成3-元、4-元、5-元、6-元或7-元环，所述环任选地具有1个、2个或3个杂原子。

[0169] 在示例性实施方式中，R^b和R^c独立地选自H、卤素、CN、卤素取代的C₁-C₄烷基(例如CF₃)和C₁-C₄烷氧基(例如OMe、OEt、OCF₃)。

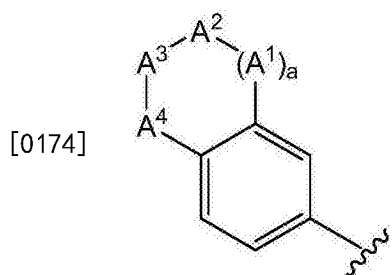
[0170] 在示例性实施方式中，Y和Z结合而形成稠环系统，其具有5-元、6-元或7-元环并且

任选地包括1个、2个或3个杂原子。因此,在一个实施方式中,苯环取代基具有下述结构:



[0172] 其中,环L是取代或未取代的、饱和或不饱和的环烷基或杂环烷基,或是取代或未取代的芳基或杂芳基。

[0173] 示例性稠环结构是:



[0175] 其中本文描述了 A^1 、 A^2 、 A^3 和 A^4 和 a 。

[0176] 本发明的化合物包括胺部分(例如伯胺、仲胺或叔胺基团)并且因此可以通过使化合物(例如游离碱)与酸接触而转化成盐形式。在示例性实施方式中,所述盐形式被产生,以将另外的油性或粘性化合物转变为更易处理的固体物质。在另一示例性实施方式中,将本发明化合物的游离碱转变成相应的盐增加了化合物在水介质中的溶解性,其能够影响生物特性,如生物利用率、药物代谢动力学和药效学。因此,任何盐形式,如本发明化合物的药学上可接受的盐,包括无机酸的盐(如盐酸盐)或有机酸的盐在本发明的范围之内。本发明化合物的任何前体药物也在本发明的范围之内。例如, R^3 和 R^4 可以是在体内可裂解以产生胺如伯胺或仲胺的任何基团。

[0177] B. 包括立体异构体的组分

[0178] 本发明的化合物可以包括一个或多个立构中心并且可以以特定的几何或立体异构形式存在。化合物可以是手性的、外消旋的或可以包括一种或多种立体异构体的组合存在。本发明包括对映体、非对映体、外消旋混合物、富含对映体的混合物以及富含非对映体的混合物。另外的不对称碳原子可以存在于取代基如烷基中。所有这些异构体及其混合物都意图包括在本发明之内。

[0179] 例如,如果需要本发明化合物的特定对映体,可以通过不对称合成,或通过用手性辅助剂衍生来制备,其中得到的非对映异构混合物被分离并且所述辅助基团被分裂,以提供纯的期望对映体。可选地,在分子含有碱性官能团如氨基,或酸性官能团如羧基时,可以与适当的光学活性的酸或碱形成非对映异构盐,之后通过本领域已知的分级结晶或层析法拆分如此形成的非对映体,并且随后回收纯的对映体。此外,经常利用应用手性固定相的层析,任选地与化学衍生作用结合(例如由胺形成氨基甲酸盐),实现对映体和非对映体的分离。

[0180] 如在此使用的,术语“富含对映体的”或“富含非对映体的”是指这样的化合物,其

具有大于约50%、优选地大于约70%并且更优选地大于约90%的对映体过量(ee)或非对映体过量(de)。一般而言,高于约90%的对映体或非对映体纯度是特别优选的,例如具有大于约95%、大于约97%和大于约99% ee或de的那些组分。

[0181] 术语“对映体过量”和“非对映体过量”在此可交互使用。具有单一立构中心的化合物被称为以“对映体过量”存在,具有至少两个立构中心的那些被称为以“非对映体过量”存在。

[0182] 例如,术语“对映体过量”在本领域中是熟知的,并且被定义为:

$$[0183] \quad ee_a = \left(\frac{a \text{ 的浓度} - b \text{ 的浓度}}{a \text{ 的浓度} + b \text{ 的浓度}} \right) \times 100$$

[0184] 术语“对映体过量”与旧术语“光学纯度”有关,因为二者都是同一现象的测量。ee的值将是0到100的数,0是外消旋纯的而100是对映体纯的。在过去也许被称为98%光学纯的化合物现在被更精确地表征为96% ee。90% ee反映了所讨论物质中一种对映体存在95%和其它物质存在5%。

[0185] 因此,在一个实施方式中,本发明提供了包含本发明化合物的第一立体异构体和至少一种另外的立体异构体的组合物。第一立体异构体可以以至少大约80%,优选地至少大约90%和更优选地至少大约95%的非对映体或对映体过量存在。在特别优选的实施方式中,第一立体异构体以至少大约96%,至少大约97%,至少大约98%,至少大约99%或至少大约99.5%的非对映体或对映体过量存在。对映体或非对映体过量可以相对于正好一种其它的立体异构体测定,或可以相对于至少两种其它立体异构体进行测定。在示例性实施方式中,对映体或非对映体过量相对于存在于混合物中的所有其它可检测立体异构体进行测定。如果在分析的混合物中立体异构体的浓度可以使用一般的分析方法如手性HPLC进行测定,那么该立体异构体是可检测的。

[0186] C. 化合物的合成

[0187] 1. 概要

[0188] 本发明的化合物可以被合成为纯的顺式异构体或外消旋混合物,或两种或两种以上非对映体的混合物。立体异构体可以在适当的合成阶段分离,例如,通过手性柱层析,如HPLC,以产生富含对映体/富含非对映体的各立体异构体,或者对映体或非对映体纯形式的各立体异构体。基于NMR联接模式,任选地与文献值结合,可以进行立体化学排布。绝对构型可以通过从已知构型的手性前体合成,或通过使用结晶材料进行X-射线晶体学测定来确定。

[0189] 根据带胺侧链的相对构型和环烷基环上的取代基来定义立体化学构型。当大于一个的取代基存在时,更高级(IUPAC)的取代基被用于确定立体化学构型。

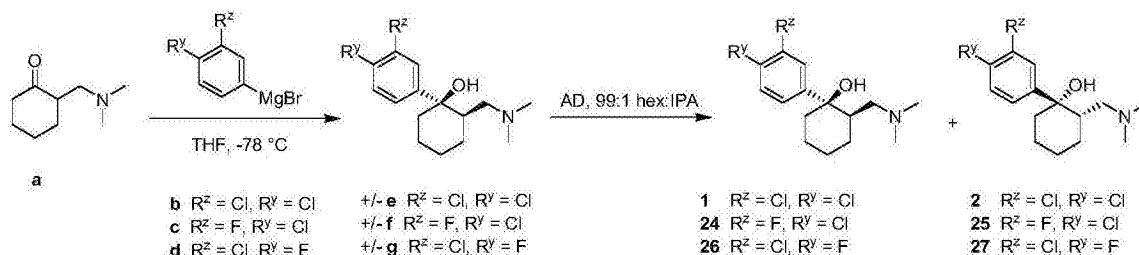
[0190] 本发明的化合物可以根据下面提出的方案进行合成。选择适当的替代试剂代替在所述方案中示出的示例性试剂从而合成期望的本发明化合物在本领域技术人员的能力之内。在必要时,省略或增加合成步骤也在本领域技术人员的能力之内。

[0191] 2. 环烷胺的一般合成

[0192] 在一个实施方式中,本发明的化合物从相应的氨基酮a合成,如下面方案1中所示。

[0193] 方案1:从酮示例性合成环烷胺

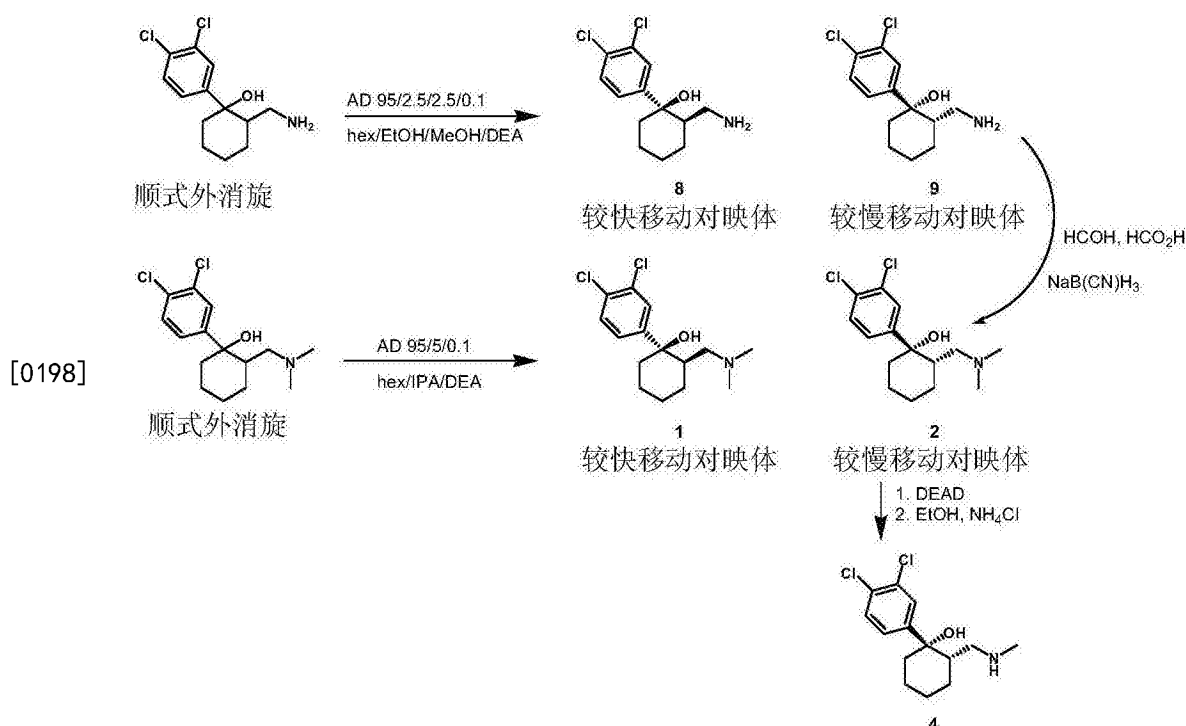
[0194]



[0195] 用芳基格式试剂(Grignard reagents) b-d 浓缩二甲氨基甲基环己酮 a 以产生外消旋的氨基醇。外消旋产物通过半制备 chiralpak AD 柱上手性层析纯化,以产生对映体 1、24 和 28, 以及 2、26 和 27。除了方案 1 中公开的 R^Y 和 R^Z 的值以外, R^Y 和 R^Z 还独立选自取代或未取代烷基、Cl、Br、F、 $\text{NR}^{10}\text{R}^{11}$ 、 OR^9 、 SR^9 以及取代或未取代的芳基。

[0196] 方案 2: 环烷胺的示例性拆分和衍生

[0197] All任abs意olu指te定con的figu所rat有ion绝sar对brit构rar型ily a



[0199] 参考方案 2, 通过将外消旋的顺式-2-(氨基甲基)-1-(3,4-二氯苯基)环己醇手性 HPLC 分离成为组成型异构体 8 (较快移动对映体) 和 9 (较慢移动对映体), 获得 2 的母体伯胺, 化合物 9。通过用蚁酸、甲醛和 氰基硼氢化钠 进行还原胺化, 将 9 转变成 2。在对外消旋的顺式-1-(3,4-二氯苯基)-2-((二甲氨基)甲基)环己醇进行手性 HPLC 分离之后, 也获得 2, 为较慢移动对映体; 用 DEAD 和酸性 EtOH 以二步法还原 2, 提供一甲基衍生物 4。

[0200] D. 药物组合物

[0201] 在示例性方面, 本发明提供了药物组合物, 其包括在此描述的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂合物, 和至少一种药学上可接受的载体。在各种实施方式中, 所述化合物是顺式异构体。在示例性实施方式中, 所述化合物具有选自式 (I) 至 (IX) 的结构。

[0202] 如下面详述的, 本发明的药物组合物可以被特别配制, 用于以固体或液体形式施用, 包括适合如下施用的那些: 口腔施用, 例如片剂、透剂(水或非水溶液或悬浮液), 肠胃

