



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 102143949 A

(43) 申请公布日 2011. 08. 03

(21) 申请号 200980135007. 1

(51) Int. Cl.

(22) 申请日 2009. 09. 02

C07D 215/58 (2006. 01)

(30) 优先权数据

C07D 215/227 (2006. 01)

61/093, 943 2008. 09. 03 US

A61K 31/47 (2006. 01)

A61K 31/198 (2006. 01)

(85) PCT申请进入国家阶段日

A61P 37/08 (2006. 01)

2011. 03. 03

(86) PCT申请的申请数据

PCT/US2009/055692 2009. 09. 02

(87) PCT申请的公布数据

W02010/028015 EN 2010. 03. 11

(71) 申请人 泰华制药工业有限公司

地址 以色列佩塔迪克瓦

(72) 发明人 托马斯·G·杰特

马努切赫尔·M·莎贝兹

(74) 专利代理机构 上海天翔知识产权代理有限

公司 31224

代理人 刘粉宝

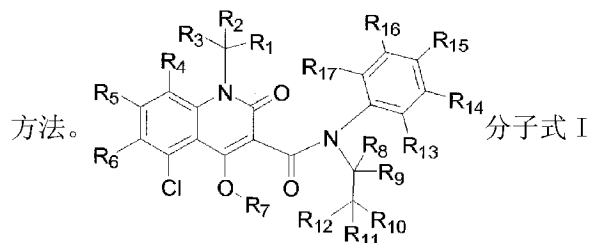
权利要求书 5 页 说明书 23 页

(54) 发明名称

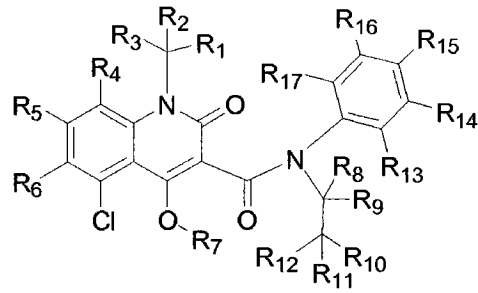
2- 羰基 -1, 2- 二氢喹啉免疫功能调节剂

(57) 摘要

本发明涉及新的 2- 羰基 -1, 2- 二氢喹啉 (分子式 I) 免疫功能调节剂, 及其药物组合物和使用



1. 一种分子结构式 I 的化合物及其盐,



(I)

其中 : R_1-R_{17} 分别选自含有氢和氘组成的基团 ; R_1-R_{17} 中至少一个是氘。

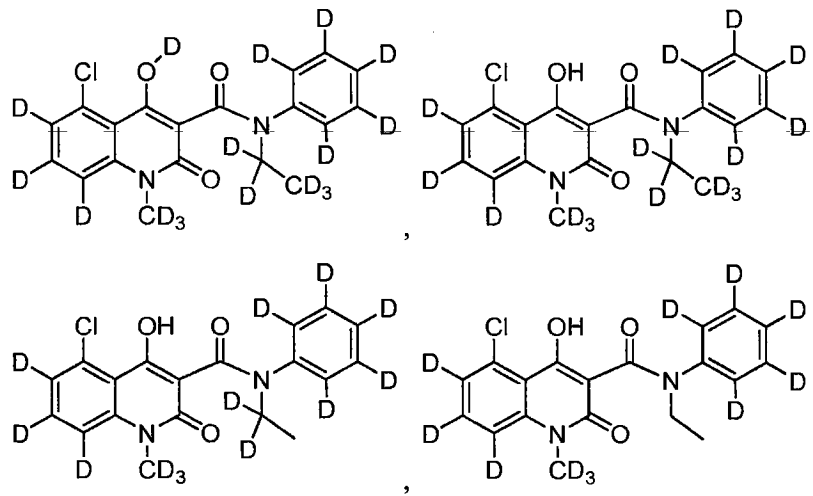
2. 如权利要求 1 中所述的化合物,其特征在於 : R_1-R_{17} 中至少一个独立地具有氘富集不少于约 10%。

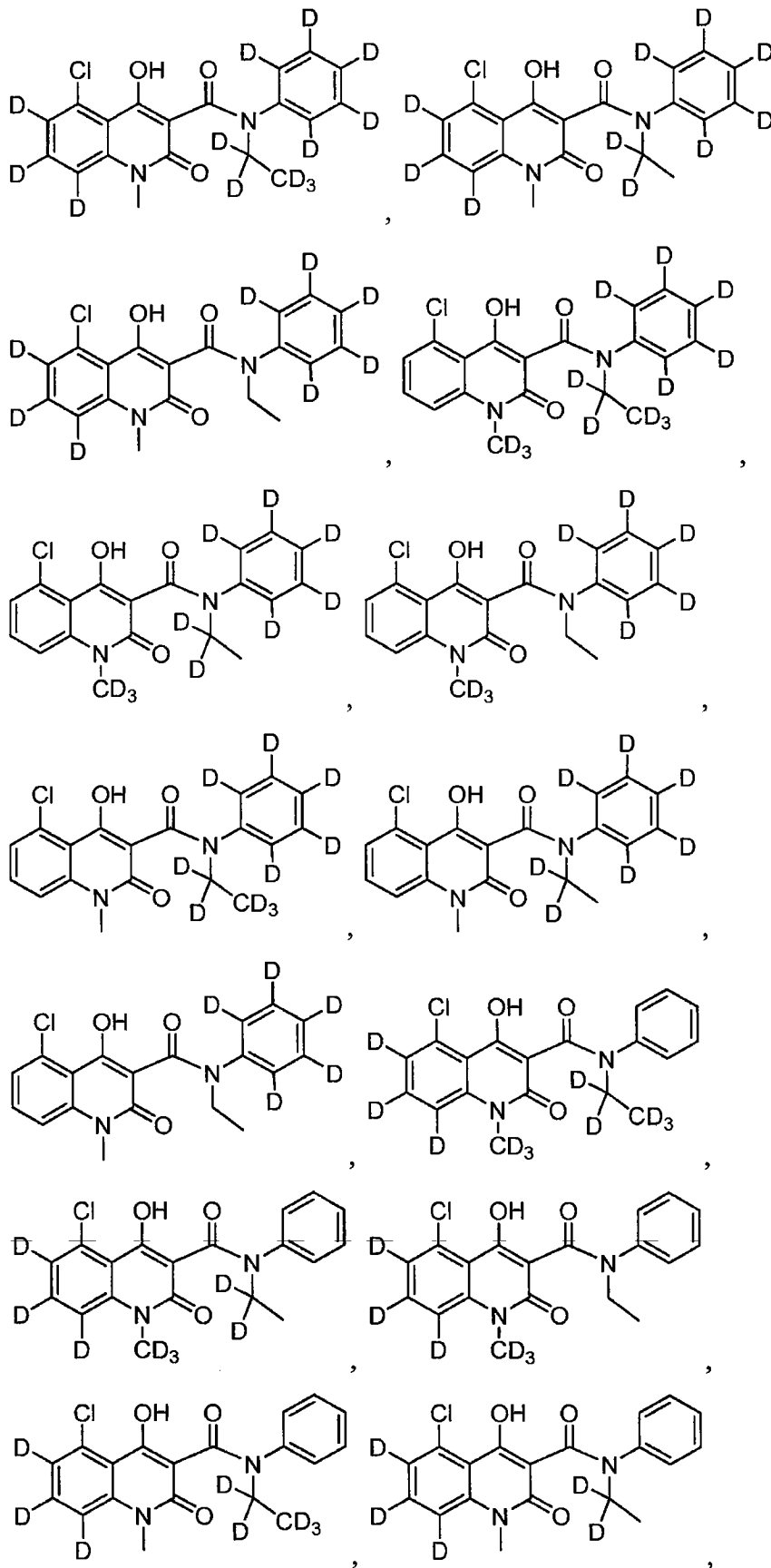
3. 如权利要求 1 中所述的化合物,其特征在於 : R_1-R_{17} 中至少一个独立地具有氘富集不少于约 50%。

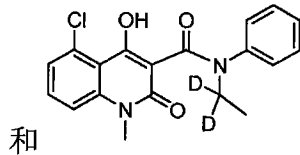
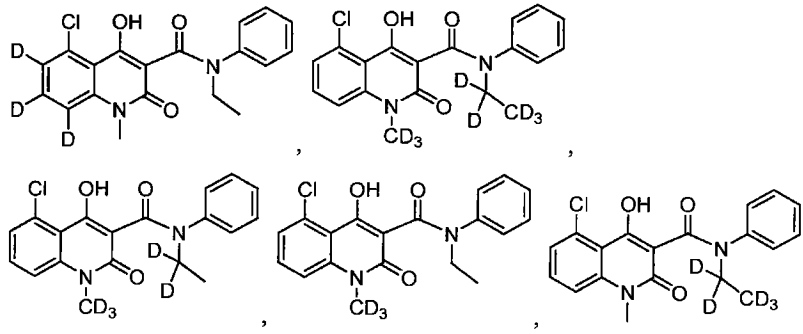
4. 如权利要求 1 中所述的化合物,其特征在於 : R_1-R_{17} 中至少一个独立地具有氘富集不少于约 90%。

5. 如权利要求 1 中所述的化合物,其特征在於 : R_1-R_{17} 中至少一个独立地具有氘富集不少于约 98%。

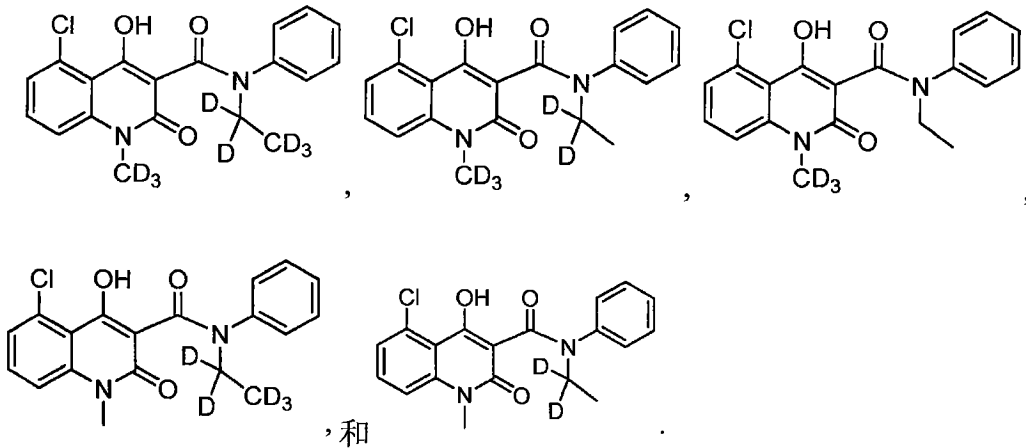
6. 如权利要求 1 中所述的化合物,其特征在於 :所述的化合物具有选自包含下列分子结构式的小组 :







7. 如权利要求 1 中所述的化合物,其特征在于:所述的化合物具有选自包含下列分子结构式的小组:



