

[19] 中华人民共和国国家知识产权局



[12] 发明专利申请公布说明书

[21] 申请号 200780008398.1

[51] Int. Cl.

C07D 451/02 (2006.01)

A01N 43/42 (2006.01)

A61K 31/44 (2006.01)

[43] 公开日 2009 年 4 月 1 日

[11] 公开号 CN 101400676A

[22] 申请日 2007.3.12

[21] 申请号 200780008398.1

[30] 优先权

[32] 2006.3.10 [33] US [31] 60/781,245

[86] 国际申请 PCT/US2007/006169 2007.3.12

[87] 国际公布 WO2007/106423 英 2007.9.20

[85] 进入国家阶段日期 2008.9.9

[71] 申请人 纽约州州立大学研究基金会

地址 美国纽约州

[72] 发明人 乌韦·M·L·戴维斯

[74] 专利代理机构 北京康信知识产权代理有限公司

代理人 章社杲 张 英

权利要求书 3 页 说明书 8 页

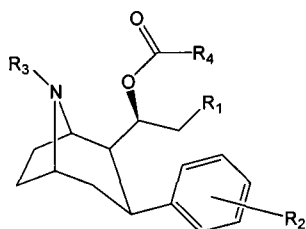
[54] 发明名称

具有中枢神经系统活性的托烷类前药

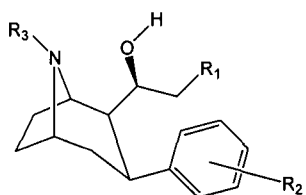
[57] 摘要

本发明披露了具有脂肪酯和芳香取代基的基于托烷类的前药化合物。该化合物可以用于减轻 CNS 障碍的症状。

1. 一种具有以下结构中的一种的化合物:



或



或者它们的对映体, 或者它们的外消旋混合物,

其中 R₁、R₃ 和 R₄ 为氢或者烷基, 而 R₂ 为烷基或者相邻环。

2. 根据权利要求 1 所述的化合物, 其中

R₁ 是 3 个或者更少碳原子的烷基或者烯基;

R₂ 是 3 个或者更少碳原子的烷基、对-甲基, 或者在 2 和 3 位置上的形成 2-萘基基团的相邻环;

R₃ 是 3 个或者更少碳原子的烷基; 以及

R₄ 是烷基或者烯基。

3. 根据权利要求 1 所述的化合物, 其中, R₄ 是 3 个或者更多碳原子的烷基或者烯基。

-
4. 根据权利要求 1 所述的化合物, 其中, R_4 是 6 个或者更多碳原子的烷基或者烯基。
5. 根据权利要求 4 所述的化合物, 其中
- R_1 是乙基;
- R_2 是对-甲基;
- R_3 是甲基; 以及
- R_4 是氢或者 11 个碳原子的直链烷基。
6. 根据权利要求 1 所述的化合物, 其中
- R_1 是乙基;
- R_2 是在 2 和 3 位置上的形成 2-萘基基团的相邻环;
- R_3 是甲基; 以及
- R_4 是氢或者甲基。
7. 根据权利要求 6 所述的化合物, 其中
- R_1 是乙基;
- R_2 是对-甲基;
- R_3 是甲基; 以及
- R_4 是氢或者 11 个碳原子的直链烷基。
8. 根据权利要求 1 所述的化合物, 其中
- R_1 是乙基;
- R_2 是在 2 和 3 位置上的形成 2-萘基基团的相邻环;
- R_3 是甲基; 以及
- R_4 是氢或者甲基。

-
9. 一种用于减轻个体中 CNS 障碍的一种或者多种症状的方法，包括将包含包括权利要求 1 所述化合物的制剂的组合物给予所述个体。

具有中枢神经系统活性的托烷类前药

本申请要求于 2006 年 3 月 10 日提交的美国专利申请第 60/781,245 号的优先权，其全部内容结合于此作为参考。

本工作受到了美国国立卫生院的授予号（Grant Nos.）NO1 DA-18826 和 5R01DA15225-03 的支持。政府享有本发明中的一些权利。

技术领域

本发明主要涉及中枢神经系统障碍，更特别的是涉及减轻（alleviate）中枢神经系统障碍的症状。

背景技术

中枢神经系统障碍具有经济和社会破坏性。例如，精神分裂症是世界范围内造成无生活能力的主要原因之一，其具有 0.6%到 1.3%的终身患病率（lifetime prevalence），其特征在于高发病率和死亡率。具有这种无生活能力的人只有少于 15%具有竞争力被雇佣，同时约 20%能独立生活。