外施用(包括静脉内和肌肉内),或例如作为无菌溶液或悬浮液的硬膜外注射,或缓释制剂。本发明的药物组合物也可以被特别配制用于经皮施用。

[0203] 本发明的药物组合物可以经口腔、肠胃外、皮下、经皮、鼻、或 通过肛门栓剂施用。本发明的药物组合物也可以使用控释装置施用。

[0204] 本发明的制剂包括适合口腔和肠胃外施用,特别是肌肉内、静脉 内和皮下施用的那些。所述制剂可以方便地以单位剂型的方式存在并 且可以通过药剂学领域内熟知的任何方法制备。可以与载体材料结合 而产生单一剂型的活性成分的量将取决于被治疗的主体和具体的施用 模式而变化。可以与载体材料结合而产生单一剂型的活性成分的量一 般地是产生治疗效果而对患者没有毒性的化合物的量。一般而言,从 百分之一百计,该量范围将为大约1%至大约99%的活性成分。

[0205] 示例性单位剂量制剂是包含有效剂量的活性成分,或其适当比例,或其药学上可接受的盐的那些制剂。预防或治疗剂量的量通常随着待 治疗的状况的特征和严重性以及施用途径而变化。剂量以及或许服药 频率也将根据年龄、体重和个体患者的反应而变化。一般而言,总的 每日剂量(以单一剂量或分开的剂量)范围为大约1mg每天至大约 7000mg 每天,优选大约1mg每天至大约100mg每天,更优选大约 10mg每天至大约100mg每天,并且甚至更优选大约20mg每天至大 约100mg、至大约80mg或至60mg每天。在一些实施方式中,总的 每日剂量的范围可以在大约50mg至大约500mg每天,并且优选地, 在大约100mg至大约 500mg每天。进一步推荐,儿童、65岁以上的 患者以及肾功能或肝功能受损的那些,开始接受低剂量,并且基于个 体反应和/或血液水平滴定所述剂量。在某些情况下在这些范围外 使用 剂量可能是必要的,如本领域技术人员将会明白的。进一步,应注意 临床医生或治疗 医师结合单个患者的反应知道如何和何时中断、调节 或终止治疗。

[0206] 在某些实施方式中,本发明的制剂包括:选自环糊精、脂质体、胶囊形成剂如胆酸的赋形剂,和聚合载体例如聚酯和聚酐;以及本发 明的化合物。在某些实施方式中,前述的制剂可使本发明的化合物口 服生物利用。

[0207] 这些制剂或组合物的制备方法包括使本发明的化合物与载体和任 选地一种或多种辅助成分结合的步骤。一般而言,通过将本发明的化 合物和液体载体或细分的固体载体或两者均一并且紧密的结合,并且 如果必要,将产物成形来制备制剂。

[0208] 适合口腔施用的本发明制剂的形式可以是如下形式:胶囊、扁囊 剂、丸剂、片剂、胶囊药片、锭剂(使用调味的成分,通常是蔗糖和 阿拉伯树胶或胶黄芪)、散剂、小粒、或作为含水液体或非水液体的 溶液或悬浮液,或作为水包油或油包水的液状乳剂,或作为酞剂 或糖 浆,或作为锭剂(使用惰性成分,如明胶和甘油,或蔗糖和阿拉伯树 胶),每种包含预定量的本发明的化合物作为活性成分。本发明的化 合物也可以作为药丸、药糖剂或贴剂施用。

[0209] 在用于口腔施用的本发明固体形式(胶囊、片剂、胶囊药片、丸 剂、糖衣丸、散剂、小粒和类似物)中,活性成分与一种或多种药学 上可接受的载体如柠檬酸钠或磷酸氢钙和/或下列的任何一种混合:(1)填充剂或补充剂,如淀粉、乳糖、蔗糖、葡萄糖、甘露糖、唾液 酸和/或硅酸;(2)粘合剂,如,例如,羧甲基纤维素、藻酸盐、明胶、聚乙烯吡咯烷酮、蔗 糖和/或阿拉伯树胶;(3)保湿剂,如甘油;(4)崩解剂,如琼脂-琼脂、碳酸钙、马铃薯或木薯 淀粉、褐藻酸、某些硅 酸盐和碳酸钠;(5)溶解延迟剂,如石蜡;(6)吸收促进剂,如,季铵盐

化合物；(7) 润湿剂，如，例如，十六烷醇、单硬脂酸甘油酯 和非离子表面活性剂；(8) 吸收剂，如高岭土和膨润土；(9) 润滑 剂，如滑石、硬脂酸钙、硬脂酸镁、固体聚乙二醇、十二烷基硫酸钠 和它们的混合物；和(10) 着色剂。在胶囊剂、片剂和丸剂的情况下， 药物组合物也可以包括缓冲剂。在应用赋形剂如乳糖或乳糖以及高分 子量的聚乙二醇和类似物的软胶囊或硬胶囊中，相似类型的固体组分 也可以作为填充剂使用。

[0210] 片剂可以通过压制或成型，任选地，用一种或多种辅助成分来制 备。压制片可以使用粘合剂（例如，明胶或羟丙基甲基纤维素）、润 滑剂、惰性稀释剂、防腐剂、崩解剂（例如，乙醇酸淀粉钠或交联的 羧甲基纤维素钠）、表面活性或分散剂制备。成型片可以通过在 合适的机器中将用惰性液体稀释剂润湿的粉末状化合物的混合物成形来制 成。

[0211] 片剂和本发明的药物组合物的其它固体剂型，如糖衣丸、胶囊剂、丸剂和小粒，可以任选地刻痕或用包衣或外壳制备，如在制药领域中 熟知的肠衣和其它包衣。使用例如提供期望的释放曲线的各种比例的 羟丙基甲基纤维素、其他聚合物基质、脂质体和/或微球体，也可以配 制它们，以在其中提供活性成分的缓释或控释。它们可以被配制为速 释，例如，冻干的。它们可以通过例如过滤通过细菌截留滤器，或通 过掺入可以在无菌水中溶解的无菌固体组合物形式的消毒剂，或直接 在使用前通过一些其它无菌可注射介质来灭菌。这些组合物也可以任 选地含有乳浊剂并且可以只释放活性成分（一种或多种），或者优先 地，在胃肠道的某些部分，任选地为延迟的方式。可以使用的包埋组 分的实例包括聚合物物质和蜡。活性成分也可以成微胶囊形式，如果合 适，具有一种或多种上述赋形剂。

[0212] 口腔施用本发明化合物的液体剂型包括药学上可接受的乳剂、微 乳剂、溶液、悬浮液、糖浆和酏剂。除了活性成分外，液体剂型可以 含有本领域常用的惰性稀释剂，如，例如，水或其他溶剂、增溶剂和 乳化剂，如乙醇、异丙醇、碳酸乙酯、乙酸乙酯、苯甲醇、苯甲酸 苯 酯、丙二醇、1,3-丁二醇、油（具体地，棉籽油、落花生油、玉米油、 种子油、橄榄油、蓖麻油和芝麻油）、甘油、四氢呋喃醇、聚乙二醇 和山梨聚糖的脂肪酸酯，以及它们的混合物。

[0213] 除了惰性稀释剂，口服组合物也可以包括佐剂如湿润剂、乳化和 悬浮剂、增甜剂、调味剂、着色剂、增香剂和防腐剂。

[0214] 悬浮液，除了活性化合物之外，可以包含悬浮剂，如，例如，乙 氧基化的异十八烷醇、聚氧乙烯山梨醇和山梨聚糖酯、微晶纤维素、偏氢氧化铝(aluminum metahydroxide)、膨润土、琼脂-琼脂和胶黄芪 以及它们的混合物。

[0215] 适合肠胃外施用的本发明的药物组合物包括本发明的一种或多种 化合物，结合一种或多种药学上可接受的无菌等渗的含水或非水溶液、分散剂、悬浮液或乳剂、或可以正好在使用前重构为无菌可注射溶液 或分散剂的无菌粉末，所述药物组合物可以包含糖、醇、抗氧化剂、缓冲液、抑菌剂、使制剂与意图的受体的血液等渗的溶质或悬浮或增 稠剂。

[0216] 可以用于本发明药物组合物的合适的含水和非水载体的实例包括 水、乙醇、多元醇（如甘油、丙二醇、聚乙二醇和类似物）和其合适 的混合物，植物油如橄榄油，以及可注射的有机酯，如油酸乙酯。例 如，可以通过使用包衣材料如卵磷脂，在分散剂的情况下通过保持必 需的颗粒大小，以及通过使用表面活性剂来保持合适的流动性。

[0217] 这些组合物也可以含有佐剂如防腐剂、湿润剂、乳化剂和分散剂。可以通过包含各种抗菌剂和抗真菌剂，例如，对羟基苯甲酸酯（paraben）、氯丁醇、苯酚山梨酸和类似物 来确保防止微生物对目标 化合物的作用。在组合物中包含等渗剂如糖、氯化钠和类似物也

是期望的。此外,可以通过包含延迟吸收的剂如单硬脂酸铝和明胶,使可注射药物形式的吸收延长。

[0218] 在一些情况下,为了延长药物的作用,期望减缓药物从皮下或肌肉内注射的吸收。这可以通过使用有差水溶解性的晶体或无定形物质的液体悬浮液来实现。因而药物的吸收速率取决于其溶解速率,其又可以取决于晶体大小和晶体形式。可选地,肠胃外施用的药物形式的延迟吸收通过将所述药物溶解或悬浮在油载体中来实现。

[0219] 可注射储存形式通过形成生物可降解聚合物如聚交酯-聚乙醇酸交酯中的主题化合物的微胶囊基质来制备。取决于药物与聚合物的比例,和使用的具体聚合物的性质,药物释放的速率可以被控制。其他生物可降解聚合物的实例包括聚(原酸酯)和聚(酐)。可注射储存制剂也可以通过将药物夹带到脂质体中或与身体组织相容的微乳剂中来制备。在延迟作用片剂形式中的本发明的药物组合物或单位剂型可以包括压片剂,所述压片剂被配制为以在一段时间内提供药物的方式释放药物。存在许多包括延迟作用片剂的片剂类型,其中药物释放在施用后的一段时间间隔被阻止或直到存在某种生理状况时被阻止。可以形成将完全剂量的药物周期性释放到胃肠液中的重复作用片剂。同样地,可以形成将包含的药物持续释放累加至胃肠液中的缓释片剂。

[0220] 本发明的化合物也可以通过控释方法或通过本领域普通技术人员熟知的递送装置施用。实例包括但不限于,在美国专利号:3,845,770、3,916,899、3,536,809、3,598,123和4,008,719、5,674,533、5,059,595、5,591,767、5,120,548、5,073,543、5,639,476、5,354,556以及5,733,566中描述的那些,其每一个通过引用并入本文。使用例如羟丙基甲基纤维素、其它的聚合物基质、凝胶、渗透膜、渗透系统、多层包衣、微粒、脂质体、微球体或它们的组合,这些剂型可以用于提供一种或多种活性成分的缓释或控释,从而以不同比例提供期望的释放谱。可以容易地选择本领域普通技术人员已知的合适的控释制剂——包括本文描述的那些,用于与本发明的化合物一起使用。本发明因而包括单一剂型,其适用于口腔施用,例如但不限于,片剂、胶囊剂、凝胶管(gelcap)和适合用于控释的胶囊药片。

[0221] 所有控释药物产品具有共同的目标——改进药物治疗好于它们的非控制对应物达到的治疗。理想地,最佳设计的控释制剂在医学治疗中的使用特征在于在最短时间内最小量的药物用于治愈或控制状况。控释制剂的益处包括药物的延长活性、减少的给药频率以及增加的患者依从性。此外,控释制剂可以用于影响作用开始的时间或其它特性,如药物的血液水平,并且进而可影响副(如不利的)作用的发生。