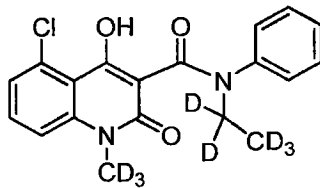
8. 如权利要求 7 中所述的化合物,其特征在于:表示为 D 的每个位置具有氘富集不少于约 10%。

9. 如权利要求 7 中所述的化合物,其特征在于:表示为 D 的每个位置具有氘富集不少于约 50%。

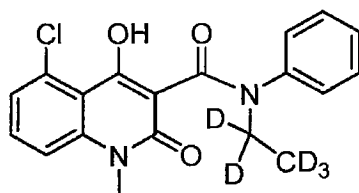
10. 如权利要求 7 中所述的化合物,其特征在于:表示为 D 的每个位置具有氘富集不少于约 90%。

11. 如权利要求 7 中所述的化合物,其特征在于:表示为 D 的每个位置具有氘富集不少于约 980%。

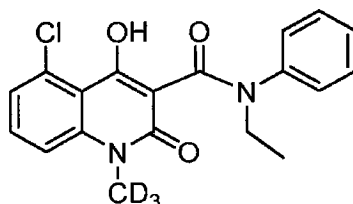
12. 如权利要求 7 中所述的化合物,其特征在于:所述的化合物具有分子结构式:



13. 如权利要求 7 中所述的化合物,其特征在于:所述的化合物具有分子结构式:



14. 如权利要求 7 中所述的化合物,其特征在于:所述的化合物具有分子结构式:



15. 一种包含权利要求 1 中所述化合物和药学上可接受载体的药物组合物。

16. 一种治疗免疫功能介导疾病的方法,其特征在于,该方法包括给需要的患者施用药理学有效量的如权利要求 1 所述的化合物。

17. 如权利要求 16 中所述的方法,其特征在于:所述疾病是多发性硬化症和自身免疫性疾病。

18. 如权利要求 16 中所述的方法,其特征在于:还进一步包括施用额外的治疗试剂。

19. 如权利要求 18 中所述的方法,其特征在于:所述额外的治疗试剂选自包含免疫调节剂和环孢素的小组。

20. 如权利要求 19 中所述的方法,其特征在于:所述免疫调节剂选自由下列组成的小组:非格司亭、莫格司亭、沙格司亭、来诺拉提、安西司亭、培非格司亭,干扰素 γ , 干扰素 α -2a、干扰素 α -2b、干扰素 α -n1、干扰素 β -1a、干扰素 β -1b、干扰素 alphacon-1、聚乙二醇干扰素 α -2b、聚乙二醇干扰素 α -2a、干扰素 ω ,阿地白介素、奥普瑞白介素、香菇多糖、罗喹美克、BCG 疫苗、培加酶、匹多莫德、Poly LC、Poly ICLC、胸腺喷丁、immunocyanin、他索纳明、黑色素瘤疫苗、醋酸格拉替雷、组胺二盐酸盐、米伐木肽、普乐沙福、莫罗莫那-CD3,抗淋巴细胞免疫球蛋白(马)、抗胸腺细胞免疫球蛋白(兔)、霉酚酸、西罗莫司、来氟米特、阿莱法塞、依维莫司、胍立莫司,依法利珠单抗、阿贝莫司、那他珠单抗、阿贝西普、艾库组单抗、依那西普、英利昔单抗、阿非莫单抗、阿达木单抗、塞妥珠单抗、达利珠单抗、巴利昔单抗、阿那白滞素、环孢素、他克莫司、硫唑嘌呤、沙利度胺、甲氨蝶呤和雷利度胺。

21. 如权利要求 16 中所述的方法,其特征在于,进而至少产生一个选自包含下列小组的影响:

(a) 与非同位素富集化合物相比,降低所述化合物或其代谢物的个体间血浆水平的变化;

(b) 与非同位素富集化合物相比,提高每剂量单位所述化合物的平均血浆水平;

(c) 与非同位素富集化合物相比,降低每剂量单位所述化合物的至少一个代谢物的平均血浆水平;

(d) 与非同位素富集化合物相比,提高每剂量单位所述化合物至少一个代谢物的平均血浆水平;

(e) 与非同位素富集化合物相比,改善所述受试者通过剂量单位治疗期间的临床效果。

22. 如权利要求 16 中所述的方法,其特征在于,进而至少产生选自包含下列小组的两

个影响：(a) 与非同位素富集化合物相比，降低所述化合物或其代谢物的个体间血浆水平或代谢物的个体变异

(b) 与非同位素富集化合物相比，提高每剂量单位所述化合物的平均血浆水平，

(c) 与非同位素富集化合物相比，降低每剂量单位所述化合物至少一个代谢物的平均血浆水平；

(d) 与非同位素富集化合物相比，提高每剂量单位所述化合物至少一个代谢物的平均血浆水平；

(e) 与非同位素富集化合物相比，改善所述在受试者通过剂量单位治疗期间的临床效果。

23. 如权利要求 16 中所述的方法，其特征在于：与相应的非同位素富集化合物相比，方法通过在受试者中的至少一个多形态表达的细胞色素 P450 异构物，达到降低每剂量单位的该化合物的代谢。

24. 如权利要求 23 中所述的方法，其特征在于：该细胞色素 P450 异构物选自 CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19 和 CYP2D6。

25. 如权利要求 16 中所述的方法，其特征在于：与非同位素富集化合物相比，所述化合物的特征是降低在每剂量单位所述受试者中的至少一个细胞色素 P450 或单胺氧化酶异构物的抑制。

26. 如权利要求 25 中所述的方法，其特征在于：所述细胞色素 P450 或单胺氧化酶异构物选自：CYP1A1, CYP1A2, CYP1B1, CYP2A6, CYP2A13, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C18, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1, CYP2G1, CYP2J2, CYP2R1, CYP2S1, CYP3A4, CYP3A5, CYP3A5P1, CYP3A5P2, CYP3A7, CYP4A11, CYP4B1, CYP4F2, CYP4F3, CYP4F8, CYP4F11, CYP4F12, CYP4X1, CYP4Z1, CYP5A1, CYP7A1, CYP7B1, CYP8A1, CYP8B1, CYP11A1, CYP11B1, CYP11B2, CYP17, CYP19, CYP21, CYP24, CYP26A1, CYP26B1, CYP27A1, CYP27B1, CYP39, CYP46, CYP51, MAO_A 和 MAO_B。

27. 如权利要求 16 中所述的方法，其特征在于：与相应的非同位素富集化合物相比，该方法降低了诊断肝胆功能端点中有害的变化。

28. 如权利要求 27 中所述的方法，其特征在于：诊断肝胆功能端点选自：丙氨酸转氨酶（“ALT”）、血清谷氨酸 - 丙酮酸转氨酶（“SGPT”）、天冬氨酸转氨酶（“AST”，“SGOT”）、ALT/AST 比例、血清醛缩酶，碱性磷酸酶（“ALP”），氨水平、胆红素、 γ - 谷氨酰转肽酶（“GGTP”，“ γ -GTP” “GGT”）、亮氨酸氨基肽酶（“LAP”）、肝活检、肝脏超声检查、肝核扫描、5' 核苷酸酶、血蛋白。

29. 权利要求 1 中所述的化合物作为药品的用途。

30. 权利要求 1 中所述化合物用于药物制造，其特征在于，该药物用于防止或治疗可通过调节免疫功能获得改善的疾病。

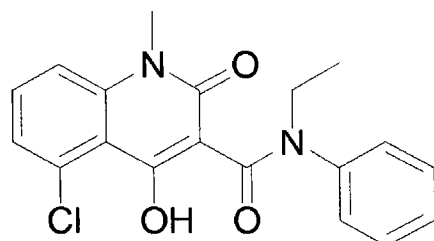
2- 羰基 -1,2- 二氢喹啉免疫功能调节剂

[0001] 本申请要求美国临时申请号 61/093,943 的优先权 (2008 年 9 月 3 日提交),其公开在此全部并入作为参考。

[0002] 本文所披露的是新的取代 2- 羰基 -1,2- 二氢喹啉 (2-oxo-1,2-dihydro-quinoline) 化合物及其药物组合物,还提供了治疗疾病在受试者中调节免疫功能活性的方法,用于治疗如多发性硬化症和自身免疫失调。

[0003] 拉喹莫德 (Laquinimod) (ABR 215062 ;SAIK-MS ;ABR-215062 ;SAIKMS ;CAS 号 248281-84-7),5- 氯 -4- 羟基 -1- 甲基 -2- 羰基 -1,2- 二氢喹啉 -3- 羧酸乙基苯基酰胺 (5-chloro-4-hydroxy-1-methyl-2-oxo-1,2-dihydro-quinoline-3-carboxylic acid ethyl-phenyl--amide),是一种免疫功能调节剂。拉喹莫德目前正用于多发性硬化症治疗的研究中 (Burton 等., Curr. Neurol. &Neurosc. Reports 2007,7(3),223-30 ;Tuvesson 等, Xenobiotica 2005,35(3),293-304 ;Cohen 等, Int. J. Clin. Pract. 2007,61(11),1922-30)。拉喹莫德还显示出在治疗自身免疫失调的潜力 (Tuvesson 等, Xenobiotica

2005,35(3),293-304)。



Laquinimod

[0004] 拉喹莫德在细胞色素 P450 酶作用下进行了广泛氧化代谢,特别是 CYP3A4 的作用下 (Tuvesson 等, Drug Metab. &Disp. 2005,33(6),866-72)。初级代谢产物包括在不同位置的喹啉羟基化、喹啉去甲基化、苯胺脱乙基化以及苯胺在对位的羟基化所形成的产物 (Tuvesson 等, Xenobiotica 2005,35(3),293-304)。氘动力学同位素效应

[0005] 为了消除这种外来物质,如治疗药物,动物身体表达出各种酶,如细胞色素 P450 酶 (CYPs)、酯酶、蛋白酶、还原酶、脱氢酶和单胺氧化酶,它们与这些外来物质反应并将其转化成极性更大的中间体或代谢产物用于肾排泄。这种代谢反应经常涉及将碳 - 氢键 (C-H) 氧化成碳 - 氧 (C-O) 或碳 - 碳 (C-C) π 键。由此产生的代谢物在生理条件下可能是稳定的或不稳定的,相对于母体化合物可以有很大不同的药代动力学、药效学、急性和长期毒性情况。对于大多数药物,这些氧化一般很迅速,最终导致多次给药或高的每天剂量。

[0006] 活化能和反应速率之间的关系可用 Arrhenius 方程量化, $k = Ae^{-E_{act}/RT}$ 。Arrhenius 方程表明:在给定温度下,化学反应的速率以指数方式取决于活化能 (E_{act})。

[0007] 反应中的过渡态是沿反应途径的一个短暂的状态,在此期间,原有键伸展到其极限。根据定义,反应活化能 (E_{act}) 是达到该反应过渡态所需的能量。一旦达到过渡状态时,分子可以恢复到原来的反应物,或形成产生反应产物的新键。催化剂通过降低通向过渡态活化能,从而有助于反应过程。酶是生物催化剂的例子。