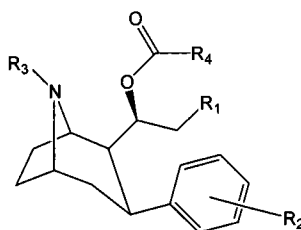
精神分裂症通常以阳性症状（positive symptoms）（如妄想、幻觉、失控的行为）、阴性症状（negative symptoms）（如无力）、情感症状（如焦虑、绝望、忧虑、敌意、侵略性）和/或认知障碍为特征。

对于这种障碍的典型治疗方法包括影响单胺（monamine）受体系统的药物。例如，第一代抗精神病药的主要作用是多巴胺（D2

受体)的阻断。虽然这些在治疗精神分裂症的阳性症状中是有效的,但它们在阴性症状和认知障碍上显示的功效不大。因此,尽管可以使用一些药物用于治疗诸如精神分裂症的中枢神经系统障碍,但对于用于治疗中枢神经系统障碍的改良的方法和化合物的仍存在未满足的需要。

发明内容

本发明提供了含有脂肪酯和芳香取代基的基于托烷类的前药化合物。本发明的化合物通常具有以下化学式:



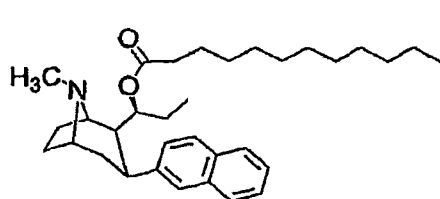
或者它的对映体, 和/或其外消旋混合物;

其中 R_1 是 3 个或者更少碳原子的烷烃基 (烷烃, alkane) 或者烯烃基 (烯烃, alkene); R_2 是 3 个或者更少碳原子的烷烃基、对-甲基或者在 2 和 3 位置上的形成 2-萘基基团的相邻环; R_3 是 3 个或者更少碳原子的烷烃基; R_4 是烷烃基或者烯烃基。

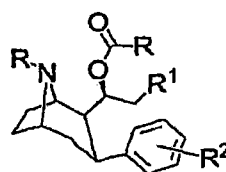
还提供了一种利用基于托烷类前药来减轻 CNS 障碍的症状的方法。该方法包含将有效的托烷类前药给予个体以减轻 CNS 障碍的症状。这样的疾病包括但不限于广义 (broad spectrum) 精神病, 如双相障碍、抑郁、情绪障碍、成瘾性 (addictions)、认知障碍, 以及神经退化性疾病, 如阿尔茨海默病、帕金森氏病。

本发明提供了新型托烷类前药化合物, 其可以通过本发明提供的方法用于减轻 CNS 障碍的症状。

本发明所描述的托烷类前药可以作为单胺转运体 (transporter) 抑制剂, 已经显示出对于人类具有重要的治疗用途。例如, 选择性血清胺转运体 (SERT) 抑制剂是一些最广泛使用的抗抑郁剂。结合到 SERT 和去甲肾上腺素转运体 (NET) 的非选择性配体也已经作为抗抑郁剂上市了。多巴胺转运体 (DAT) 抑制剂用于注意力缺失障碍的治疗 (虽然 DAT 抑制剂, 如可卡因, 会有滥用的可能)。因此, 单胺转运体抑制剂对人类具有公认的有益功效。



具体实例

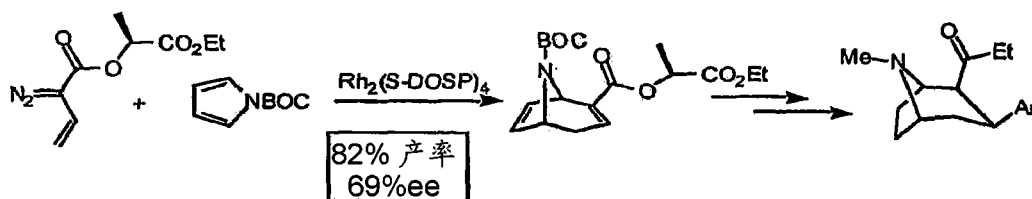


R = 长链碳氢化合物 (6 个碳或更长)
常用类型

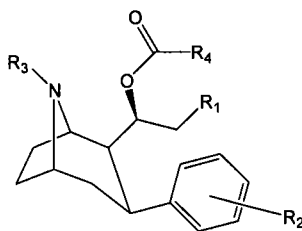
化学反应

乙烯基重氮基乙酸酯 (vinyl diazoacetate) 和吡咯之间的 [3+4] 环加成是合成托烷类的直接方法, 并且已经广泛用于多种 3 β -芳基托烷类 (aryltropanes) 的合成 (反应式 1)。该化学反应的扩展使得托烷类前药的合成如下:

反应式 1



本发明的化合物一般具有以下化学式:

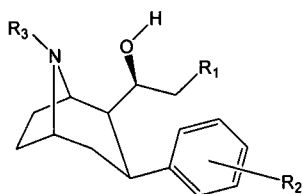


或者它的对映体或其外消旋混合物;

其中 R_1 是 3 个或者更少碳原子的烷基或者烯基; R_2 是 3 个或者更少碳原子的烷基、对-甲基或者在 2 和 3 位置上的形成 2-萘基基团的相邻环; R_3 是 3 个或者更少碳原子的烷基; R_4 是烷基或者烯基。

优选的化合物是那些化合物, 即其中 R_1 和 R_3 分别是乙基或者甲基, 并且其中 R_4 是甲基或者含有 11 个碳原子的直链烷基, 并且其中 R_2 是对-甲基或者在 2 和 3 位置上的相邻环, 以使得含有 R_2 -的环包括 2-萘基。

本发明还包括对应于如上所描述的化合物, 其中酯官能性被乙醇所取代 (和它们的对映体以及其外消旋混合物), 如下所示:



在另一种实施方式中, 本发明提供了一种减轻 CNS 障碍的症状的方法。该方法包含将包含有效治疗量的托烷类前药的组合物给予个体以减少 CNS 障碍的症状。

本发明的方法适合于减轻多种 CNS 障碍的一种或者多种症状。患有 CNS 障碍的个体经常表现出一种或者多种症状 (其为特定障

碍的特征)。还应该注意到的是,通过本方法可以减轻同一个体中的来自于多种 CNS 障碍的一群症状(constellation)。在这点上,识别来自 CNS 障碍的症状,并且在实施本方法过程中或者之后,所述症状减轻的确定处于所属领域的普通技术人员的范围内,并且可以使用任何合适的临床、诊断、观察或者其它技术来完成。例如,神经分裂症的症状包括但不限于妄想、幻觉和僵直性昏厥行为。由于实施本发明的方法而导致的这些特殊症状中的任何一种的减少都被认为是症状的减轻。表现出适合于通过本方法来减轻的症状的具体的 CNS 障碍包括但不限于:广义精神病,如双相障碍、抑郁症、情绪障碍、成瘾、认知障碍,和神经退化性疾病,如阿尔茨海默病、帕金森氏病以及它们的组合。这些障碍中的每一种的症状都是已知的。所属领域的普通技术人员可以容易地识别并且确定这些具体障碍中的任意一种的症状的减少。

包含有效量的化合物的组合物可以通过任何传统的途径进行给药。这样的途径包括但不限于口腔、胃肠外、肌肉内、静脉、和黏膜。在一个实施例中,给药途径是口服。

化合物剂量方案的确定处于所属领域中普通技术人员的范围内。通过实施例的方式,剂量水平可以从4微克/Kg体重升高至50毫克/Kg体重。通过另一个实施例的方式,剂量可以为20微克/Kg升高至15mg/Kg。公认的是除了个体的重量,剂量参数还考虑到个体的年龄和疾病的阶段,并且剂量参数可以通过常规的程序进行确定。

其它化合物可以与该化合物组合从而形成用于本方法的药物制剂。可以根据一些因素将这样的成分从其它成分中选择出来,所述因素包括但不限于剂型、病人的特殊需求和生产方法。这样的成分的实施方式包括但不限于粘合剂、润滑剂、填充剂、调味品、防腐剂、着色剂、稀释剂等。关于与本方法一起使用的药物组合物成

分的其它信息在 Remington's Pharmaceutical Sciences 进行了描述 (18th Edition, A. R. Gennaro 等 Eds., Mack Publishing Co., Easton, Pa., 1990)。因此,具体物质的选择以及它们与本发明的组合物的相容性可以被所属领域的普通技术人员容易地确定。其他细节由美国专利第 5,763,455 号提供,其结合于此作为参考。