[0222] 大多数控释制剂被设计为最初释放可迅速产生期望治疗效果的药物(活性成分)量,并逐渐不断地释放其它量的药物,以在长时间内保持这种治疗水平或预防效果。为了在体内保持药物的这种恒定水平,所述药物必须以将代替被身体代谢和排泄的药物量的速率从所述剂型释放。活性成分的控释可以通过各种条件刺激,所述条件包括但不限于,pH、温度、酶、水或其它的生理状况或化合物。

[0223] 本发明的药物也可以被配制为经皮的、局部的和粘膜剂型,其形式包括但不限于,滴眼液、喷雾剂、气溶胶、霜剂、洗剂、膏剂、凝胶、溶液、乳剂、悬浮液或其它本领域已知的形式。参见,例如,Remington's Pharmaceutical Sciences,16th and 18th eds.,Mack Publishing,Easton PA(1980&1990);和Introduction to Pharmaceutical Dosage

Forms, 4th ed., Lea & Febiger, Philadelphia (1985)。经皮剂型包括“储袋型”或“基质型”贴剂,其可以应用到皮肤并且戴一段特定的时间以允许期望量的活性成分渗透。

[0224] 本发明包括的合适的赋形剂(例如,载体和稀释剂)和可以用于提供经皮、局部和粘膜剂型的其它材料对于制药领域内的技术人员来说是熟知的,并且取决于给定药物组合或剂型将要施用的具体组织。

[0225] 取决于待治疗的具体组织,另外的成分可以在用本发明的活性成分治疗之前、同时或治疗之后使用。例如,渗透增强剂可以用于辅助将活性成分递送到组织。

[0226] 药物组合或剂型的pH,或药物组合或剂型施用的组织的pH也可以被调节,以改善一种或多种活性成分的递送。类似地,溶剂载体的极性、其离子强度或张力可以被调节以改善递送。化合物如硬脂酸盐也可以被加入到药物组合或剂型中,以有利地改变一种或多种活性成分的亲水性或亲脂性,从而改善递送。在这方面,硬脂酸盐可充当制剂的脂质载体、作为乳化剂或表面活性剂并且作为递送-增强剂或渗透-增强剂。不同的活性成分的盐、水合物或溶剂合物可以用于进一步调节形成的组合物的性质。

[0227] 当本发明的化合物作为药物施用给人和动物时,它们本身可以给与或作为药物组合物给与,所述药物组合物包含例如0.1%至99.5%的活性成分,结合药学上可接受的载体。

[0228] 本发明的制剂可以口腔和肠胃外给药。它们当然以适合各施用途径的形式给与。例如,它们以片剂或胶囊剂的形式、通过注射以及通过静脉内施用而给药。在一个实施方式中,口腔施用是优选的。

[0229] 如在此使用的,短语“肠胃外的施用”和“肠胃外施用”表示除了肠内和局部施用、经常通过注射的施用模式,并且包括而限于,静脉内、肌肉内、动脉内、鞘内、囊内、眶内、心脏内、皮内、腹膜内、经气管、皮下、表皮下、关节内、囊下、蛛网膜下、脊柱内和基质内(intrastemal)注射和输注。

[0230] 选择的剂量水平将取决于多个因素,包括使用的本发明的特定化合物、或其酯、盐或酰胺的活性,施用途径,施用时间,被使用的特定化合物的排泄或代谢速度,治疗的持续时间,与使用的特定化合物结合使用的其它药物、化合物和/或材料,被治疗的患者的年龄、性别、体重、状况、一般健康和以前的病史,以及医学领域内熟知的类似因素。

[0231] 具有本领域普通技术的医师或兽医能够容易地确定并开出需要的有效量的药物组合物。例如,医师或兽医可以开始以低于需要的水平,给予用于药物组合物的本发明化合物,以获得期望的治疗效果并且逐渐增加剂量直到达到期望的效果。

[0232] 一般而言,合适的本发明化合物的每日剂量将是这样的化合物量,其是有效产生治疗效果的最低剂量。这样的有效剂量将一般取决于上面描述的因素。一般而言,对于患者,本发明化合物的口腔、静脉内、脑室内和皮下剂量范围为大约0.005mg每千克至大约5mg每千克体重每天。在示例性实施方式中,本发明的化合物的口腔剂量范围为每天大约10mg至大约300mg。在示例性实施方式中,本发明的化合物的口腔剂量范围为每天大约20mg至大约250mg。在示例性实施方式中,本发明的化合物的口腔剂量范围为每天大约100mg至大约300mg。在示例性实施方式中,本发明的化合物的口腔剂量范围为大约10mg至大约100mg每天。在示例性实施方式中,本发明的化合物的口腔剂量范围为大约25mg至大约50mg每天。在示例性实施方式中,本发明的化合物的口腔剂量范围为大约50mg至大约

200mg每天。上面描述的剂量范围的每一个可以作为单位剂量制剂配制。

[0233] 术语“治疗(treatment)”或“治疗(treating)”意图包括疗法,防止复发和急性症状的改善。注意“治疗”是指症状的改善和隐匿状况的消退中的任一种或者两者。在本发明的许多状况中,本发明化合物或组合物的施用可以不直接作用于疾病状态,但是作用于某些有害的症状,而该症状的改善则导致所述疾病状态的一般性改善和期望的改善。本发明的化合物也可以被用于防止疾病(预防)。

[0234] 接受这种治疗的患者是需要其的任何动物,一般包括灵长类——特别是人,和它的哺乳动物如马、牛、猪和绵羊以及家禽和宠物。

[0235] 本发明的化合物和药物组合物可以与其它的药物联合施用,所述药物例如抗菌剂,如青霉素、头孢霉素、氨基糖苷类和糖肽。因而联合治疗包括以这样的方式连续的、同时的和单独施用活性化合物:当后来的药物被施用时,首先施用的药物的治疗效果没有完全消失。

[0236] 在示例性实施方式中,显示本发明化合物治疗有效的适应症的对象不另外需要使用本发明的化合物或落在包含本发明化合物的结构种类范围内的化合物进行治疗。

[0237] IV. 方法

[0238] A. 结合一元胺转运蛋白

[0239] 在本发明的不同方面提供了将本发明的化合物结合一元胺转运蛋白的方法。所述方法包括使一元胺转运蛋白与本发明的化合物接触。

[0240] 本发明进一步提供了抑制一元胺转运蛋白配体与一元胺转运蛋白(如5-羟色胺转运蛋白、多巴胺转运蛋白和去甲肾上腺素转运蛋白)结合的方法。所述方法包括使一元胺转运蛋白与本发明的化合物接触。在示例性实施方式中,一元胺转运蛋白配体是内源的一元胺,如5-羟色胺、多巴胺或去甲肾上腺素。在另一示例性实施方式中,所述配体是药物分子或已知与一元胺转运蛋白具有结合亲和力的另一小分子。在另一示例性实施方式中,一元胺转运蛋白配体是已知与一元胺转运蛋白结合的放射性标记的化合物。

[0241] 在示例性实施方式中,使用体外结合实验,如本文中描述的那些,显示配体结合的抑制,在示例性实施方式中,与载体相比,本发明的化合物抑制在大约1%和约100%之间、优选地在约10%和约100%之间、更优选地在约20%和约90%之间的平均结合。平均结合的抑制优选地是剂量依赖性的。

[0242] B. 一元胺转运蛋白活性的抑制

[0243] 在各种实施方式中,本发明提供了调节(例如抑制、增加)至少一种一元胺转运蛋白,如5-羟色胺转运蛋白、多巴胺转运蛋白和去甲肾上腺素转运蛋白的活性的方法。所述方法包括使一元胺转运蛋白与本发明的化合物接触。在示例性实施方式中,通过给对象施用治疗有效量的本发明的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂合物,使一元胺转运蛋白与本发明的化合物接触。所述对象可以是人。在示例性实施方式中,一元胺转运蛋白是多巴胺转运蛋白(DAT)、5-羟色胺转运蛋白(SERT)或去甲肾上腺素转运蛋白(NET)。在各种示例性实施方式中,本发明的化合物抑制至少两种不同的一元胺转运蛋白的活性。可以使用本领域内已知的分析,测量一元胺转运蛋白活性的抑制。示例性分析方式包括体外功能摄取分析。在示例性实施方式中,功能性摄取分析利用了表达期望的一元胺转运蛋白的适当细胞系。在各种示例性实施方式中,功能性摄取分析利用了分离自适当生物体的脑组织的

突触体。可选地,使用本领域内已知的受体结合实验,例如利用合适的膜制剂,评价一元胺转运蛋白活性的抑制。示例性分析包括用本发明的化合物以及参考化合物治疗测试目标(例如大鼠),之后分离脑组织并且体外分析受体占有率,如本文中所述的。

[0244] C. 一元胺摄取的抑制

[0245] 在不同的方面,本发明提供了抑制细胞摄取至少一种一元胺(例如多巴胺、5-羟色胺、去甲肾上腺素)的方法。所述方法包括使细胞与本发明的化合物接触。在示例性实施方式中,所述细胞是脑细胞,如神经元或神经胶质细胞。在一个实例中,一元胺摄取的抑制发生在体内。在生物体中,一元胺如多巴胺或5-羟色胺的神经元摄取(也称为再摄取)从例如突触裂隙发生。因此,在一个实施方式中,神经元细胞与哺乳动物的突触裂隙接触。在另一示例性实施方式中,一元胺摄取的抑制发生在体外。在那些方法中,细胞可以是脑细胞,如神经元细胞或细胞类型,其表达重组一元胺转运蛋白。

[0246] 在一个实施方式中,化合物抑制至少两种不同的一元胺的摄取。这可以,例如,通过使用同时表达多种不同的一元胺转运蛋白的细胞类型(如分离的突触体),进行各种体外功能摄取分析来显示,或者可以通过使用两种不同的细胞类型——各自表达不同的一元胺转运蛋白如重组多巴胺转运蛋白——和适当的标记的一元胺来显示。在功能性一元胺摄取分析中,当抑制剂(例如本发明的化合物)具有约0.1nM至约10 μ M的IC₅₀,优选地约1nM至约1 μ M,更优选地约1nM至500 nM,并且甚至更优选地约1nM至约100nM时,一元胺摄取的抑制被证明,如本文下面描述的那些。

[0247] D. 神经障碍的治疗

[0248] 在另一方面,本发明提供了通过抑制至少一种一元胺转运蛋白的活性,治疗神经障碍的方法。所述方法包括将治疗有效量的本发明的组合物或化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂合物施用给需要其的对象。在示例性实施方式中,所述哺乳动物对象是人。在另一示例性实施方式中,本发明的化合物抑制至少两种不同的一元胺转运蛋白的活性。例如,本发明的化合物抑制5-羟色胺转运蛋白、多巴胺转运蛋白和去甲肾上腺素转运蛋白中的至少两种的活性。一元胺转运蛋白活性的抑制可以通过功能性一元胺摄取分析来显示,如本文下面所述。

[0249] 化合物活性的证明可以在各种本领域公认的动物模型中进行。例如,本发明化合物的抗抑郁活性可以通过使用适当的动物抑郁症模型,如大鼠强迫游泳实验(Rat Forced Swim Test)、小鼠悬尾实验(Mouse Tail Suspension Test)和大鼠自发活动分析来显示。大鼠强迫游泳实验也适合用于具有针对一种以上一元胺转运蛋白(混合的一元胺转运蛋白活性)的活性的化合物的分析。例如,游泳活动的增加可表示5-羟色胺再摄取抑制,而上爬活动的增加可表示去甲肾上腺素再摄取抑制。

[0250] 在不同的实施方式中,本发明的化合物在至少一种动物模型中具有活性,所述动物模型可以用于测量化合物的活性和估计它们在治疗神经障碍中的效力。例如在动物模型用于抑郁症(例如平均不动)时,与载体相比,当本发明的化合物在至少一种动物模型中抑制的平均不动为约5%至约90%、优选地约10%至约70%、更优选地约10%至约50%,更优选地约15%至约50%时,则其具有活性。在各种实施方式中,本发明的化合物在治疗的动物和施用载体的动物之间在测定终点产生类似的差距。

[0251] 在各种实施方式中,本发明提供了实现抗抑郁样效果的方法。所述方法包括将治

疗有效量的本发明的组合物或化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂合物施用给需要其的哺乳对象。抗抑郁样效果可以使用动物的疾病模型如本文描述的那些进行测量。