[0008] 碳 - 氢键强度直接与键的基态振动能的绝对值成正比。这种振动能取决于形成键的原子质量,振动能随着形成键的一个或两个原子质量的增加而增加。由于氘 (D) 的质量

是氢 (^1H) 的两倍, C-D 键比相应的 C- ^1H 键更强。如果 C- ^1H 在化学反应速率决定步骤中断裂 (即有最高过渡态能量的步骤), 那么, 用氘代替氢将导致反应速率下降。这种现象被称为氘动力学同位素效应 (Deuterium Kinetic Isotope Effect, DKIE)。DKIE 的量级可以表达为: 给定反应 C- ^1H 键断裂的速率与用氘代替氢的相同反应速率之间的比率。DKIE 的范围可以从大约 1 (无同位素效应) 到非常大的数字, 比如 50 或以上。氘替代氢形成比氢更强的键, 并在数值上给出了更大同位素效应。

[0009] 氘 (^2H 或 D) 是氢的稳定的和非放射性同位素, 它具有约氢 (^1H) 质量的大约两倍, 是氢的最常见同位素。氧化氘 (D_2O 或“重水”) 看起来和味道都像 H_2O , 但具有不同的物理性质。

[0010] 把纯的重水给啮齿类动物时, 它很容易吸收。引起的毒性所需氘的量非常高。在用重水替换约 0-15% 的体内水分时, 动物是健康的, 但无法如对照组 (未治疗) 一样快速增重。在用重水替换约 15-20% 的体内水分时, 动物变得容易兴奋。用重水取代约 20-25% 体内水分时, 动物变得非常容易激动, 当刺激时它们频繁抽搐。出现皮肤损伤、爪子和口鼻上的溃疡, 以及尾巴坏死。动物还变得非常好斗。用重水取代约 30% 体内水分时, 动物拒绝吃东西并变成昏迷。它们的体重急剧下降, 它们的代谢率下降至远远低于正常; 用重水取代约 30 至 35% 时, 出现死亡。除非超过 30% 以上的先前体重由于重水而丢失, 影响是可逆的。研究还表明, 重水的使用能延缓癌细胞的生长, 增强某些抗肿瘤药物的细胞毒性。

[0011] 以前已用几类药物证明了药品氘化可改善药代动力学 (PK)、药效学 (PD) 和毒性情况。例如, 用 DKIE 来降低氟烷的肝中毒, 推测是通过限制反应活性物种 (如三氟酰氯) 的生产。然而, 这种方法可能并不适用于所有的药物类别。例如, 氘掺入可导致代谢 (metabolic switching) 切换。当 xenogens 时发生代谢切换, 被第一阶段酶捕获 (sequestered), 瞬时结合, 并在化学反应 (如氧化) 前以多种不同的构象重新键合。代谢切换被许多第一阶段酶和许多代谢反应的混杂性质中相对巨大的键合口袋 (binding pockets) 激活。代谢切换可以导致不同比例的已知代谢物以及完全新的代谢物。这种新的新陈代谢可能赋予更多或更少毒性。这种陷阱是不可明显, 对任何药物类别是不可预测。

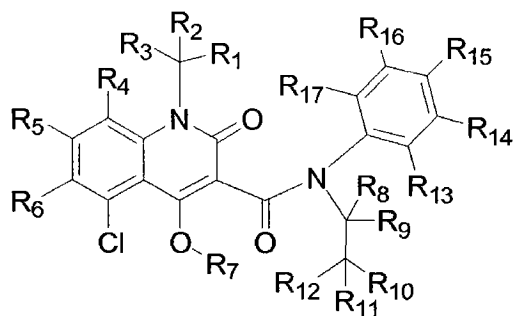
[0012] 拉喹莫德是一种免疫功能调节剂。拉喹莫德的碳氢键含天然氢同位素分布, 即 ^1H 或氢 (约 99.9844%), ^2H 或氘 (约 0.0156%), 和 ^3H 或氚 (每 10^{18} 个氢原子中有约 0.5-67 个氚原子)。氘并入水平的增加可能会产生可检测到的氘动力学同位素效应 (DKIE), 与具有自然出现氘水平的拉喹莫德相比较, 该效应可能影响拉喹莫德药代动力学、药理学和 / 或毒理学状况。

[0013] 根据本实验室的研究发现并考虑到文献, 拉喹莫德在人体代谢是在喹啉环、N-甲基基团、N-乙基基团和苯环。目前的做法可防止在这些位置的代谢。分子上的其它位置亦可能经历转变, 导致至今未知的药理学 / 毒理学的代谢物。限制这些代谢物的产生有可能减少施用这类药物的危险, 甚至可能允许剂量增加和 / 或疗效增加。这些转变都可通过多形态表达酶发生, 加剧患者间 (interpatient) 变化。此外, 有些疾病最好是给受试者全天候药物治疗或延长时间段。对于上述种种原因, 具有较长半衰期的药物可能导致更好的效果并节省成本。可以使用各种模式的氘: (a) 减少或消除有害的代谢产物, (b) 增加母体药物半衰期, (c) 减少达到预期效果所需剂量的次数, (d) 减少达到预期效果所需剂量的量 (e) 提高活性代谢物的形成, 如果有任何形成的话, (f) 减少在特定组织中的有害代谢物的

生成,和 / 或 (g) 为复方用药 (polypharmacy) 创造一个更有效的药物和 / 或安全药物,不管复方用药是有意还是无意。氘化方法具有较强的减缓拉喹莫德代谢的潜力,减轻患者间变异。

[0014] 发现了新型化合物和药物组合物,其中的某些已经发现调节免疫功能,以及合成及使用这些化合物的方法,包括给患者施用化合物治疗免疫功能介导的失调患者的治疗方法。

[0015] 在本发明的某些实施例中,化合物具有结构式 I:



或其盐,溶剂化物,或前药,其中:R₁-R₁₇ 是独立地选

(I)

自氢和氘组成的小组;R₁-R₁₇ 中至少一个是氘。

[0016] 本文所披露的某些化合物可能具有有用的免疫功能调节活性,可用于治疗或预防主要是免疫功能方面的患者。因此,某些实施例还提供了药用组合物,该组合物包含一个或多个在此披露的化合物和药物可接受的载体,以及制备和使用该化合物和组合物的方法。某些实施例提供了调节免疫功能的方法。其他的实施例提供了治疗需要接受这种治疗的患者的免疫功能介导的失调的方法,包括给予患者所述患者施用药学有效量的根据本发明的该化合物或组合物。患者在此还提供披露在此的某些化合物用于制造药物的方法,该药物用于预防或治疗通过免疫功能调节改善的患者。

[0017] 在此披露的化合物可能还包含其他元素的一些不太广泛的同位素,包括但不限于,碳的 ¹³C 或 ¹⁴C,硫的 ³³S, ³⁴S, 或 ³⁶S,氮的 ¹⁵N,或氧的 ¹⁷O 或 ¹⁸O。

[0018] 在某些实施中,本文所披露的化合物可能会使患者暴露于最大值约 0.000005% D₂O 或约 0.00001% DHO,假设在此披露的化合物中所有 C-D 键被代谢并释放为 D₂O 或 DHO。在某些实施例中,所示能引起动物毒性的重水水平甚至比由于施用在此披露的氘富集化合物引起的最大暴露极限更大。因此,在某些实施中,在此披露的富含氘的化合物应不会因为药物代谢形成 D₂O 或 DHO 而导致任何额外的毒性。

[0019] 在某些实施例中,在此披露的氘代化合物保持相对于富含非同位素分子的有利方面,同时大幅增加最大的耐受剂量,降低毒性,增加半衰期 (half-life, T_{1/2}),降低最低有效剂量 (minimum efficacious dose, MED) 的最高血浆浓度 (C_{max}),降低了有效剂量,从而减少非机理相关的毒性,和 / 或降低药物相互作用的可能性。

[0020] 所有出版物和在此引用的参考文献,其全部均明确并入以作参考。然而,对于并入的出版物或参考文献的任何术语,其与那些本文有明确定义的术语类似或相同,那么那些本文中明确提出的这些术语定义或含义应在所有方面上均占主导。

[0021] 如本文中所使用的,下列术语具有指明的含义。

[0022] 除非另有说明,单数形式“一个 (a),” “一个 (an),” 和 “这个 (the)” “可能

是指到多个物品。

[0023] 术语“约 (about),”在此所用的目的是限定它所修饰的数值,表明那样的数值在误差范围内是可变化的。如果没有特别的误差范围,如在给定图表或数据表中的标准偏差,术语“约”应被理解为涵盖所列举数值和范围,该数值和范围应包括向上或向下舍入到该数字,并考虑有效数字。

[0024] 在披露值的范围时,使用符号“从 n_1 到 n_2 (from n_1 to n_2)”或“ n_1 至 n_2 (n_1 - n_2)”,其中 n_1 和 n_2 是数字,除非另有规定,符号是要包括数字本身和它们间的范围。该范围可以是在终点数值之间的整数值和连续值并包含终点数值。

[0025] 术语“氘富集”,是指在分子中氢的位置,在一个给定位置并入氘的百分数。例如,在给定的位置 1% 的氘富集,是指在给定样品中,1% 分子的在特定的位置含氘。由于氘的天然分布大约是 0.0156%,在用非富含起始原料合成的化合物中的任何位置的氘富集约为 0.0156%。氘富集可通过业内普通技术人员所知的常规分析方法确定氘富集,包括质谱和核磁共振光谱。

[0026] 术语“是 / 是氘 (is/are deuterium)”,当用来描述分子中给定位置如 R_1 - R_n ;或符号“D”时,当用来表示在分子结构图中一个给定的位置时,表示该特定位置富含氘,高于氘天然分布。在一个实施例中,氘富集不低于 1% 左右,在另一个实施例中不低于 5% 左右,在另一个实施例中不低于 10% 左右,在另一个实施例中不低于 20% 左右,在另一个实施例中不低于 50%,在另一个实施例中不低于 70% 左右,在另一个实施例中不低于 80% 左右,在另一个实施例中不低于 90% 左右,或在另一个实施例中在指定位置不低于 98% 的氘。

[0027] 术语“同位素富集”是指在分子中给定位置并入的元素的不流行同位素与并入的元素的更流行同位素百分比。

[0028] 所谓“非同位素富集”是指分子中的各种同位素百分比大致与天然百分比相同。

[0029] 不对称中心存在于本文所披露的化合物中。这些中心所指定的符号“R”或“S”取决于手性碳原子周围取代基的构型。它应该被理解为发明包括所有立体异构形式,包括:非对映异构 (diastereomeric),对映异构 (enantiomeric) 和差向异构 (epimeric) 形式,以及为 D- 异构体、L- 异构体及其混合物。化合物的各个立体异构体,可用含有手性中心的商业起始原料合成,或用对映异构体产品混合物制备,然后通过先将其转化为非对映异构混合物,随后通过分离或重结晶,色谱技术,通过手性色谱柱直接分离对映异构体,或任何其他适当的业内已知的方法来分离。特定立体化学的起始化合物是商业可获得的,或可通过业内已知技术工艺制备和解开的。此外,本文所披露的化合物可能存在的几何异构体。本发明包括所有 cis (顺式)、trans (反式)、syn (顺)、anti (反)、E (同侧 entgegen) 和 Z (异侧, zusammen) 的异构体及其合适的混合物。此外,化合物可能存在的互变 (tautomeric) 异构,本发明提供所有的互变异构体。此外,本文所披露的化合物能以非溶剂化以及药学上可接受溶剂的溶剂化形式存在,例如水、乙醇、以及类似溶剂。一般来说,溶剂化形式被视为未溶剂化形式的等同体。