尽管通过以下实施例的方式对本发明进行了说明,但这些实施例仅仅是为了说明本发明的具体实施方式而并不是要以任何方式进行限制。

具体实施方式

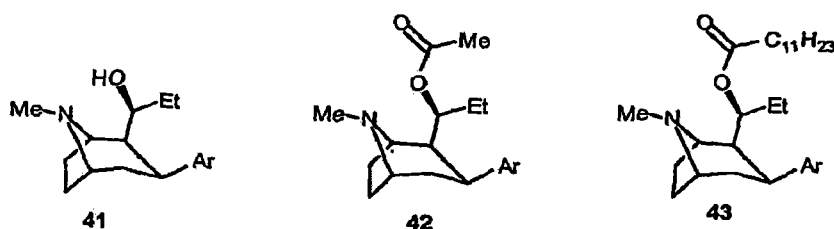
这个实施例说明了本发明的组合物的受体结合特性 (receptor binding property)。使用分离(dissect)于冷冻的 Sprague-Dawley 大鼠大脑(Pel-Freez, Rogers, AR)的纹状体和额叶皮质来测定与生物胺转运体的结合。通过结合在大鼠纹状体膜上的 $[^{125}\text{I}]\text{RTI-55}$ 的取代来测定类似物在多巴胺转运位点的亲和力,使用 0.5mg (初始湿重)膜和 10pM 的 $[^{125}\text{I}]\text{RTI-55}$ 。在 1 μM WF-23(类似物 3a)的存在下测定非特异性结合。通过结合在大鼠额叶皮质的膜上的 $[^3\text{H}]\text{帕罗西汀}$ (paroxetine)的取代来测定类似物在 5-HT 转运位点的亲和力,使用 50mg (初始湿重)膜和 0.4nM $[^3\text{H}]\text{帕罗西汀}$ 。在 10 μM 氟西汀 (fluoxetine)的存在下测定非特异性结合。通过结合在大鼠前脑的膜上的 $[^3\text{H}]\text{尼索西汀}$ (nisoxetine)的取代来测定类似物在降肾上腺素转运位点的结合,使用 0.7nM $[^3\text{H}]\text{尼索西汀}$ 。在 1 μM 地昔帕明 (desipramine)的存在下测定非特异性结合。

从使用 7-10 浓度的未标记类似物的取代曲线来计算效能 (potency),通过非线性曲线拟合来进行分析。因为通常认为托烷类与多巴胺转运体的结合为多相的¹,所以抑制 $[^{125}\text{I}]\text{RTI-55}$ 的结合的效能被报道为 IC_{50} 值。对于 $[^3\text{H}]\text{帕罗西汀}$ 和 $[^3\text{H}]\text{尼索西汀}$ 的结合

分析, 利用 Cheng-Prusoff 方程式来计算 K_i 值¹。所有的数据都为至少 3 次独立实验 (每一次都重复 3 遍) 的平均值 $\pm$ S.E.M。

表 1 中总结了与 PTT 和 WF-23 相关的前药的对应于 DAT 和 SERT 的体外结合亲和力的结构。这些化合物对转运体表现出良好的结合亲和力, 并因此预期作为缓释药物发挥作用以及可作为长效 (long acting) 激动剂。

表 1



a: Ar = 对 - 甲苯基
b: Ar = 2- 萘基

化合物	编号 #	IC ₅₀ DA (nM)	K _i SERT (nM)
41a	HD-106	3.69	161
41b	HD-106	6.22	588
42a	HD-108	87.9	>10000
42b	HD-109	1.72	1.06
43a	HD-110	0.891	1.91
43b	HD-111	109	90.8

上述的具体实施方式的披露是基于说明的目的, 不能被认为是限制性的。根据本发明的宗旨, 所属领域的普通技术人员将会认识到在不偏离本发明的精神下可以进行各种修改和改变。

参考文献

(1) Madras, B. K.; Fahey, M. A.; Bergman, J.; Canfield, D. R., Spealman, R. D. Effects of cocaine and related drugs in nonhuman primates. I. [^3H] Cocaine binding sites in caudate-putamen. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **1989**, 251, 132.

(2) Cheng, Y.-C., Prusoff, W. H. Relationship between the inhibition constant (K_i) and the concentration of inhibitor that causes 50 per cent inhibition (IC_{50}) of an enzymatic reaction. *Biochem. Pharmacol.* **1973**, 22, 3099.