[0252] 在各种示例性实施方式中,神经障碍选自抑郁症(例如严重抑郁症、双相型障碍、单相性精神障碍、心境恶劣和季节性情感障碍)、认知缺失、纤维肌痛、疼痛(例如神经病性疼痛)、睡眠相关的障碍(例如睡眠呼吸暂停、失眠、嗜眠病、猝倒症)——包括由下述产生的那些睡眠障碍:精神病状况、慢性疲劳综合征、注意力缺陷障碍(ADD)、注意力缺陷多动障碍(ADHD)、腿多动综合征、精神分裂症、焦虑症(例如广泛性焦虑症、社交焦虑症、恐慌症)、强迫症、创伤后精神紧张性精神障碍、季节性情感障碍(SAD)、经前期烦躁不安、绝经后血管舒缩症状(例如潮热、盗汗)以及神经退行性疾病(例如帕金森氏症、阿尔茨海默氏病和肌萎缩性侧索硬化)、狂躁状况、心境恶劣、循环情感性障碍、肥胖、和物质滥用或依赖(例如可卡因成瘾、烟碱成瘾)。在示例性实施方式中,所述神经障碍是抑郁症,如严重抑郁症。在示例性实施方式中,本发明的化合物用于治疗两种状况/病症,其是共病(comorbid),如认知缺失和抑郁症。

[0253] 神经障碍包括脑功能障碍,包括但不限于,老年性痴呆、阿尔茨海默型痴呆、认知记忆缺失、健忘症/遗忘综合征、癫痫症、意识障碍、昏迷、注意力低下、言语障碍、Lennox综合征、孤独症和多动综合征。

[0254] 神经病性疼痛包括但不限于疱疹后(或带状疱疹后)神经痛、反射性交感神经营养不良综合征/灼痛或神经创伤、假性肢痛、腕管综合征和周围神经病变(如糖尿病神经病变或由慢性酒精滥用引起的神经病)。

[0255] 可以使用本发明的方法治疗的其它示例性疾病和状况包括肥胖;周期性偏头痛或偏头痛;尿失禁,包括但不限于,无意识的排尿、尿泄露或渗漏、应力性尿失禁(SUI)、急迫性尿失禁、尿运动性尿失禁(urinary exertional incontinence)、反射性尿失禁、被动性尿失禁和溢出性尿失禁;以及男性或女性的性功能障碍,包括但不限于,由心理和/或生理因素引起的性功能障碍、勃起功能障碍、早泄、阴道干燥、缺乏性兴奋、无法获得高潮和性心理障碍,包括但不限于,抑制性欲、抑制性兴奋、抑制女性高潮、抑制男性高潮、功能性性交困难、功能性阴道痉挛以及非典型性心理障碍。

[0256] 在示例性实施方式中,所述神经障碍是肥胖,并且供应给患者的化合物的治疗有效量是足够的,以便所述患者感到满足。

[0257] 在示例性实施方式中,本文描述的化合物治疗/预防中枢神经疾病而不对所述化合物成瘾。

[0258] 提供了下述实施例,以说明本发明的示例性特征。

[0259] 实施例

[0260] 提供了下列实施例以说明选择的本发明的实施方式,但不被解释为限制其范围。

[0261] 实施例1

[0262] 1a. 一般过程

[0263] 下面,在实施例中,除非另外指出,使用下列的一般实验过程:使用所有的商业试剂而不进一步纯化。无水反应在N₂下、在火焰干燥的玻璃器皿中进行。在具有三甲基硅烷(TMS)作为内部参考的氘氯仿或甲醇-d₄中,在Varian 400MHz光谱仪上记录NMR谱。应用在254 nm检测的ISCO Combiflash系统或使用ISCO正相硅胶管,进行硅胶柱色谱。

[0264] 1b. 分析型HPLC

[0265] 在与Agilent Zorbax RX-C18 5 μ m、4.6 $\times$ 250mm柱连接的Hewlett Packard Series 1100泵上进行分析型HPLC,在Hewlett Packard Series 1100UV/Vis检测仪上检测,该检测仪在214和254nm处监测。典型的流速=1ml/min。使用三种不同的HPLC柱和不同的洗脱方案。例如, (1)Agilent Zorbax RX-C18 5 μ m,4.6 $\times$ 250mm柱,其运行线性梯度。溶剂A=H₂O w/0.05%TFA,溶剂B=MeCN w/0.05%TFA。时间0min= 5%溶剂B,时间4min=40%溶剂B,时间8min=100%溶剂B, 12min=5%溶剂B,20min=5%溶剂B; (2) Phenomenex 3 μ C18柱, 其运行3分钟梯度:5 $\rightarrow$ 100%B(乙腈/0.1%甲酸)和溶剂A(水/0.1%甲酸); (3) Phenomenex 5 μ C18柱,其运行5分钟5 $\rightarrow$ 100%B梯度,其中溶剂B(乙腈/0.1%甲酸)和溶剂A(水/0.1%甲酸)。

[0266] 1c. 反相HPLC纯化

[0267] 使用Phenomenex 5 μ 、C18 (50 $\times$ 21.2mm) 柱,在吉尔森 (Gilson) 系统上进行反相HPLC纯化。标准分离方法是:10分钟的溶剂A(水 /0.1%甲酸)中的10 $\rightarrow$ 100%B(乙腈/0.1%甲酸)梯度。粗制的样品典型地溶于MeOH。通过Genovac浓缩组分(在低压下离心)。

[0268] 1d. GC-MS

[0269] 用与Hewlett Packard 5973系列质量选择检测器 (Mass Selective Detector) 连接的HP1柱(30米,0.15 μ 膜厚),在Hewlett Packard 6890 Series GC系统上进行气相色谱。使用下列线性温度梯度:100 $^{\circ}$ C5分钟,然后20 $^{\circ}$ C/min至320 $^{\circ}$ C。在320 $^{\circ}$ C保持10分钟。

[0270] 1e. LCMS

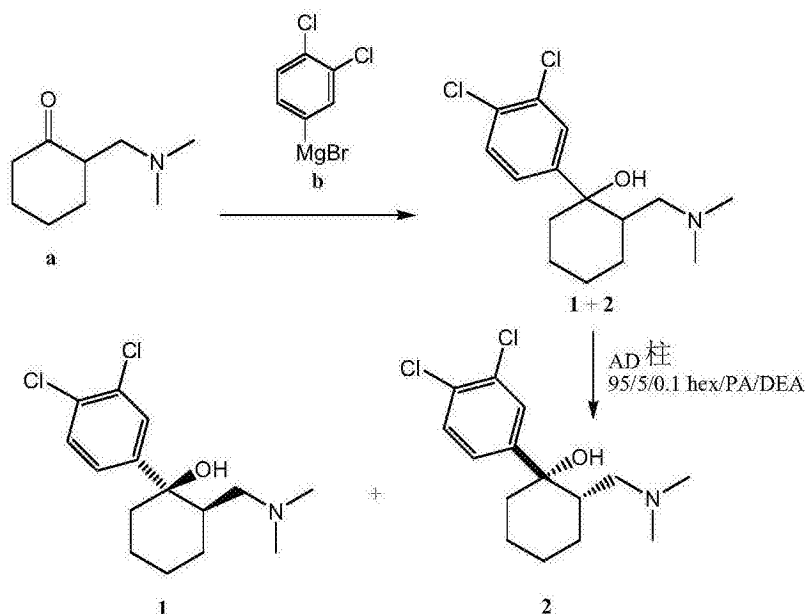
[0271] 在与Micromass Platform LC连接的Agilent 1100Series系统上进行 LCMS。使用下列柱和梯度:柱:Luna C18 (2),3 μ m粒径30 $\times$ 2.0mm 柱尺寸。流速=0.5mL/min,溶剂A=0.1M NH₄Ac在95%H₂O、5% MeOH中,pH 6.0,溶剂B=溶剂B:0.1M NH₄Ac在MeOH中。线性梯度具有6次输入:时间0min=100%溶剂A,时间10min=100%溶剂B,时间12min=100%溶剂B,时间12min 10sec=100%溶剂A, 时间14min=100%溶剂A,时间14min 20sec=100%溶剂A。

[0272] 1f. 微波 (μ W) 重结晶

[0273] 粗制盐(例如HCl盐)被加载到具有搅拌棒的微波容器中。加入重结晶溶剂并且在目标温度下加热所述容器一段给定时间。所述容器在反应器中冷却至50 $^{\circ}$ C,然后移出并且被允许缓慢冷却至RT。N,N-二甲基胺典型地在EtOAc或EtOAc:CH₃CN (2:1) 中重结晶。N-Me或伯胺典型地在CH₃CN中重结晶。

[0274] 实施例2

[0275] 2a. 实验方案和表征数据

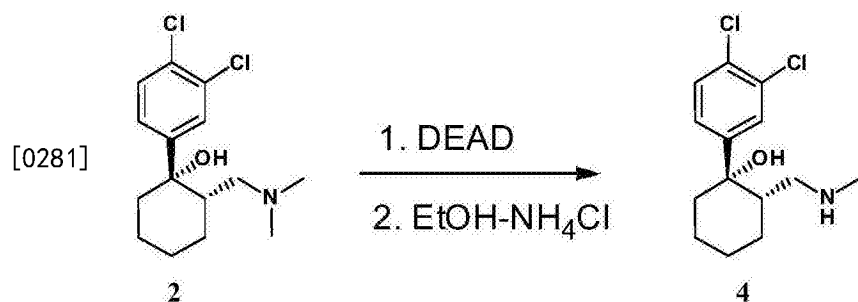


[0277] 在 -78°C ，向酮**a** (2.0g, 13mmol) 的THF (20mL) 溶液中加入 3,4-二氯苯基溴化镁 (0.5M, 在THF中, 38mL, 19mmol)。在被30 分钟内升温至 0°C 之前, 在 -78°C 将反应混合物搅拌30分钟。向反应混合物加入饱和 NH_4Cl 溶液 (30mL) 以终止反应。用乙醚 ($2 \times 100\text{mL}$) 萃取得到的产物。干燥并浓缩合并的萃取物。残余物进行硅胶柱层析 (醋酸乙酯/己烷/ Et_3N = 1:10:0.1), 以产生1和2的外消旋混合物 (3.5g, 90%)。通过手性AD柱分离所述外消旋混合物 (己烷 / $i\text{PrOH}$ /DEA = 95/5/0.1, 作为洗脱液), 以产生纯的1 (较快移动对映异构体) 和2 (较慢移动对映异构体)。

[0278] 2a1. 1/2的数据

[0279] ^1H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 7.73 (d, $J = 1.6\text{Hz}$, 1H), 7.52 (d, $J = 8.4\text{Hz}$, 1H), 7.47 (dd, $J = 1.6, 8.4\text{Hz}$, 1H), 3.01 (dd, $J = 13.2, 10.4\text{Hz}$, 1H), 2.76 (s, 3H), 2.65 (s, 3H), 2.57 (dd, $J = 2.0, 13.2\text{Hz}$, 1H), 2.28 (m, 2H), 1.9 (m, 2H), 1.70 (m, 2H), 1.6 (m, 2H); ^{13}C NMR (100MHz, CD_3OD) δ 148.86, 132.32, 130.32, 127.49, 125.08, 74.11, 60.22, 45.03, 41.22, 40.29, 25.71, 24.64, 21.16; ESI MS m/z 302.1, 304.0。