[0030] 所谓“键”是指两个原子之间的共价连接,或两个部分之间的共价连接其原子被键结合时,这两个部分被认为是较大的子结构的一部分。除非另有规定,键可以是单键、双键、或三键。分子图中的两个原子之间的虚线表明在该位置可能存在或不存在附加的键。

[0031] 在此使用的术语“失调 (disorder)”的意指是普遍的同义词,可与术语“疾病

(disease)”和“状况 (condition)”(医疗状况) 互换使用, 因为所有都反映人体或动物体, 或其部分的异常状况, 其损害了正常功能, 并通过区别的症状和体征表明了。

[0032] 术语“治疗”(“ treat, ” “ treating, ” 和 “ treatment ”) 的含义包括缓解或者去除疾病或一个或多个与疾病相关的症状, 或缓解或消除疾病本身的引发原因。在此使用的, 提到“治疗”疾病意指包括预防。术语“预防”(“ prevent, ” “ preventing, ” and “ prevention ”) 指的是拖延或阻止疾病发作的方法, 和 / 或随之而来的症状, 阻止受试者得病或降低受试者得病的风险。

[0033] 术语“治疗有效量”指的是化合物的量, 当施用, 足以防止正在接受治疗的疾病发展或在一定程度上缓解正在接受治疗的疾病的一个或更多的症状的。术语“治疗有效量”也指的是一种足以引起一个细胞、组织、系统, 动物或人类的生物或医疗响应的化合物的量, 该量被研究员、兽医、医生或医疗正寻求。

[0034] 术语“受试者”是指动物, 包括但不限于, 灵长类动物 (如人类、猴子、黑猩猩、大猩猩等类似), 啮齿类动物 (如大鼠、小鼠、沙鼠、仓鼠、雪貂等类似), 兔类动物, 猪 (如猪、迷你猪), 马, 犬科, 猫科类等类似。术语“受试者”和“患者”可以本文中互换使用, 例如, 在哺乳动物的受试者, 如人类患者。

[0035] 术语“综合疗法”是指两个或两个以上治疗试剂, 用来治疗本文披露描述的治疗学疾病。这种给药包括在一个这些治疗试剂实质上同时给药的方式, 如在固定的活性成分比例存在于单一的胶囊里, 或在多个每个活性成分分开的胶囊中。此外, 这种给药还包括以连续方式使用每一个治疗试剂类型。在这两种情况下, 治疗方案将提供在此描述的疾病治疗中药物组合的有益效果。

[0036] 术语“免疫功能”是指在有机体内的防治疾病的机制集合。这种机制包括巨噬细胞、T 淋巴细胞和 B 淋巴细胞及其各自的活动。

[0037] 术语“免疫功能介导的疾病”, 是指一个由不正常的免疫功能为特征的疾病。一种免疫功能介导的疾病, 可能是完全或部分通过调节受试者中免疫功能治疗。特别是, 免疫功能介导的疾病, 是免疫功能调节在一些潜在疾病有效, 例如, 施用免疫功能调节剂至少对在正接受治疗中的部分患者有些改善。

[0038] 术语“免疫功能调节剂”, 是指在本文所披露化合物改变免疫功能活性的能力。免疫功能调节剂可刺激免疫功能活性, 可以激活或抑制免疫功能的活性, 它取决于暴露于受试者的化合物浓度, 或可能会抑制免疫功能活性。这样的激活或抑制可能是视特定事件发生而定, 如信号转导通路的激活, 和 / 或可能只在特定的细胞类型出现。例如, 本文所披露的化合物可以通过抑制 CD4⁺T 细胞和巨噬细胞进入中枢神经组织的渗透, 改变 T 淋巴细胞的数量以有利于细胞表达 Th2/Th3 细胞因子白介素 (IL)-4, IL-10, 转化生长因子- β 。在一些实施例中, 免疫功能调节可使用 Karussis 等人描述的方法评估, *Ann. Neurol.* 1993, (34), 654-660 ; Yang, 等., *Journal of Neuroimmunology* 2004, 156(1-2), 3-9 ; Brunmark 等., *J. Neuroimmunol.* 2002, 130, 163-172 ; and Jonsson 等., *J. Med. Chem.* 2004, 47, 2075-88.

[0039] 术语“治疗上可接受的”是指那些化合物 (或盐, 前药 (prodrugs), 差向异构体, 两性离子形式等), 该化合物适合用于接触患者的组织, 而无过度的毒性, 刺激性, 过敏性, 免疫原性患者, 与合理的利益 / 风险比相称, 并对它们的预期用途有效。

[0040] 术语“药学上可接受的载体”，“药学上可接受的辅料”，“生理上可接受的载体”，“或生理上可以接受的辅料”是指药学可接受的材料，组合物或，或媒介物，如液体或固体填料，稀释剂，赋形剂，溶剂，或封装材料。每个组分必须是“药学上可接受”的、意思是与药物配方的其他成分相容。它还必须适合于与人类和动物的器官和组织接触，而无过度的毒毒性、刺激性、过敏性、免疫原性、或其他问题或并发症，与合理的利益 / 风险比相称。参见 See, Remington :The Science and Practice of Pharmacy, 21st Edition ;Lippincott Williams &Wilkins :Philadelphia, PA, 2005 ;Handbook of Pharmaceutical Excipients, 5th Edition ;Rowe et al., Eds., The Pharmaceutical Press and the American Pharmaceutical Association :2005 ;and Handbook of Pharmaceutical Additives, 3rd Edition ;Ash and Ash Eds., Gower Publishing Company :2007 ;Pharmaceutical Preformulation and Formulation, Gibson Ed., CRC Press LLC :Boca Raton, FL, 2004).

[0041] 术语“活性成分”，“活性化合物”和“活性物质”是指一种化合物，它可单独或与一个或多个药学上可接受的赋形剂或载体结合用于受试者的治疗、预防或改善疾病的一个或一个以上症状。

[0042] 术语“药物”、“治疗试剂”和“化疗药物”是指化合物或药物组合物，它被施用到受试者，用于治疗、预防或改善一个或一个以上的疾病症状。

[0043] 术语“释放控制辅料”是指赋形剂，与立即释放的传统剂型相比，其主要功能是改善活性物质从剂型释放的持续时间或活性物质的释放地点。

[0044] 术语“非释放控制辅料”，与立即释放的传统剂型相比，其主要功能不包括改善活性物质从剂型释放的持续时间或活性物质释放地点。

[0045] 术语“前药”是指在此披露化合物的化合物功能衍生物，其在体内容易转换成母体化合物。前药往往是有用的，因为在某些情况下，它们可能会比母体化合物更容易给药。例如，它们可以通过口服是生物可利用的，而母体化合物不是。前药药物组合物中也可能具有超过母体化合物的溶解性。一种前药科通过各种机制被转换为母体药物，包括解过程和代谢水解。参见 Harper, Progress in Drug Research 1962, 4, 221-294 ; Morozowich et al. in " Design of Biopharmaceutical Properties through Prodrugs and Analogs, " Roche Ed., APHA Acad. Pharm. Sci. 1977 ; " Bioreversible Carriers in Drug in Drug Design, Theory and Application, " Roche Ed., APHA Acad. Pharm. Sci. 1987 ; " Design of Prodrugs, " Bundgaard, Elsevier, 1985 ; Wang et al., Curr. Pharm. Design 1999, 5, 265-287 ; Pauletti et al., Adv. Drug. Delivery Rev. 1997, 27, 235-256 ; Mizen et al., Pharm. Biotech. 1998, 11, 345-365 ; Gagnault et al., Pract. Med. Chem. 1996, 671-696 ; Asgharnejad in " Transport Processes in Pharmaceutical Systems, " Amidon et al., Ed., Marcell Dekker, 185-218, 2000 ; Balant et al., Eur. J. Drug Metab. Pharmacokinet. 1990, 15, 143-53 ; Balimane and Sinko, Adv. Drug Delivery Rev. 1999, 39, 183-209 ; Browne, Clin. Neuropharmacol. 1997, 20, 1-12 ; Bundgaard, Arch. Pharm. Chem. 1979, 86, 1-39 ; Bundgaard, Controlled Drug Delivery 1987, 17, 179-96 ; Bundgaard, Adv. Drug Delivery Rev. 1992, 8, 1-38 ; Fleisher et al., Adv. Drug Delivery Rev. 1996, 19, 115-130 ; Fleisher et al., Methods Enzymol. 1985, 112, 360-381 ; Farquhar et al., J. Pharm. Sci. 1983, 72, 324-325 ; Freeman et al., J. Chem. Soc, Chem. Commun. 1991,

875-877 ;Friis and Bundgaard, Eur. J. Pharm. Sci. 1996,4,49-59 ;Gangwar et al., Des. Biopharm. Prop. Prodrugs Analogs,1977,409-421 ;Nathwani and Wood, Drugs 1993,45, 866-94 ;Sinhbabu and Thakker, Adv. Drug Delivery Rev. 1996,19,241-273 ;Stella et al., Drugs 1985,29,455-73 ;Tan et al., Adv. Drug Delivery Rev. 1999,39,117-151 ; Taylor, Adv. Drug Delivery Rev. 1996,19,131-148 ;Valentino and Borchardt, Drug Discovery Today 1997,2,148-155 ;Wiebe and Knaus, Adv. Drug Delivery Rev. 1999,39, 63-80 ;Waller et al., Br. J. Clin. Pharmac. 1989,28,497-507.

[0046] 本文所披露的化合物可作为治疗可接受的盐存在。在此使用的术语“治疗可接受的盐”，代表披露在此的该化合物的盐或两性离子化合物形式，其如在此定义，是治疗上可以接受的。该盐可在化合物的最后的分离与提纯期间或分别地通过将合适化合物与合适的酸或碱反应制备。治疗可接受的盐包括酸和碱加成盐，对于更完全的有关盐的制备和选择，参见“ Handbook of Pharmaceutical Salts, Properties, and Use,” Stah and Wermuth, Ed. ;(Wiley-VCH and VHCA, Zurich, 2002) and Berge et al., J. Pharm. Sci. 1977,66,1-19.