[0280] 2b. 环烷胺的脱烷基化

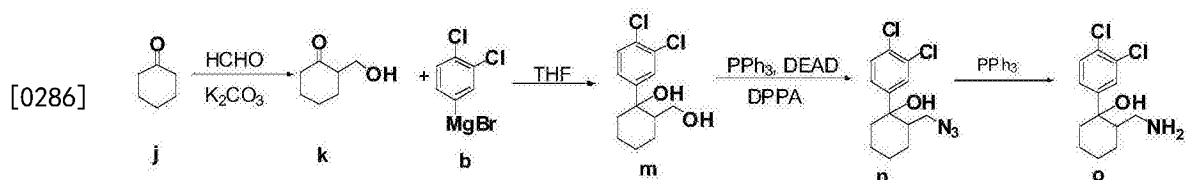


[0282] 向2 (0.8g, 2.65mmol) 的甲苯溶液加入DEAD (0.69g, 0.63mL, 3.96mmol)。在浓缩之前, 在 100°C , 将反应混合物加热4小时。将残余物溶于30mL的EtOH并且加入 NH_4Cl 饱和溶液 (30mL)。在浓缩之前, 在 50°C 搅拌该反应混合物6小时。向得到的混合物中加入NaOH 溶液 (2M, 10mL) 并且用乙醚 ($2 \times 80\text{mL}$) 萃取产物。干燥并浓缩合并的萃取物。通过反相柱层析 ($\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O} = 5/95$ 至 $95/5$) 纯化残余物, 得到4 (0.32g, 42%)。

[0283] 2b1. 4的数据

[0284] ^1H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 7.60 (s, 1H), 7.37 (m, 2H), 2.57 (dd, $J=2.0, 12.4\text{Hz}$, 1H), 2.28 (dd, $J=2.8, 12.4\text{Hz}$, 1H), 2.23 (s, 3H), 1.88 (m, 2H), 1.78 (m, 2H), 1.62 (m, 1H), 1.56 (m, 2H), 1.40 (m, 1H); ^{13}C NMR (100MHz, CD_3OD) δ 150.86, 132.40, 130.21, 130.09, 127.56, 124.77, 77.03, 53.54, 43.95, 40.82, 36.81, 26.45, 26.05, 22.05; ESI MS m/z 288.1。

[0285] 2c. 从环己酮合成环己胺

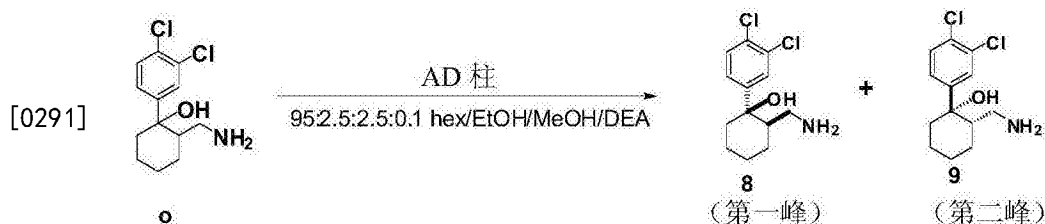


[0287] 向环己酮 (23.7g, 25.0mL, 0.242mol) 的水 (50mL) 溶液加入 HCHO (37%, 37.5mL, 0.46mol) 和 K_2CO_3 (0.52g, 3.76mmol)。在 60°C ，将反应混合物搅拌3小时。然后，用乙醚 ($2 \times 300\text{mL}$) 萃取产物。干燥并浓缩合并的萃取物。通过硅胶柱层析 (醋酸乙酯/己烷 = 1:7 至 1:2) 纯化残余物，得到k (10.8g, 35%)。

[0288] 在 -20°C ，向k (3.2g, 25mmol) 的THF (60mL) 溶液加入3,4-二氯苯基溴化镁溶液 (0.5M, 100mL, 50mmol)。在用 NH_4Cl 溶液 (20mL) 终止之前，将反应混合物搅拌30min。然后通过乙醚 ($2 \times 100\text{mL}$) 萃取产物。干燥并浓缩合并的萃取物。通过硅胶柱层析 (己烷/醋酸乙酯 = 1:7 至 1:2) 纯化残余物，得到m (2.1g, 31%)。

[0289] 在室温下，向m (1.6g, 5.8mmol) 的THF (40mL) 溶液加入 PPh_3 (1.8g, 7.0mmol)、DEAD (1.2g, 7.0mmol) 和叠氮磷酸二苯酯 (DPPA) (1.9g, 7.0mmol)。在浓缩前，将得到的黄色溶液搅拌过夜。残余物进行硅胶柱层析 (己烷/醋酸乙酯 = 1:10 至 1:1)，以产生期望的产物n (1.32g, 74%)。

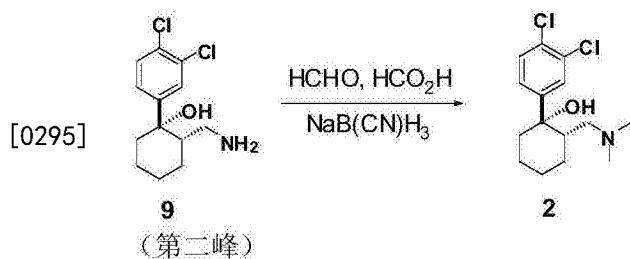
[0290] 向n (1.00g, 3.34mmol) 的THF (30mL) 溶液加入 PPh_3 (1.75g, 6.68mmol)。在加入水 (10mL) 之前，搅拌反应混合物24小时。在浓缩前将得到的混合物搅拌另外2天。残余物进行反相柱层析 ($\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O} = 5/95$ 至 $95/5$) 而得到期望的产物o (0.75g, 82%)。通过具有 (乙醇/甲醇/己烷/DEA = 3/2/95/0.1) 的手性AD柱分离外消旋混合物，得到纯的对映体8 (较快移动对映异构体) 和9 (较慢移动对映异构体)。



[0292] 2c1.8/9的数据

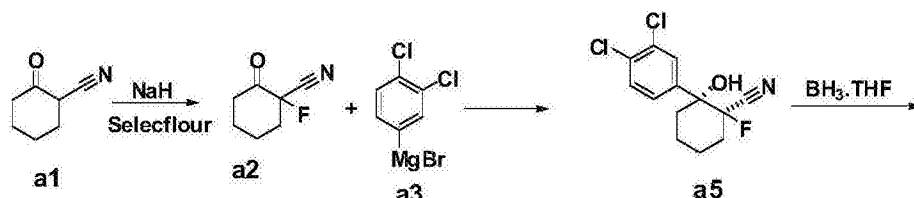
[0293] ^1H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 7.73 (broad, 1H), 7.40 (d, $J=8.4\text{Hz}$, 1H), 7.30 (m, 2H), 2.69 (dd, $J=2.0, 13.2\text{Hz}$, 1H), 2.56 (dd, $J=2.8, 13.2\text{Hz}$, 1H), 2.20 (m, 2H), 1.80 (m, 2H), 2.28 (m, 2H), 1.60 (m, 2H), 1.50 (m, 3H); ^{13}C NMR (100MHz, CD_3OD) δ 150.75, 132.38, 130.19, 130.06, 127.64, 124.81, 77.28, 43.63, 43.45, 41.16, 26.38, 25.34, 22.06; ESI MS m/z 274.1, 276.0。

[0294] 通过用甲醛进行还原氨基化，将化合物9转化为2。

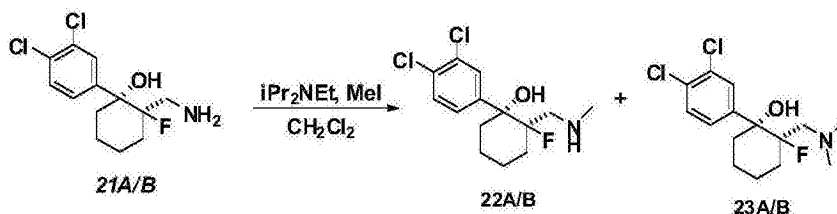


[0296] 实施例3

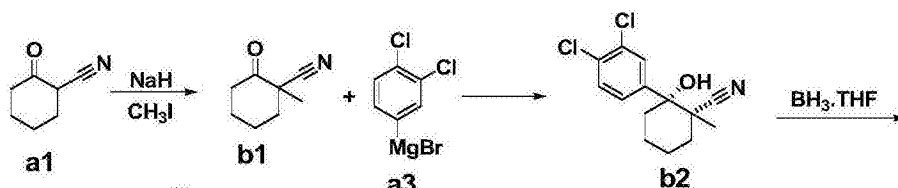
[0297] 3a. 实验方案



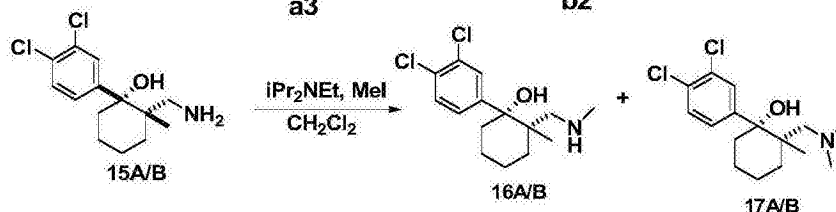
[0298]



[0299] 用于这些合成的实验条件与在实施例1和2中使用的那些类似。



[0300]



[0301] 用于这些合成的实验条件与在实施例1和2中使用的那些相似。

[0302] 实施例4

[0303] 4a. 体外的人5-HT/NE/DA再摄取抑制数据

[0304] 分别在从大鼠全脑、下丘脑或纹状体 (corpus striatum) 制备的突触体中,和/或使用重组人转运蛋白,检测了化合物对5-羟色胺 (5-HT)、去甲肾上腺素 (NE) 和多巴胺 (DA) 的功能性摄取的抑制。分析细节描述在US 2007/0203111 A1中,其通过引用并入。下面示出了人再摄取转运蛋白的功能性摄取分析的结果。

	具体 ID	5-HT IC ₅₀ (nM)	NE IC ₅₀ (nM)	DA IC ₅₀ (nM)
[0305]	2	+++	*	#
	4	++++	*	#
	9	++++	***	#
	1	+	**	##
	8	+++	****	##

	5-HT IC ₅₀	NE IC ₅₀	DA IC ₅₀
	1-2000 nM (+)	10-200 nM (*)	10-200 nM (#)
[0306]	2001-7000 nM (++)	201-1000 nM (**)	201-1000 nM (##)
	7001-10000 nM (+++)	1001-5000 nM (***)	1001-5000 nM (###)
	>10001 nM (++++)	>5001 nM (****)	5001-10000 nM (####)

[0307] 4b. 体外PK数据 (人代谢的稳定性, CYP450酶的抑制, HERG电 流的抑制)

[0308]

具体 ID	HLM t _{1/2} (min)	HERG IC ₅₀ (μM)	CYP抑制 IC ₅₀ (μM) 5 个同工型 (2D6、2C9、3A4、2C19、1a)
2	+	**	##
4	++	*	#
1	+	-	-

	HLM t _{1/2}	HERG IC ₅₀	CYP1 IC ₅₀
[0309]	25-175 min (+)	1-15 μM (*)	>10 μM (#)
	176-325 min (++)	16-30 μM (**)	>20 μM (##)

[0310] 4c. 悬尾实验、自发活动实验和强迫游泳实验

[0311] 4c1. 小鼠悬尾实验

[0312] 该方法——其检测抗抑郁剂活性——按照Stéru等人 (Psychopharmacology, 85: 367-370 (1985)) 所描述的进行。啮齿动物——其通过尾悬起——迅速变得不动。抗抑郁剂减少不动的持续时间。

[0313] 采用与Stéru等人 (Prog. Neuropsychopharmacol. Exp. Psychiatry 11: 659-671 (1987)) 开发的装置类似的计算机化装置 (Med-Associates Inc), 自动地记录动物行为5分钟。在每一组中检测了10至12只小鼠。典型地, 在检测之前30-60分钟以3剂量 (1-30mg/kg) 口腔施用1次, 评价化合物, 并与载体对照组进行比较。地昔帕明 (100mg/kg), 其在同样的实验条件下施用, 被用作阳性参考物质。

[0314] 通过单向方差分析 (ANOVA) 分析数据之后, 适当时进行事后比较 检验。如果p<0.05, 则影响被认为是显著的。数据被表示为平均数与 对平均数的标准误差 (s.e.m)。

[0315] 4c2. 自发活动

[0316] 为了保证化合物对不动时间的作用与一般刺激物对基本运动活 动的作用无关, 使用光电池监测笼 (Med-Associates Inc.) 评价自发活 动。每一检测室装备有红外线光电光束, 以测量动物的运动。测量水 平和垂直的活动。

[0317] 在大鼠或小鼠用载体或测试化合物预处理并放回饲养笼中之后, 它们被单独放置在自发活动笼中并且以1-5分钟的间隔监测活动, 间隔 可达60分钟。

[0318] 通过单向方差分析 (ANOVA) 分析数据之后, 适当时进行事后比较 检验。如果 $p < 0.05$, 则影响被认为是显著的。数据被表示为平均数与 对平均数的标准误差 (s.e.m)。

[0319] 4c3. 结果总结

[0320] 在 小鼠悬尾实验和自发活动实验中评价本发明化合物的效果。结果显示所有测试的化合物显示了抗抑郁样状况 (即, 显著地减少了不 动时间), MED 范围为 3-30mg/kg, PO。在悬尾实验中有活性的剂量, 没有观察到基本自发活动的变化或减少, 表明抗抑郁样活性不应归于 一般刺激物的作用。

[0321] 也在大鼠强迫游泳实验和自发活动实验中评价了本发明的化合物 的效果。所有化合物显示了抗抑郁样作用, MED 范围为 10-30mg/kg, PO。由这些化合物产生的不动的减少似乎是由于游泳和攀爬行为的增 加, 表示混合的转运蛋白活性 (即 SNRI 谱)。与小鼠悬尾实验结果相 似, 大鼠强迫游泳实验也显示出这种化合物的抗抑郁样活性。

[0322] 小鼠悬尾实验和自发活动结果

处理剂量 (mg/kg, PO)	小鼠悬尾		小鼠自发活动
	平均不动时间 $\pm$ S.E.M.		行进的总距离 $\pm$ S.E.M.
[0323]	2	0	+++
		0.3	**
		1	**
		3	***
	2	0	+++
		3	**
		10	****
		30	*
[0324]	4	1	+++
		3	+++
		10	+++
		30	+

[0325] 小鼠悬尾小鼠自发活动

[0326] 100-160 (+) 100-500 (*)

[0327] 161-170 (++) 501-700 (**)

[0328] 171-190 (+++) 701-900 (***)

[0329] >191 (++++>) >901 (****)

[0330] 在 TST 之后, 从每一处理组中的 4 只代表性小鼠收集脑和血浆样 品, 用于分析这些组织中的 2 和 4 的暴露水平。在本实验中, 2 显示了剂 量依赖的不动的减少 (见上面)。在口腔施用 2 后, 在血浆和脑水平中 发现显著水平的 4 代谢物。

[0331] 4c4. 大鼠强迫游泳实验

[0332] 该方法——其检测抗抑郁剂活性——按照 Porsolt 等人 (Eur. J. Pharmacol., 47: 379-391 (1978)) 描述的和 Lucki 等人修改的 (Psychopharm, 121:66-72 (1995)) 进行。

在不能逃避的情况下被 强迫游泳的大鼠快速变得不动。抗抑郁剂减少了不动的持续时间。此外, 在此实验中, 活跃行为的不同方式是由抗抑郁剂选择性地抑制去 甲肾上腺素 (NE) 和 5-羟色胺 (5-HT) 的摄取产生的。选择性 NE 再摄取抑 制剂通过增加攀爬行为减少不动, 而选择性 5-HT 再摄取抑制剂通过增 加游泳行为减少不动。

[0333] 在实验的第一天(时间段1),大鼠被单独地放置在含有22cm水(25℃)的圆筒(高度=40cm;直径=20cm)中15分钟,然后被放回水中24小时,随后进行5分钟检测(时间段2)。对所述时间段进行录像并且测量了在所述5分钟检测期间不动的持续时间以及游泳和攀爬行为。在每一组中测试了12只大鼠。进行了盲检测。典型地,在检测(时间段2)之前24小时和30-60分钟以3剂量(1-30mg/kg)口腔施用2次,评价化合物,并与载体对照组进行比较。地昔帕明(20mg/kg,腹膜内(i.p.)),其在同样的实验条件下施用,被用作阳性参考物质。

[0334] 通过单向方差分析(ANOVA)分析数据之后,适当时进行事后比较检验。如果 $p < 0.05$,则影响被认为是显著的。数据被表示为平均数与对平均数的标准误差(s.e.m)。

[0335] 大鼠强迫游泳和自发活动结果

[0336]

处理剂量 (mg/kg, PO)		大鼠强迫游泳实验(平均数 ± S.E.M.)			大鼠自发活动
		不动	游泳	攀爬	行进的总距离± S.E.M.
2	0	+++	*	#	○
	1	+++	*	##	○
	3	+++	*	#	○
	10	+	**	###	○○○

	不动	游泳	攀登	行进的总距离
[0337]	1-20 (+)	1-5 (*)	1-10 (#)	100-2500 (°)
	21-40 (++)	6-9 (**)	11-20 (##)	2501-5000 (°°)
	>41 (+++)	>10 (***)	>21 (###)	>5001 (°°°)

[0338] 实施例5

[0339] 5a. 体外结合分析

[0340] 分别用 $[^3\text{H}]$ 尼索西汀、 $[^3\text{H}]$ 西酞普兰和 $[^3\text{H}]$ WIN 35428结合,测定了外周施用化合物后的中枢去甲肾上腺素(NA)、5-HT和多巴胺(DA)转运蛋白位点的受体占有率。液体闪烁计数被用于量化放射性。

[0341] 以4剂量水平给C57BL/6小鼠(25-30g)口腔服用载体或化合物。处理后60分钟处死小鼠。取下整个脑并且在干冰上冷冻之前切开皮层和纹状体。脑组织被储存在-20℃直到分析时。来自每一半球的皮层分开冷冻。一个用于测定NA转运蛋白位点的占有率,而另一用于测定5-HT转运蛋白位点的占有率。纹状体被用于测定DA转运蛋白位点的占有率。

[0342] 应用密封适配玻璃(tight fitting glass)/特氟隆匀浆器(Teflon homogenizer),在冰冷的分析缓冲液中单独匀质化来自每一半球或纹状体的额叶皮层并且立即用于结合分析。

[0343] 5b. $[^3\text{H}]$ 西酞普兰与小鼠脑中的5-HT转运蛋白(SERT)位点的结合

[0344] 在27℃,皮层膜(400μL,相当于1.25mg组织湿重/管)与50μl的1.3nM单一浓度的 $[^3\text{H}]$ 西酞普兰和50μl缓冲液(总结合)或50μl帕罗西汀(0.5μM;非特异性结合)温育1小时。对于每只动物,三个管用于测定总结合,而三个管用于测定非特异性结合。

[0345] 5c. $[^3\text{H}]$ 尼索西汀与小鼠中去甲肾上腺素转运蛋白(NET)位点的结合

[0346] 在4℃,皮层膜(400μL;相当于6.0mg组织湿重/管)与50μl的0.6nM单一浓度的 $[^3\text{H}]$ 尼索西汀和50μl缓冲液(总结合)或50μl马吲哚(mazindol)(1μM;非特异性结合)温育

4小时。对于每只动物，三个管用于测定总结合，而三个管用于测定非特异性结合。

[0347] 5d. [³H]WIN 35428与小鼠脑中DA转运蛋白(DAT)位点的结合

[0348] 在4℃,纹状体膜(200μL;相当于2mg组织湿重/管)与25μl的 24nM单一浓度的 [³H]WIN 35428和25μl缓冲液(总结合)或25μl GBR12935 (1μM;非特异性结合)温育2小时。对于每只动物,两个管 用于测定总结合,而两个管用于测定非特异性结合。

[0349] 使用Skatron细胞收集器,通过在真空下过滤通过预浸在0.5%PEI 中的Skatron 11731滤器,恢复膜结合放射性。用冰冷的磷酸盐缓冲液 快速洗涤滤器,并且通过液体闪烁计数器(1mL Packard MV Gold scintillator)测定放射性。

[0350] 5e. 数据分析

[0351] 对于每只动物,通过从平均总结合(dpm)减去平均非特异结合 (dpm)产生特异结合值(dpm)。数据被表示为平均特异结合(dpm) 和以100%表示为载体处理对照的百分数。

[0352] 5f. 结果总结

[0353] 产生了对于2的体外SERT、NET和DAT结合/受体占有 数据

[0354] 小鼠中2的体外结合概况

处理剂量 (mg/kg, PO)		平均特异结合 (dpm) ± S.E.M. (括号中的值表示转运蛋白占有率%)		
		NET	SERT	DAT
[0355]	2			
	0	1050 ± 34	3302 ± 111	43327 ± 4273
	1	845 ± 44 (19)*	2926 ± 119 (11)	36886 ± 1873 (15)
	3	583 ± 20 (44)*	3330 ± 176 (-1)	21744 ± 1050 (50)*
	10	271 ± 12 (74)*	3104 ± 131 (6)	8941 ± 305 (79)*
	30	115 ± 13 (89)*	3126 ± 204 (5)	4236 ± 538 (90)*

[0356] 实施例6

[0357] 测试化合物的选择体外数据的总结

	5-HT IC50 nM	NE IC50 nM	DA IC50 nM
1	+	**	##
2	+	*	#
4	++++	*	#
7	++	**	#
8	+++	****	##
9	++++	***	#
10	++	**	#
11	+	**	#
12 A/B	+++	****	###
13 A/B	n.t.	n.t.	n.t.
14 A/B	++	****	##
15 A/B	++	****	##
16 A/B	+	****	#
17 A/B	++	****	##
18 A/B	+++	***	#
19 A/B	n.t.	n.t.	n.t.
20 A/B	n.t.	n.t.	n.t.
21 A/B	+	****	#
22 A/B	n.t.	n.t.	n.t.
23 A/B	++	****	##
24	+++	****	####
25	++++	*	#
26	+	***	####
27	++	*	##
5-HT IC50	NE IC50	DA IC50	
1-2000 nM (+)	10-200 nM (*)	10-200 nM (#)	
2001-7000 nM (++)	201-1000 nM (**)	201-1000 nM (##)	
7001-10000 nM (+++)	1001-5000 nM (***)	1001-5000 nM (###)	
>10001 nM (++++)	>5001 nM (****)	5001-10000 nM (####)	

[0360] 人肝脏微粒体=HLM;大鼠肝脏微粒体=RLM;

[0361] 小鼠肝脏微粒体=MLM。

[0362] 实施例7

[0363] 7a.利血平(Reserpine)大鼠模型

[0364] 在利血平处理的大鼠帕金森氏症模型中评价了单独的化合物4和 其与L-DOPA联合的效果。所述方法——其检测抗帕金森氏症活性(逆转运动缺陷和运动不能)——按照 Johnston等人(Exp Neurol,191, 243-250,2005)描述的进行。在行为测试之前18小时,用异氟烷(isoflurane)稍微麻醉大鼠,将利血平(3mg/kg,sc)和盐水(50ml/kg)一起注射以防止脱水。

[0365] 7b.行为评价

[0366] 加速旋转 (Accelerating Rotarod): 使用4-位置大鼠旋转器 (MedAssociates, USA), 评价了对加速旋转的表现。旋转器的旋转速度在5分钟内从3.5每分钟转数 (rpm) 增加至35rpm并且动物保持在杆上的时间被确定为三次试验的平均数。

[0367] 僵住 (症状) 测试: 通过将大鼠的前脚放置在悬挂在长凳表面上方6cm处的水平木杆的顶部上, 评价僵住 (症状)。记录两只脚爪从所述杆离开所用的时间, 一直到最大值120秒。每只动物进行了三次试验。

[0368] 开放场地: 使用自动化活动监测仪 (Linton Instrumentation, UK), 评价了在开发场地的活动性。大鼠被置于活动箱中, 并且记录了240分钟时间内的自发运动。

[0369] 药物施用: 对于单药治疗实验, 评价了5种不同治疗的效果: 1) 载体 (无菌水, PO), 2) 3mg/kg化合物4 (PO), 3) 10mg/kg化合物4 (PO), 4) 30mg/kg化合物4和5) 80mg/kg (IP) 的阳性参考物质, L-DOPA (80 mg/kg)。在组合实验中, 评价了5种不同的治疗: 1) 化合物4载体 (PO) + L-DOPA载体 (IP), 2) 化合物4 (10mg/kg, PO) + L-DOPA载体 (IP), 3) 化合物4载体 (PO) + L-DOPA (30mg/kg, IP), 4) 化合物4 (10mg/kg, PO) + L-DOPA (30mg/kg, IP) 和5) 化合物4载体 (PO) + L-DOPA (80mg/kg, IP)。以随机的方式给予治疗, 每只动物接收到所有的治疗条件。在行为评价之前60分钟施用化合物4, 而紧接行为测试之前施用L-DOPA。