[0047] 用于制备药学可接受的盐的酸，包括但不限于：乙酸，2,2-二氯乙酸、酰化氨基酸、己二酸、己二酸、褐藻酸、抗坏血酸、L-天门冬氨酸、苯磺酸、苯甲酸、4-乙酰氨基苯甲酸、硼酸、(+)-樟脑酸、樟脑磺酸、(+)-(IS)，樟脑-10-磺酸、癸酸、己酸、辛酸、肉桂酸、柠檬酸、环拉酸(cyclamic acid)、环氨基磺酸(cyclohexanesulfamic acid)，十二烷基硫酸、乙烷-1,2-二磺酸、乙磺酸、2-羟基乙磺酸、甲酸、富马酸、半乳糖二酸(galactaric acid)、龙胆酸、葡萄糖庚酸、D-葡萄糖酸、D-葡萄糖醛酸、L-谷氨酸、 α -羰基戊二酸(α -oxo-glutaric acid)、羟基乙酸、马尿酸、氢溴酸、盐酸、碘酸，(+)-L-乳酸、(±)-DL-乳酸、乳糖酸、月桂酸、马来酸、(-)-L-苹果酸、丙二酸、(±)-DL-扁桃酸、甲磺酸、萘-2-磺酸(naphthalene-2-sulfonic acid)、萘-1,5-二磺酸、1-羟基-2-萘酸、烟碱酸、硝酸、油酸、乳清酸、草酸、棕榈酸、扑酸(pamoic acid)、高氯酸、磷酸、L-焦谷氨酸(L-pyroglutamic acid)、糖酸、水杨酸、4-氨基-水杨酸、癸二酸、硬脂酸、琥珀酸、硫酸、单宁酸、(+)-L-酒石酸、硫氰酸、对甲苯磺酸、十一碳烯酸和戊酸。

[0048] 用于制备药学上可接受的盐的碱，包括但不限于：无机碱，如氢氧化镁、氢氧化钙、氢氧化钾、氢氧化锌、或氢氧化钠；以及有机碱，如一价、二价、三价和四价，脂肪族和芳香胺，包括L-精氨酸，苯明青霉素(benethamine)，苄星青霉素(benzathine)、胆碱、丹醇(deanol)、二乙醇胺、二乙胺、二甲胺、二丙胺、异丙胺、2-(二乙氨基)乙醇、乙醇胺、乙胺、乙二胺、异丙胺、氮-甲基-葡萄糖胺、hydrabamine, 1H-咪唑、L-赖氨酸、吗啉、4-(2-羟乙基)吗啉、甲胺、哌啶、哌嗪、丙胺、吡咯烷、1-(2-羟乙基)吡咯烷、吡啶、奎宁环(quinclidine)、喹啉、异喹啉、二级胺、三乙醇胺、三甲胺、三乙胺、N-甲基-D-葡萄糖胺、2-氨基-2-(羟甲基)-1,3-丙二醇和氨丁三醇。

[0049] 虽然本发明的化合物可作为原料化合物被施用，它也可作为一种药用组合物出现。因此，此处提供的是药用组合物，它包括一个或多个在此披露的特定化合物，或一个或多个药学上可接受的盐、前药、或它们的溶剂化物，再加上一个或多个药学上可接受的载体，以及可选的一个或多个其他治疗成分。适当的配方取决于所选的给药途径。任何的熟知的技术、载体和赋形剂可为业内适合的和可被理解地使用，例如 Remington's Pharmaceutical Sciences。本文所披露的药物组合物，可以采用业内已

知的任何形式来生产,例如,通过常规手段的混合、溶解,制粒、包糖衣、碾成细粉、乳化、封装、陷入(entrapping)或压缩过程。药物组合物也可以配制为缓释剂型,包括延迟(delayed-)、延长的(extended-)、长期的((prolonged-),缓释的(sustained-)),脉冲式(pulsatile-),可控的、加速和快速的、有靶向的、按程序释放(programmed-release)以及胃滞留(gastric retention)剂型。这些可按照业内已知的常规方法和工艺技术来制备(Remington: The Science and Practice of Pharmacy, supra; Modified-Release Drug Deliver Technology, Rathbone et al, Eds., Drugs and the Pharmaceutical Science, Marcel Dekker, Inc. ;New York, NY, 2002 ;Vol. 126)。

[0050] 组合物包括那些适合于口服、非经肠道的(包括皮下的、皮肤内的、肌肉的、静脉的、关节内的、髓内的),腹膜内的、跨粘膜的(transmucosal)、经皮肤的、直肠的和局部的(包括皮肤的、口腔的、舌下的及眼内的)给药,但最合适施用给药途径可能取决于例如接受者的状况和疾病。组合物可以便利地的以单位剂型存在并可以通过制药业熟知的任何方法制备得到。通常,这些方法包括将本发明的化合物或药学盐、前药、或其溶剂化物(“活性成分”)与由一个或多个辅助剂(accessory ingredients)组成的载体一起并入的步骤。在一般情况下,组合物通过将活性成分与液体载体或精细分开的固体载体、或者此两者均一地、和紧密地结合来制备,然后如果必要,塑造产品成为所需的配方。

[0051] 在此披露的适用于口服给药的这些化合物的配方,可以作为分离的单位存在,如每个含有预定含量的活性成分的胶囊(capsules)、囊(cachets)或片,作为粉末或颗粒,作为溶液或水液体或非水液体的悬浮液,或为水包油(oil-in-water)乳状液或油包水(water-in-oil)乳状液。有效成分也可能表现为大丸剂(bolus)、药糖剂(electuary)或贴剂(paste)。

[0052] 可用于口服的药物制剂包括片剂,凝胶制成的压接式(push-fit)胶囊,以及明胶和增塑剂比如甘油或山梨醇制成软的、密封胶囊,。片可选择地与一个或多个辅助成分压缩或模塑成型。压缩片可通过在一个合适的机器压缩制备,活性成分以自由流动形式(如粉末或颗粒),可选地配有粘合剂、惰性稀释剂,或润滑剂、表面活性剂或分散剂。模塑片可在合适的成型机上将用惰性液体稀释的粉末状化合物的混合物塑形制备。片剂可选择性地涂层或刻划,可制成能提供活性成分的缓慢或控制释放的。所有的口服制剂应为适合于这种给药的剂量。压接式胶囊可以包含有效成分并混合有填料如乳糖,粘合剂如淀粉,和/或润滑剂如滑石粉或硬脂酸镁,以及可选的稳定剂。在软胶囊中,活性化合物可以溶解或悬浮在适当的液体如脂肪油、液体石蜡或液体聚乙二醇中。此外,可加入稳定剂。糖衣丸心具有合适的包衣。为此,可使用浓缩糖溶液,其可选择地包括阿拉伯树胶、滑石、聚乙烯吡咯烷酮、卡波姆凝胶、聚乙二醇和/或二氧化钛、漆(lacquer)溶液,以及适当的有机溶剂或溶剂混合物。染料或颜料可能会被添加到药片或糖衣药丸涂层,用于辩别的或表示以不同活性化合物剂量的组合。

[0053] 该化合物可以制为注射的非经肠道给药,例如,通过量注射或持续输注。注射剂型以单位剂量形式出现,例如,加防腐剂的安瓿或多剂量容器。组合物可采取这些形式,如悬浮液、溶液或在油性或水性媒介物中的乳液等形式,并可包含配方试剂,如悬浮、稳定和/或分散剂。制剂以单位剂量或多剂量容器出现,例如密封的安瓿和小瓶,并可以粉末状或冻干(冻干, lyophilized)的条件存储,只要求使用前立即加入无菌液体载体,例如盐水或无

菌无热原 (pyrogen-free) 水。临时注射溶液和悬浮液, 可从无菌粉末、颗粒及先前所说的那种片制备。

[0054] 肠道外给药剂型包括活性化合物的水性或非水性 (油性) 无毒注射溶液, 该注射溶液可含有抗氧化剂、缓冲剂、灭菌剂和赋予与预期接受者血的等渗的溶质 (solute); 可能包含悬浮剂和增稠剂的水的和非水的无菌悬浮液。合适的亲脂性溶剂或媒介物包括脂肪油, 如麻油, 或合成脂肪酸酯如油酸乙酯或三甘油酯, 或脂质体。水性注射悬浮液可含有增加悬浮液粘性的物质, 如羧甲基纤维素钠、山梨醇或右旋糖酐。或者, 悬浮液也可包含合适的稳定剂或能增加化合物的溶解度的试剂, 以便允许制备高浓度的溶液。

[0055] 除了前面介绍的配方, 该化合物也可制备作为药性持久的制剂 (depot preparation)。这种长效剂型可通过灌输给药 (例如皮下注射或肌肉注射)。因此, 举例来说, 这种化合物可用适当的聚合或疏水材料 (例如在可接受的油中的乳液) 或离子交换树脂来配制, 或作为难溶性衍生物, 例如, 作为难溶性盐。

[0056] 对于口腔或舌下给药, 组合物可采用药片、菱形片、锭剂 (pastilles), 或传统方式配制的凝胶。这种组合物可包括在活性成分, 其在香味基础上诸如蔗糖和阿拉伯树胶或黄芪胶。

[0057] 该化合物也可配制直肠用组合物, 如栓剂或保留灌肠, 例如含传统栓剂基诸如可可脂、聚乙二醇或其他甘油酯。

[0058] 本文所披露的某些化合物可局部给药, 即非系统性给药。包括本文在此所披露化合物的外部应用到表皮或口腔前庭以及灌注这样的化合物到耳朵、眼睛和鼻子, 以便于该化合物没有显著进入血流。与此相反, 全身用药指的是口服、静脉、腹腔和肌肉注射。

[0059] 适合于局部给药配方包括适合渗透皮肤到达感染部位的液体或半液体制剂, 如凝胶剂、搽剂、洗剂、乳膏、软膏或糊剂, 或适合于眼睛、耳朵或鼻子的滴剂。

[0060] 对于吸入给药, 化合物可从吹入器、雾化器、加压包或其他便利的输送喷雾的方式递送。加压包可包括合适的推进剂, 如二氯二氟甲烷、三氯氟甲烷、二氯四氟乙烷、二氧化碳气体或其他合适气体。在加压雾化的情况下, 剂量单位通过提供一个计量的阀门确定。或者, 对于吸入或吹入给药, 根据本发明的化合物可以采取干燥粉末组合物的形式, 例如, 化合物和适合粉末基质如乳糖或淀粉的粉末混合物。粉末组合成物可以单位剂量形式存在, 例如, 胶囊、粉鼓 (cartridges)、明胶或薄膜包装, 从当中粉末可借助吸入器或吹入器给药。

[0061] 优选单位剂量配方是那些含有如下面提到的有效剂量的剂型, 或含有活性成分的适当部分。

[0062] 化合物可以是口服给药, 或通过每天剂量 0.1 至 500 毫克 / 公斤注射给药。成人的剂量范围一般从 5 毫克至 2 克 / 天。片剂或以独立单位提供的其他形式, 可方便地包含一个或多个、剂量有效或多个剂量的化合物, 例如, 单位含有 5 毫克至 500 毫克, 通常在 10 毫克至 200 毫克左右。

[0063] 可与载体材料结合产生单一剂型的有效成分的量, 可根据治疗的主体和特殊的给药模式而定。

[0064] 化合物可以各种模式给药, 例如口服、外用或注射。给患者施用化合物的精确量是巡诊医师的责任。任何特定患者的具体剂量水平将取决于许多因素, 包括的具体应用化合物的活性、年龄、体重、健康状况、性别、饮食、给药时间、给药途径、排泄率、联合用药、治疗