[0370] 结果显示, 单独的化合物4 (3-30mg/kg, PO) 剂量依赖地改善各种行为测试中的表现 (基线自发活动, 图2, 旋转, 图3, 和僵住, 图4)。取决于行为测试, 化合物4的效果类似于或小于用L-DOPA (80mg/kg) 所观测到的那些结果。在组合实验中, 化合物4 (10mg/kg, PO) 和低剂量L-DOPA (30mg/kg) 的组合显示了这样的效果, 其在程度级上是相等的并且比由较高剂量的L-DOPA剂 (80mg/kg) 提供的具有更长的持续时间, 图5。

[0371] 数据表明, 化合物4作为单药治疗可具有一些抗帕金森氏症作用, 尽管效果不与L-DOPA一样有效。化合物4和低剂量L-DOPA组合实验显示这样的结果, 其在程度上是相等的并且比由较高剂量的L-DOPA剂 (80mg/kg) 提供的具有更长的持续时间。化合物4因而被描述为“节省L-DOPA (L-DOPA sparing)”。

[0372] 实施例8

[0373] 8a. 大鼠单侧6-羟基多巴胺 (6-OHDA) 损伤模型

[0374] 在啮齿动物6-OHDA-损伤的大鼠帕金森氏病模型中评价了单独的化合物4以及化合物4与L-DOPA组合的效果。所述方法——其检测抗帕金森氏症活性 (逆转运动缺陷和运动不能)——按照Henry等人 (Exp Neurol, 151 (2): 334-42, 1998) 描述的进行。

[0375] 动物准备: 在外科手术之前, 大鼠被施用帕吉林 (pargyline) (5 mg/kg, ip) 和地昔帕明 (25mg/kg ip), 以优化随后的6-OHDA利用率并且增加对多巴胺能神经元的毒性的特异性。然后, 用异氟烷麻醉大鼠并且置于立体定位框架中。暴露前卤之后, 在右侧中线前脑束上的头骨中钻洞, 共同的坐标为: 前卤的后部2.8mm和侧部2mm (根据 Paxinos和Watson, 1986的图谱)。然后, 28G Hamilton针降到头骨下面9mm处。然后进行6-OHDA (2.5μl中12.5μg) 的注射 (1μl/min)。随后所述针在左侧适当的位置4分钟, 以保证溶液的完全吸收。在缓慢收回注射针后, 伤口闭合, 给动物施用盐水 (50ml/kg, sc)、止痛剂 (酮洛芬 (Ketoprofen), 0.5mg/kg) 和广谱抗生素 (恩诺沙星 (enrofloxacin), 75mg/kg)。在外科手术之后, 动物保持未治疗3星期, 以使损伤发展并且在开始行为评价之前使之稳定。

[0376] 8b.行为评价

[0377] 脚爪放置测试:脚爪放置测试评价每一前脚响应于感觉刺激的正确放置。大鼠通过它们的躯干轻轻地固定并且每个前脚被限制在拇指和食指之间,同时允许相对脚爪自由悬挂。然后大鼠被保持与桌子的边平行,自由的前肢被放置邻近所述边。然后使动物朝向桌子移动,并且触毛擦过桌子边以引起自由肢的前肢放置反应。在重复对其它脚爪的程序之前,快速连续地进行了总共10次试验。测试被量化为6-OHDA损伤侧的对侧肢的成功放置反应的百分数。在所有动物中,损伤侧的同侧肢的放置为100%成功。

[0378] 药物施用:对于单药实验,评价了5种不同治疗的效果:1)载体(无菌水,PO),2) 3mg/kg化合物4(PO),3) 10mg/kg化合物4(PO),4) 30mg/kg化合物4,和5) 6.5mg/kg(IP)的阳性参考物质,L-DOPA。在组合实验中,评价了5种不同的治疗:1)化合物4载体(PO)+L-DOPA载体(IP),2)化合物4(10mg/kg,PO)+L-DOPA载体(IP),3)化合物4载体(PO)+L-DOPA(2mg/kg,IP),4)化合物4(10mg/kg,PO)+L-DOPA(2mg/kg,IP),和5)化合物4载体(PO)+L-DOPA(6.5mg/kg,IP)。以随机的方式给予治疗,每只动物接收到所有的治疗条件。在行为评价之前60分钟施用化合物4,而紧接行为测试之前施用L-DOPA。

[0379] 结果显示,单独的化合物4(3-30mg/kg,PO)在脚爪放置任务中的表现很少或没有改善。化合物4(10mg/kg,PO)和低剂量L-DOPA的组合显著增加了脚爪放置表现,提供了化合物4和L-DOPA的作用协同的一些证据(图6)。

[0380] 本发明不限于在意图作为本发明的几个方面的说明的实施例中公开的具体实施方式的范围,并且在功能上等价的任何实施方式在本发明的范围之内。实际上,除了在此已经示出和描述的那些之外,本发明的各种改变对于本领域技术人员将是明显的,并且拟在所附权利要求的范围之内。