的精确疾病,接受治疗疾病的严重程度。此外,给药途径可能取决于该疾病及其严重程度。

[0065] 患者的病情没有好转的情况下,根据医生的判断,化合物的施用可以是长期施用,也就是说,施用一个较长时期,包括患者生命持续时间,以便改善或控制或限制患者疾病的症状。

[0066] 在患者的状态确实改善的情况下,根据医生的判断,化合物的施用可连续或暂停一段特定长的时间(即“药物假期”)。

[0067] 一旦患者状况改善发生,必要时需服维持剂量。随后,作为症状的函数,可以减少剂量或用药频率(或两者兼而有之)到一个水平,维持改善疾病。但是患者可以依据任何症状复发要求长期间歇性治疗。

[0068] 本文所披露是一种治疗免疫功能介导疾病的方法,包括给予有这种疾病或怀疑有这种疾病的受试者一个治疗有效量的在此披露的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物或前药。

[0069] 免疫功能介导疾病,包括但不限于多发性硬化症和自身免疫性疾病,和/或通过施用免疫功能调节剂可减轻、缓解或预防的疾病。

[0070] 在某些实施例中,一种治疗免疫功能介导疾病的方法,包括给受试者施用如本文披露的治疗有效量化合物,或其药学上可接受的盐、溶剂化物或化合物及前药,从而产生下列影响:(1)降低个体间该化合物或其代谢物血浆水平的变化;(2)增加该化合物的平均血浆水平或减少每剂量单位该化合物的至少一个代谢物的平均血浆水平;(3)通过受试者中至少一个细胞色素 P450 或单胺氧化酶异构物,降低抑制和/或代谢;(4)通过受试者中至少一个多形态表达的细胞色素 P450 异构物,降低代谢;(5)至少有一个统计上显著改善疾病控制和/或疾病根除终点;(6)在治疗该疾病期间改善的临床疗效,(7)预防复发,或延迟异常消化道下降或出现,或作为主要临床受益的肝功能指数,(8)与相应的非同位素富集的化合物相比,减少或消除任何诊断肝胆功能端点中有害的变化。

[0071] 在某些实施例中,本文披露化合物的个体间血浆水平变化或其代谢物减少;在此披露的该化合物平均血浆水平提高;在此披露的该化合物代谢物的平均血浆水平下降;在此披露的该化合物对细胞色素 P450 或单胺氧化酶异构物的抑制作用下降;或者,至少一个多形态表达的细胞色素 P450 异构物的被在此披露的该化合物代谢物降低,与相应的非同位素富集化合物相比,下降超过约 5%、超过约 10%、超过约 20%、超过约 30%、超过约 40% 或超过约 50%。

[0072] 在此披露的该化合物或代谢物的血浆水平可用 Li 等人所述的方法 (Rapid Communications in Mass Spectrometry 2006, 20(22), 3313-3318; Edman, et al., Journal of Chromatography, B: Analytical Technologies in the Biomedical and Life Sciences 2003, 785(2)) 测定;以及其中提及的参考和所作的修饰。

[0073] 哺乳动物受试者中的细胞色素 P450 异构物的例子包括但不限于: CYP1A1, CYP1A2, CYP1B1, CYP2A6, CYP2A13, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C18, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1, CYP2G1, CYP2J2, CYP2R1, CYP2S1, CYP3A4, CYP3A5, CYP3A5P1, CYP3A5P2, CYP3A7, CYP4A11, CYP4B1, CYP4F2, CYP4F3, CYP4F8, CYP4F11, CYP4F12, CYP4X1, CYP4Z1, CYP5A1, CYP7A1, CYP7B1, CYP8A1, CYP8B1, CYP11A1, CYP11B1, CYP11B2, CYP17, CYP19, CYP21, CYP24, CYP26A1, CYP26B1, CYP27A1, CYP27B1, CYP39, CYP46, 和 CYP51。

[0074] 在哺乳动物受试者中单胺氧化酶异构物的例子包括但不限于 MAO_A 和 MAO_B。

[0075] 细胞色素 P450 异构物的抑制可用 Ko 等人的方法 (British Journal of Clinical Pharmacology, 2000, 49, 343-351) 测定。MAO_A 异构物的抑制可用 Weyler 等人的方法 (J. Biol. Chem. 1985, 260, 13199-13207) 测定。MAO_B 异构物的抑制可用 Uebelhack 等人的方法 (Pharmacopsychiatry, 1998, 31, 187-192) 测定。

[0076] 在哺乳动物受试者中多形态表达的细胞色素 P450 异构物的例子包括但不限于 CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19 和 CYP2D6。

[0077] 肝微粒体、细胞色素 P450 异构物和单胺氧化酶异构物的代谢活性用本文所述的方法测定。

[0078] 改善疾病控制和 / 或疾病根除端点, 或改善临床效果的例子, 包括但不限于: 在 24 周看到的病损 (active lesions) 的累积数, 每 8 周关于 MRI 的活性和钆 (gadolinium) 增强病灶的累积及有效数目、病复发率、多发性硬化症功能复合材料、简单格式 36 生活质量评估 (Burton et al, Curr. Neurol. & Neurosc. Reports 2007, 7(3), 223-30)。

[0079] 诊断肝胆功能端点的例子包括但不限于: 丙氨酸转氨酶 ("ALT"), 血清谷氨酸 - 丙酮酸转氨酶 ("SGPT"), 天冬氨酸转氨酶 ("AST" or "SGOT"), ALT/AST 比例, 血清醛缩酶, 碱性磷酸酶 ("ALP"), 氨水平、胆红素, γ -谷氨酰转肽酶 ("GGTP", " γ -GTP", "或" GGT"), 亮氨酸氨基肽酶 ("LAP"), 肝活检、肝脏超声检查、肝核扫描、5' - 核苷酸酶和血蛋白。肝胆端点与 "Diagnostic and Laboratory Test Reference", 4th edition, Mosby, 1999. 中所述的正常水平相比。这些实验都是由根据标准实验方案由经认证的实验室进行。

[0080] 除了用于治疗人类, 在此披露的某些化合物和配方也可以对兽医治疗陪伴动物、外来动物和农场动物有用, 包括哺乳动物、啮齿类动物等类似。比较优选的动物包括马、狗和猫。联合治疗

[0081] 本文所披露化合物也可与免疫功能介导疾病治疗中有用的其他药物结合或联合使用。或者仅通过举例的方式, 本文披露化合物之一的疗效可通过施用辅助剂 (adjuvant) 而增强 (即通过其本身, 辅助剂可能只有很小的治疗效果, 但与其他治疗药物结合, 增强患者的整体治疗效果)。

[0082] 这些其他试剂、辅助剂或药物可通过常规的途径和使用量与本文披露的化合物同时或连续施用。当在此披露的化合物与一个或多个其他药物同时使用时, 可利用含有除本文披露的化合物外其他药物的药物组合物, 但这并不是必需的。

[0083] 在某些实施中, 本文所披露的化合物可与一个或多个免疫调节剂、类固醇药物或环孢霉素结合。

[0084] 在某些实施中, 此处提供的化合物可与一个或多个业内已知的免疫调节剂相结合, 包括但不限于: 非格司亭、莫格司亭、沙格司亭、来诺拉提、安西司亭, 培非格司亭, 干扰素 γ , 干扰素 α -2a、干扰素 α -2b、干扰素 α -n1、干扰素 β -1a、干扰素 β -1b、干扰素 alphacon-1、聚乙二醇干扰素 α -2b (peginterferon alpha-2b)、聚乙二醇化干扰素 α -2a (peginterferon alpha-2a)、干扰素 ω , 阿地白介素、奥普瑞白介素、香菇多糖、罗喹美克、BCG 疫苗 (卡介苗)、培加酶、匹多莫德、Poly LC、Poly ICLC、胸腺喷丁、immunocyanin、他索纳明、黑色素瘤疫苗、醋酸格拉替雷、组胺二盐酸盐、米伐木肽、普乐沙

福 (plerixafor)、莫罗单抗 -CD3, 抗淋巴细胞球蛋白 (马)、抗胸腺细胞球蛋白 (兔)、霉酚酸、西罗莫司、来氟米特、阿莱法塞、依维莫司, 胍立莫司, 依法利珠单抗 (efalizumab)、阿贝莫司、那他珠单抗 (natalizumab)、阿贝西普、艾库组单抗、依那西普、英利昔单抗、阿非莫单抗、阿达木单抗、塞妥珠单抗 (certolizumab pegol)、达利珠单抗、巴利昔单抗、阿那白滞素、环孢素、他克莫司、硫唑嘌呤、沙利度胺、甲氨蝶呤和雷利度胺。

[0085] 本文所披露的化合物也可与其他类型化合物结合施用, 包括但不限于: 去甲肾上腺素再摄取抑制剂 (NRIs) 如托莫西汀; 多巴胺再摄取抑制剂 (DARIs) 如哌醋甲酯; 5-羟色胺 - 去甲肾上腺素再摄取抑制剂 (SNRIs) 如米那普伦; 镇静剂, 如地西洋 (diazepam); 去甲肾上腺素 - 多巴胺再摄取抑制剂 (NDRIs) 如安非他酮; 5-羟色胺 - 去甲肾上腺素 - 多巴胺的再摄取抑制剂 (SNDRIs) 如文拉法辛; 单胺氧化酶抑制剂如司来吉兰; 下丘脑磷脂; 内皮素转换酶 (ECE) 抑制剂如磷酸阿米酮 (phosphoramidon); 阿片类药物如曲马多; 血栓素受体拮抗剂, 如伊非曲班 (ifetroban); 钾通道开放剂; 凝血酶抑制剂如水蛭素; 下丘脑磷脂; 生长因子抑制剂, 如血小板衍生生长因子 (PDGF) 的活性调节剂; 血小板活化因子 (PAF) 拮抗剂; P2Y(AC) 抗血小板药物如 GPIIb/IIIa 阻断剂 (如 abdximab, 依替巴肽和替罗非班); P2Y(AC) 拮抗剂 (如氯吡格雷, 噻氯匹定和 CS-747), 及阿司匹林; 抗凝血剂, 如华法林; 低分子量肝素如依诺肝素 (enoxaparin)。维拉 (Vila) 因子及 Xa 因子抑制剂; 肾素抑制剂; 中性肽内切酶 (NEP) 抑制剂; vasopepsidase 抑制剂 (双 NEP-ACE 抑制剂), 如奥帕曲拉与 gemopatrilat; HMG CoA 还原酶抑制剂, 如普伐他汀、洛伐他汀、阿托伐他汀、辛伐他汀、NK-104 (又名伊伐他汀 (itavastatin), 尼伐他汀, 或 nisbastatin) 和 ZD-4522 (也称为瑞舒伐他汀, 或 atavastatin 或 visastatin); 角鲨烯合成酶抑制剂; 贝特类 (fibrates); 胆酸螯合剂, 如考来烯胺 (questran); 烟酸; 抗动脉粥样硬化剂, 如 ACAT 抑制剂; MTP 抑制剂; 钙通道阻滞剂如苯磺酸氨氯地平; 钾通道激活剂; α -毒蕈碱剂, β -毒蕈碱剂如卡维地洛与美托洛尔; 抗心律失常药; 利尿药如氯噻嗪、氢氯噻嗪、氟甲噻嗪、氢氟甲噻、苄氟甲噻嗪、甲基氯噻嗪 (methylchlorothiazide)、trichloromethiazide、泊利噻嗪 (polythiazide)、benzothiazide、利尿酸 (ethacrynic acid), tricrynafen、氯噻酮、furosenilde、musolimine、布美他尼、氨苯喋啶、阿米洛利和螺内酯; 血栓溶解剂, 如组织型纤溶酶原激活物 (tPA)、重组 tPA、链激酶、尿激酶、尿激酶原和苄酰化纤维蛋白溶酶原激活剂复合物 (anisoylated plasminogen streptokinase activator complex, APSAC); ; 抗糖尿病试剂如双胍类 (如二甲双胍); 葡萄糖苷酶抑制剂 (例如阿卡波糖), 胰岛素, meglitinides (如瑞格列奈), 磺脲类药物 (如格列美脲、格列本脲与格列吡嗪), thiozolidinediones (如曲格列酮, 罗格列酮和吡格列酮) 和 PPAR- γ 激动剂; 抗糖尿病药物, 如双胍类 (如二甲双胍); 盐皮质激素受体拮抗剂如螺内酯和依普利酮 (eplerenone); 生长激素促分泌素, α 2 抑制剂, 如磷酸二酯酶抑制剂 (例如, 西洛他唑) 和 PDE V 抑制剂 (如西地那非、他达拉非、伐地那非); 蛋白酪氨酸激酶抑制剂, 消炎药, 抗恶性增殖药, 如甲氨蝶呤、FK506 (他克莫司, 普乐可复); 霉酚酸酯 (mycophenolate mofetil), 化疗药物、免疫抑制剂、抗癌药物及细胞毒试剂 (例如: 烷化剂、如氮芥、烷基磺酸盐、亚硝基脲、ethylenimines 和三氮烯类); 抗代谢药物如叶酸拮抗剂, 如嘌呤类似物和吡啶 (pyrrolidine) 类似物; 抗生素, 如蒽环类抗生素、博来霉素类、丝裂霉素、更生霉素和普卡霉素; 酶, 如 L-天冬酰胺酶; 法尼基蛋白转移酶抑制剂, 激素药物, 如糖皮质激素 (如可的