[0381] 在本申请中引用的所有专利、专利申请和其他出版物以其全部通过引用并入本文,用于所有目的。

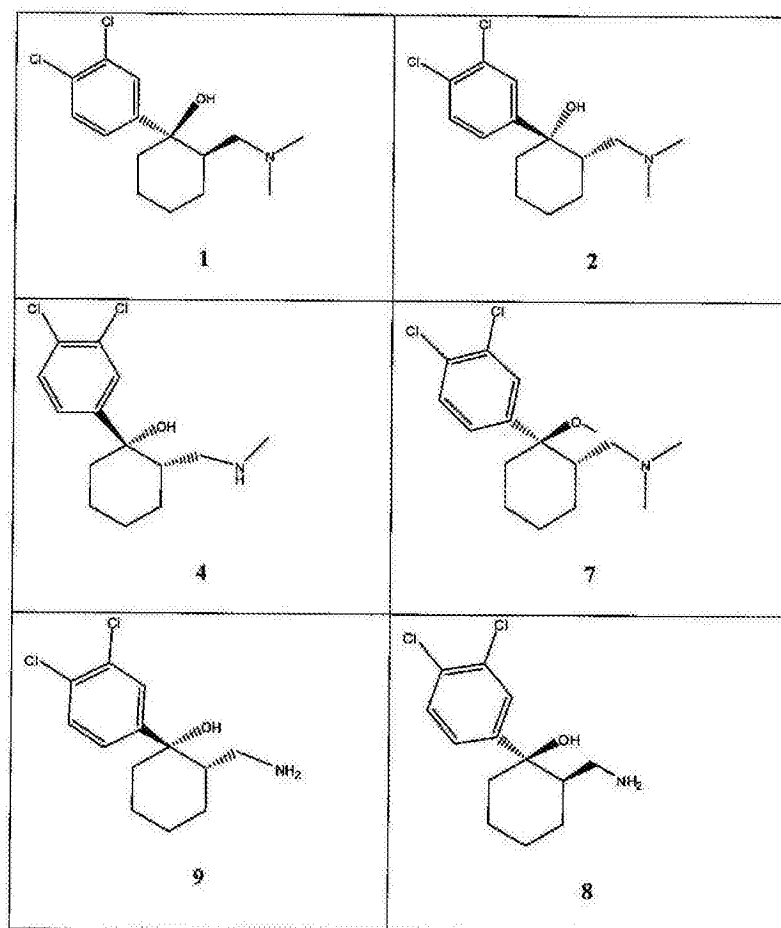


图1A

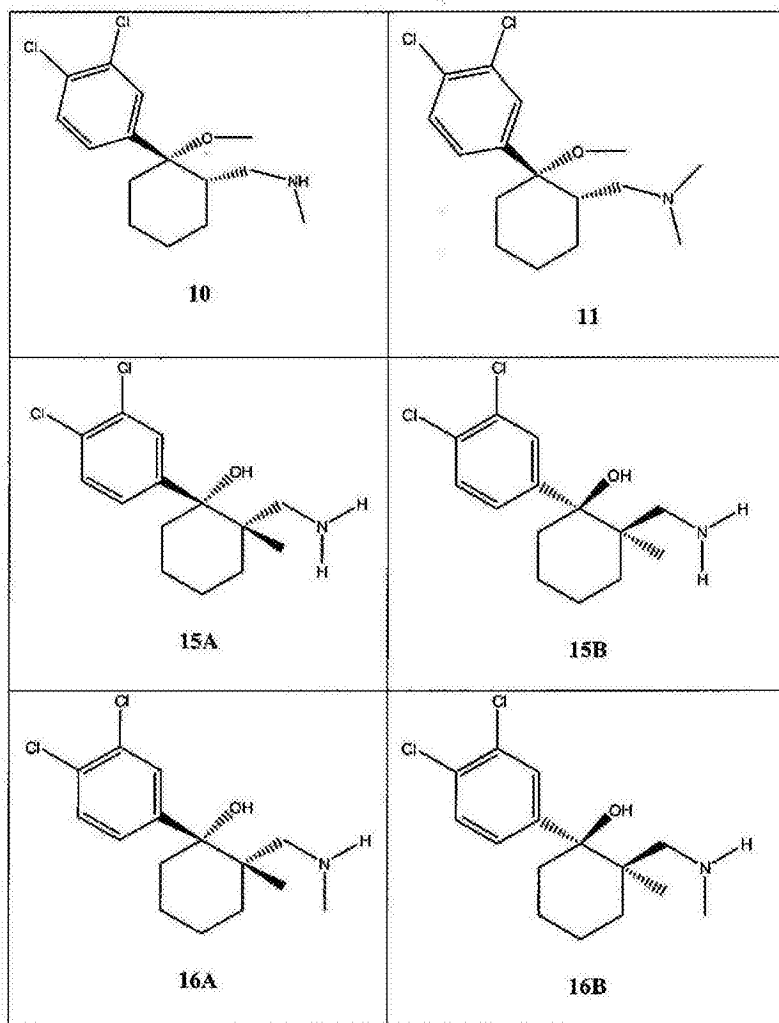


图1B

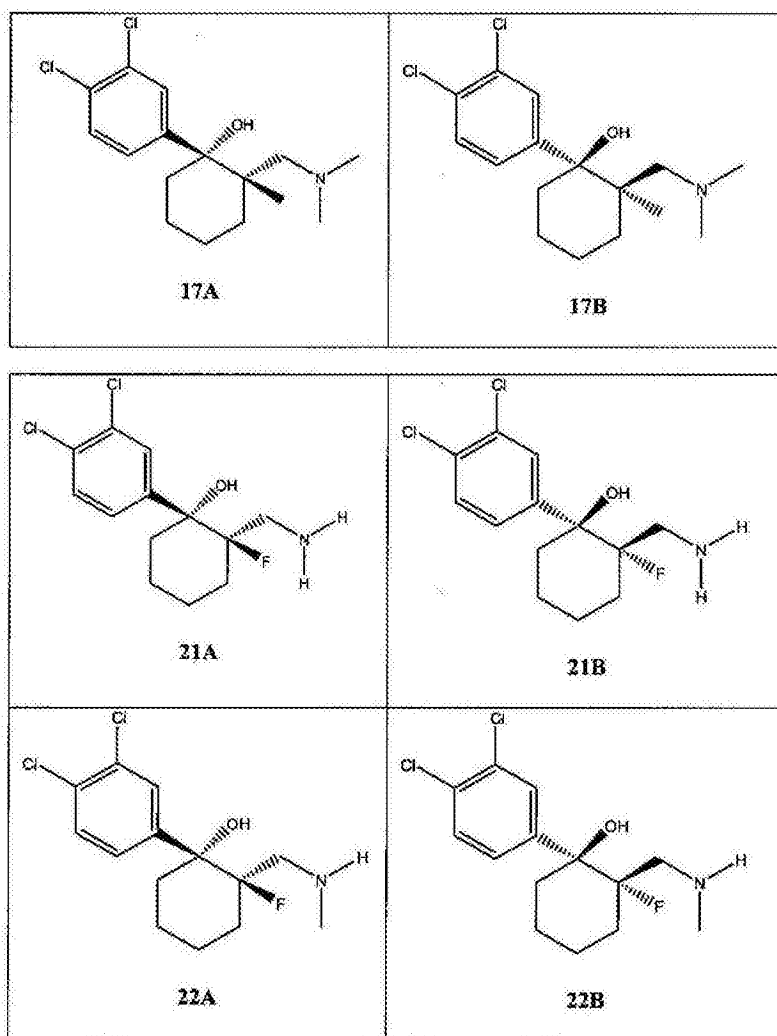


图1C

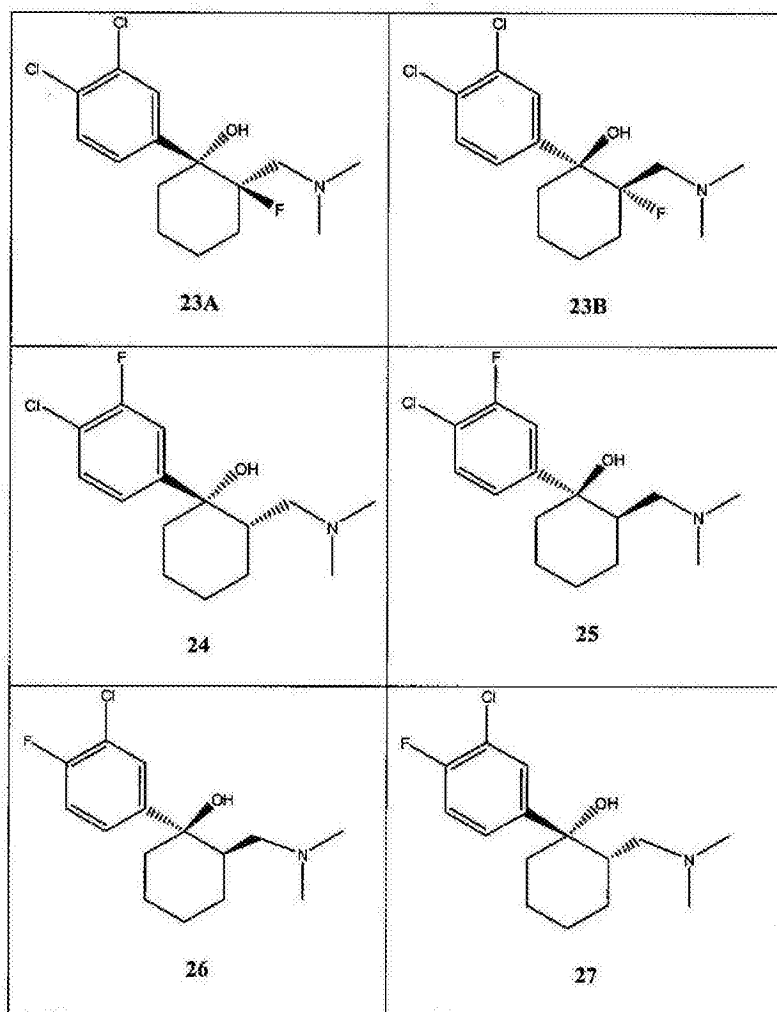


图1D

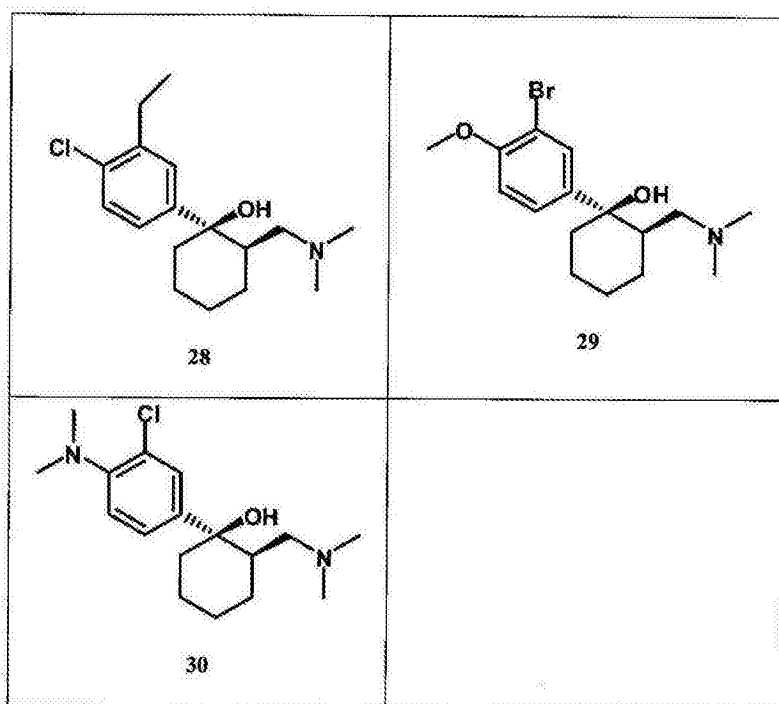


图1E

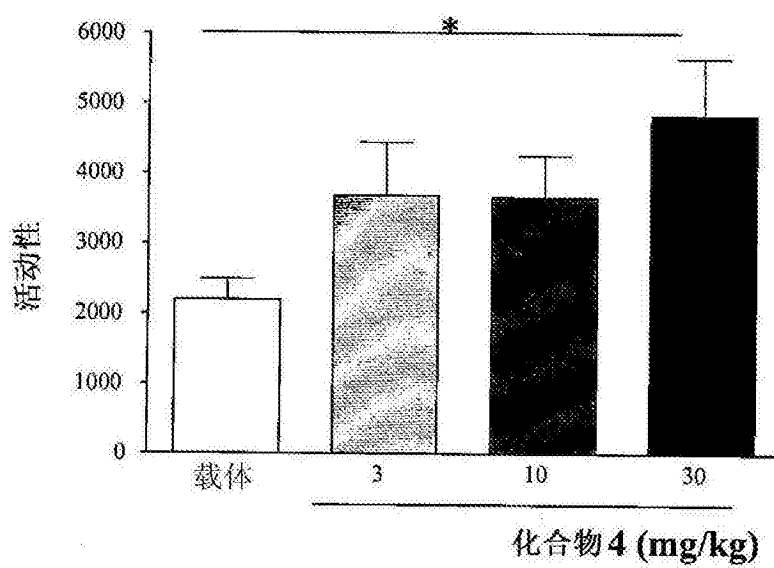


图2

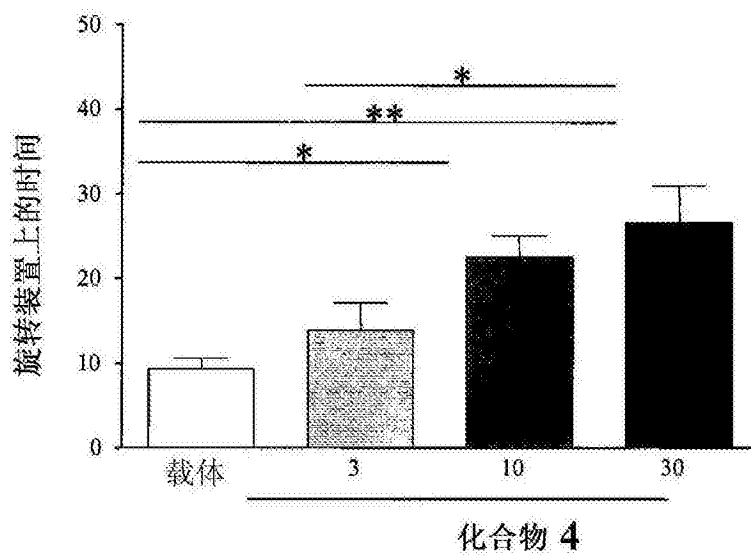


图3

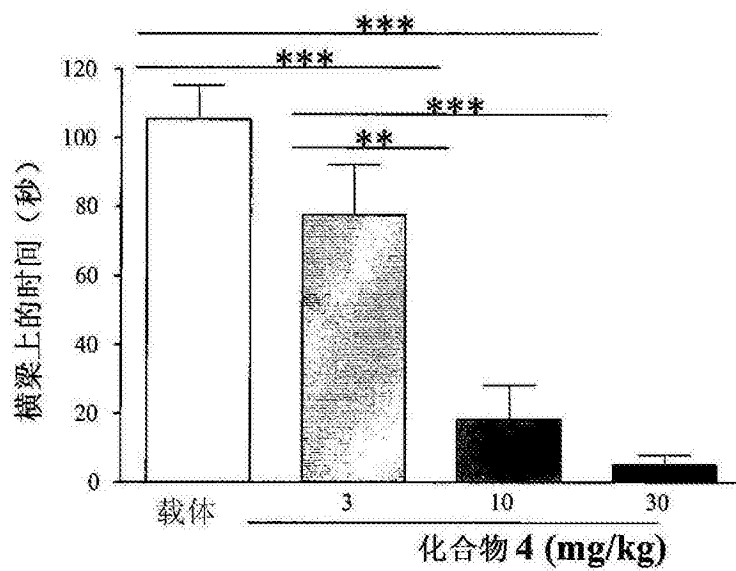


图4

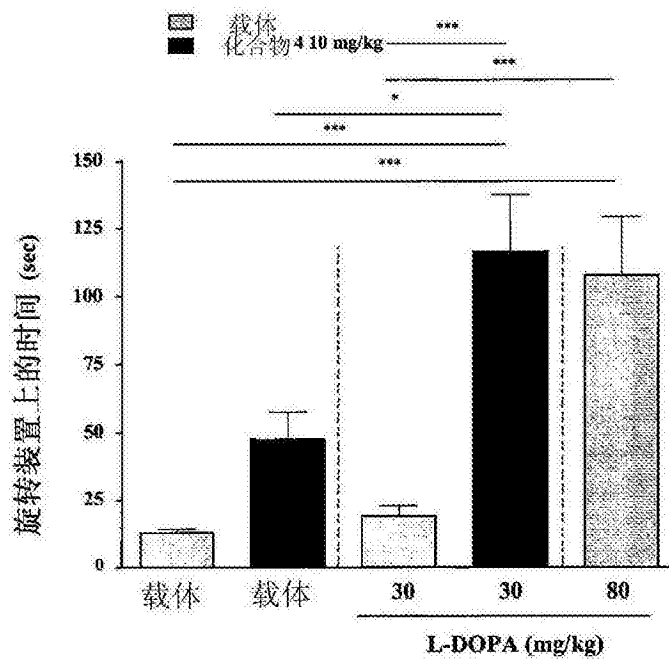


图5

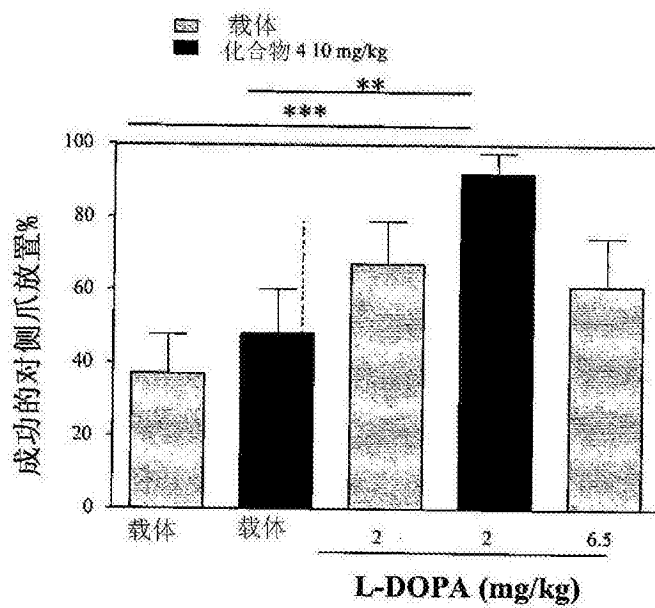


图6