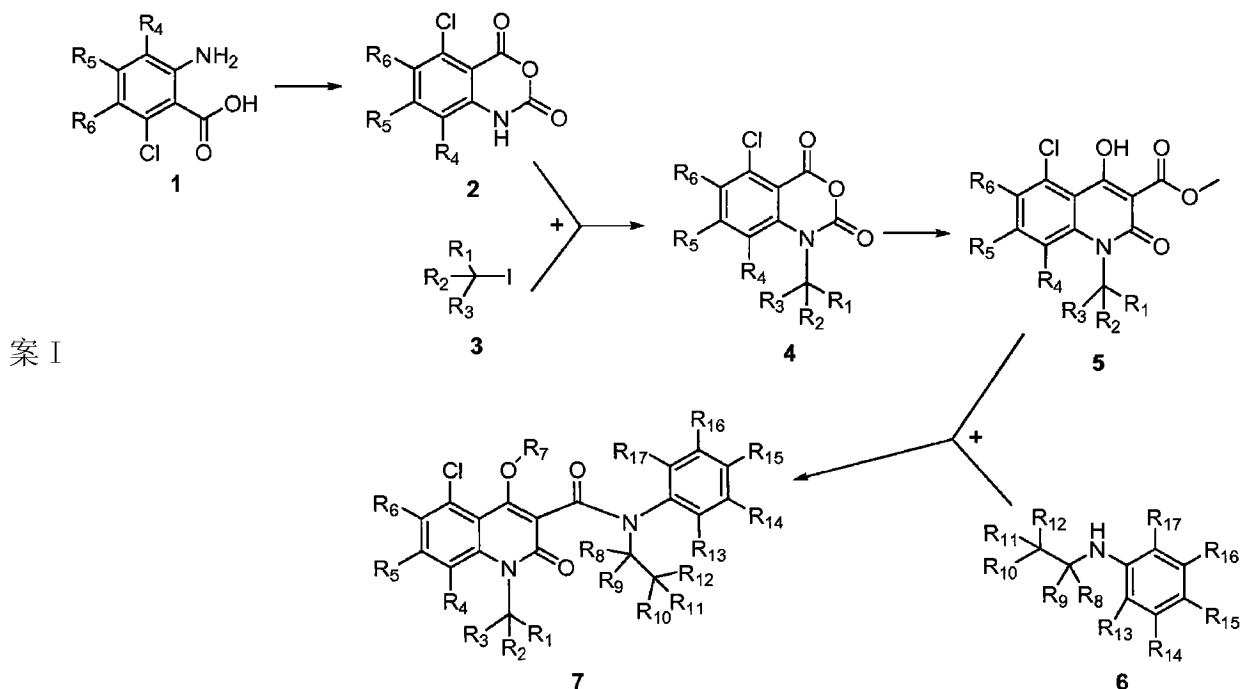
松)、雌激素/抗雌激素、雄激素/抗雄激素,黄体激素和促黄体生长激素释放激素拮抗剂和醋酸奥曲肽;微管干扰剂如 ecteinascidins;微管稳定剂,如紫杉醇、多西紫杉醇和埃博霉素 A-F;植物衍生产品,如长春花生物碱、表鬼臼毒素、紫杉烷类和拓扑异构酶抑制剂;异戊烯基蛋白转移酶抑制剂;环孢菌素;类固醇如强的松、地塞米松;细胞毒性药物,如 azathioprine 和环磷酰胺;TNF- α 抑制剂,如替尼达普(tenidap);抗 TNF 抗体和可溶性肿瘤坏死因子受体,如依那西普、雷帕霉素和 leflunimide;环氧化酶-2(COX-2)抑制剂,如塞来昔布和罗非昔布;其他试剂,如羟基脲、甲基苄肼(procarbazine)、米托坦、六甲三聚氰胺、金化合物,铂协调配合物,如顺铂,沙铂(satraplatin)和卡铂(carboplatin)。

[0086] 因此,在另一个方面,某些实施例提供了治疗需要接受这种治疗的人类或动物受试者的免疫功能介导疾病的方法,包括给所述受试者施用有效量的本文所披露的化合物,在有效的减少或防止所述疾病,并与至少一个业内已知的另外药物联合用于所述疾病的治疗。在一个相关的方面,某些实施例提供了一种治疗组合物,其包括至少一个披露化合物与一个或多个额外试剂联合用于治疗免疫功能介导疾病。制备化合物的一般合成方法

[0087] 同位素氢可通过本文披露的合成方法引入化合物,采用氘代试剂,其中掺入速率是预先确定的;和/或采用交换技术,其中掺入速率是由平衡条件决定的,并可能根据反应条件高度变化。合成技术,其中氘或氚用已知的同位素含量的氘化或氚化试剂直接和特定地插入,可能会产生较高的氘或氚丰度,但可能受要求的化学限制。另一方面,交换技术可能会产生较低的氘或氚并入,往往同位素被分布到分子上的许多位置上。

[0088] 本文所披露的化合物可用业内技术人员已知的方法和及其常规改进方法制备,和/或按照本文实施例部分所述的类似步骤及其常规修饰制备,和/或按照参考文献步骤:Wennerberg et al, Org. Proc. Res. & Dev. 2007, 11(4), 674-80; Wang et al., Bioorganic&Medicinal Chemistry Letters 2007, 17(10), 2817-2822; Jansson et al., J. Org. Chem. 2006, 71(4), 1658-67; Joensson et al., J. Med. Chem. 2004, 47(8), 2075-88; US 2007/088050; US 2005/215586; US 2005/192315; US 2004/034227; WO 2005/74899; WO 2003106424; 和 WO 1999/55678, 这些公开物的全部在此被并入,并引用其参考文献以及其常规修饰。本文披露的化合物也可按下列方案和常规修饰制备。

[0089] 下面的方案是可用来实践本发明。氢显示的任何位置可以选择性地被氘取代。方

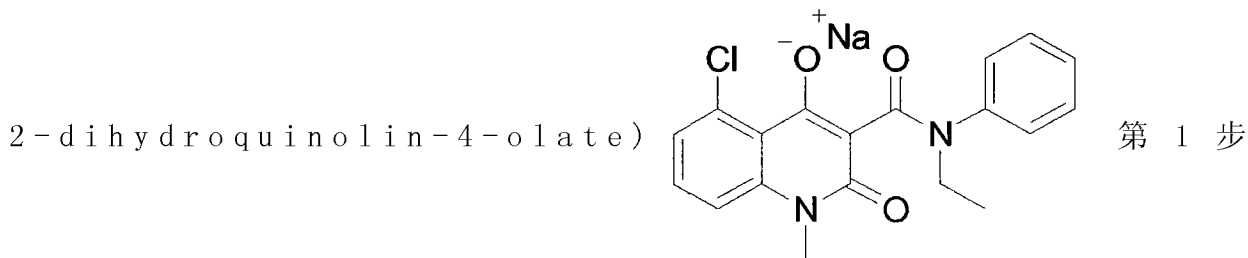


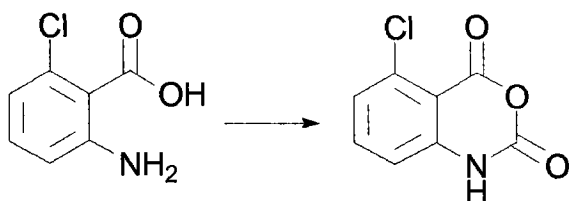
[0090] 在适当的脱水剂（如乙酰氯）存在下，化合物 1 与氯甲酸酯或光气等价物（如异丙基氯甲酸酯 (isopropyl carbonochloridate)）在适当的溶剂（如 1,4-二恶烷）中及升高的温度下反应，生成化合物 2。在碱（如氢氧化钠）的存在下在惰性氛围（如氮气）中，化合物 2 与化合物 3 在适当的溶剂（如二甲基甲酰胺）中反应，生成化合物 4。在适当的碱（如氢氧化钠）存在下，在适当的溶剂（如二甲基甲酰胺）中，化合物 4 与丙二酸酯衍生物（如丙二酸二乙酯）及升高的温度下反应，生成化合物 5。在升高的温度下，化合物 5 和化合物 6 在适当的溶剂（如正庚烷）中反应，生成分子式 I 的化合物 7。

[0091] 根据方案 I 所示的合成步骤，使用适当的氘代中间体，氘可以被合成地并入不同的位置。例如，要把氘引入到 R_4 - R_6 的一个或多个位置，可使用有相应氘取代的化合物 1。要把氘引入到 R_1 - R_3 的一个或多个位置，可使用有相应氘取代的化合物 3。要把氘引入到 R_8 - R_{17} 的一个或多个位置，可使用有相应氘取代的化合物 6。

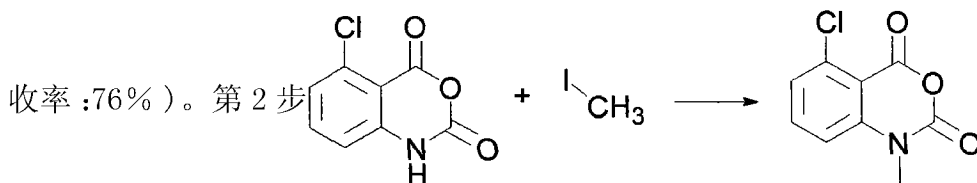
[0092] 氘可以被并入到具有可交换质子的各个位置，如羟基 O-H，通过质子-氘平衡交换。例如，要在 R_7 引进氘，这个质子可通过业内已知的质子-氘交换方法用氘选择性地替换或非选择性地替换。

[0093] 本发明用下面的例子作进一步的阐述。所有 IUPAC 名称用 CambridgeSoft's ChemDraw10.0 生成。实施例 15-氯-3-(乙基(苯基)氨基甲酰基)-1-甲基-2-羰基-1,2-二氢喹啉-4-醇钠 (Sodium 5-chloro-3-(ethyl(phenyl)carbamoyl)-1-methyl-2-oxo-1,

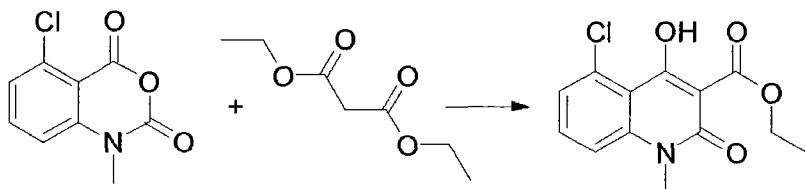




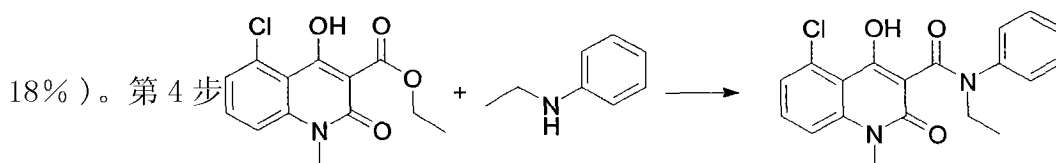
[0094] 5-氯-1H-苯并[d][1,3]恶嗪-2,4-二酮 (5-Chloro-1H-benzo[d][1,3]oxazine-2,4-dione): 在氮气氛围下, 将异丙醇氯甲酸酯 (50 毫升, 4.50 当量 (equiv)) 滴加到 2-氨基-6-氯苯甲酸 (20 克, 116.56 毫摩尔 (mmol), 1.00 当量) 的 1,4-二恶烷 (150 毫升) 的悬浮液中。形成的溶液在 90°C 保持约 30 分钟, 然后冷却到约 50°C。一次性加入乙酰氯 (50 毫升, 6.00 当量), 溶液在约 50°C 保持约 30 分钟。通过过滤收集形成的固体并通过硅胶柱层析 (乙酸乙酯 / 石油醚 10 : 1) 纯化, 得到标题产物的灰白色固体 (17.6 克,



[0095] 5-氯-1-甲基-1H-苯并[d][1,3]恶嗪-2,4-二酮 (5-Chloro-1-methyl-1H-benzo[d][1,3]oxazine-2,4-dione): 在氮气氛围下, 将 5-氯-1H-苯并[d][1,3]恶嗪-2,4-二酮 (10 克, 50.61 毫摩尔, 1.00 当量) 在约 5°C 下溶解在 N,N-二甲基甲酰胺 (100 毫升) 中。然后加入氢化钠 (2.8 克, 121.5 mmol, 2.4 当量) 和碘甲烷 (5.7 毫升, 2 当量), 得到的混合物在室温下搅拌约 16 小时。混合物经氮气清洗约 1 小时, 得到标题产物的黄色固体, 其不需任何纯化而直接用于下一步。第 3 步

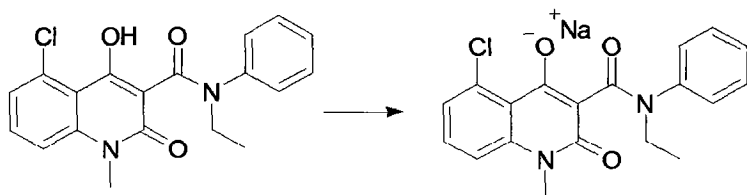


[0096] 5-氯-4-羟基-1-甲基-2-羰基-1,2-二氢喹啉-3-羧酸乙酯 (Ethyl 5-chloro-4-hydroxy-1-methyl-2-oxo-1,2-dihydroquinoline-3-carboxylate): 氢化钠 (1.9 克, 79.17 mmol, 1.60 当量) 分几批加入来自第 2 步的 5-氯-1-甲基-1H-苯并[d][1,3]恶嗪-2,4-二酮在 N,N-二甲基甲酰胺的混合物中。然后, 在约 30 分钟的时间内, 将丙二酸二乙酯 (7.7 克, 48.07 mmol, 1.00 当量) 滴加到搅拌的混合物中。形成的溶液在约 85°C 下搅拌约 1 小时, 加入水 (800 毫升), 用盐酸溶液 (5 摩尔 / 升) 调节溶液的 pH 至 2。过滤收集形成的粗产品, 然后在乙醇中重新结晶, 得到标题产物的淡黄色固体 (2.5 克, 两步产率:



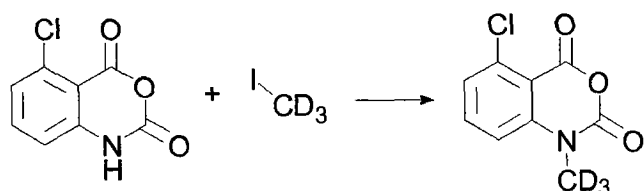
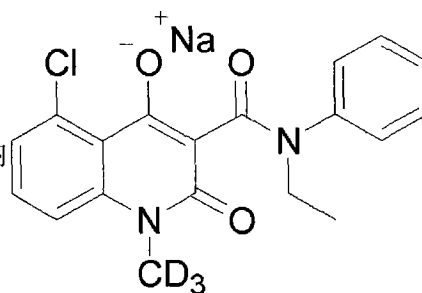
[0097] 5-氯-N-乙基-4-羟基-1-甲基-2-羰基-N-苯基-1,2-二氢喹啉-3-甲酰胺 (5-Chloro-N-ethyl-4-hydroxy-1-methyl-2-oxo-N-phenyl-1,2-dihydroquinoline-3-carboxamide): N-乙基苯胺 (430 毫克, 3.55 毫摩尔, 2.00 当量) 滴加到溶解在正庚烷 (10 毫升) 的 5-氯-4-羟基-1-甲基-2-羰基-1,2-二氢喹啉-3-羧酸乙酯 (500

毫克, 1.78 毫摩尔, 1.00 当量) 中。形成的混合物在约 100 °C 加热, 约 7 小时内蒸馏除去挥发物。冷却到室温后, 过滤收集形成的晶体, 用正庚烷洗涤, 用硅胶柱层析 (乙酸乙酯 / 石油醚 1 : 3) 纯化, 得到标题产物的白色固体 (0.38 克, 收率 : 60%)。第 5 步

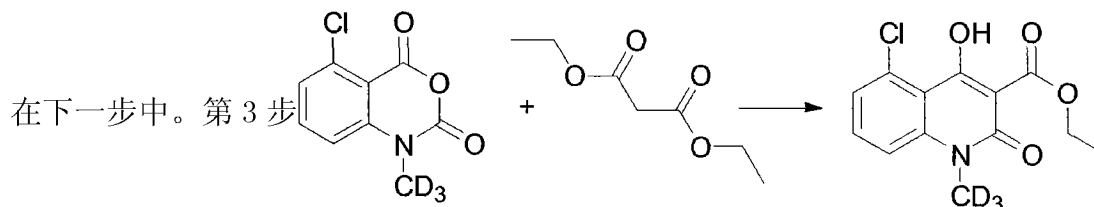


[0098] 5-氯-3-(乙基(苯基)氨基甲酰基)-1-甲基-2-羰基-1,2-二氢喹啉-4-醇钠 (Sodium 5-chloro-3-(ethyl(phenyl)carbamoyl)-1-methyl-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-4-olate): 用 5M 的氢氧化钠溶液将 5-氯-N-乙基-4-羟基-1-甲基-2-羰基-N-苯基-1,2-二氢喹啉-3-甲酰胺 (170 毫克, 0.48 毫摩尔, 1.00 当量) 在乙醇 (5 毫升) 中的溶液 pH 值调节到 9-10。然后, 将混合物室温搅拌约 30 分钟。过滤收集形成的固体, 用乙醇洗涤, 得到标题化合物的白色固体 (70 毫克, 产率 : 39%)。¹H NMR (300MHz, DMSO) δ : 6.84-7.31 (m, 8H), 3.68 (q, 2H), 3.34 (s, 3H), 1.02 (t, 3H). LC-MS : m/z = 357 (M-Na⁺2H)⁺ 实施例 25-氯-3-(乙基(苯基)氨基甲酰基)-1-d₃-甲基-2-羰基-1,2-二氢喹啉-4-醇钠

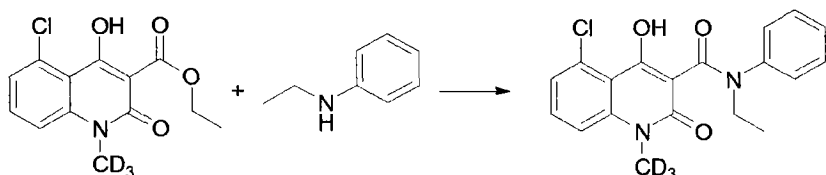
第 1 步



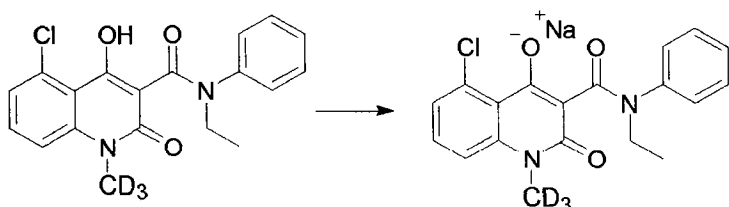
[0099] d₃-乙基 5-氯-4-羟基-1-甲基-2-羰基-1,2-二氢喹啉-3-羧酸酯 (d₃-Ethyl 5-chloro-4-hydroxy-1-methyl-2-oxo-1,2-dihydroquinoline-3-carboxylate): 按照实施例 1 第 2 步的步骤, 但用 d₃-碘甲烷代替碘甲烷。形成的产物为黄色固体, 无需纯化直接用在下一步中。第 3 步



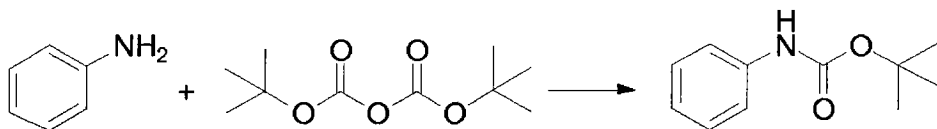
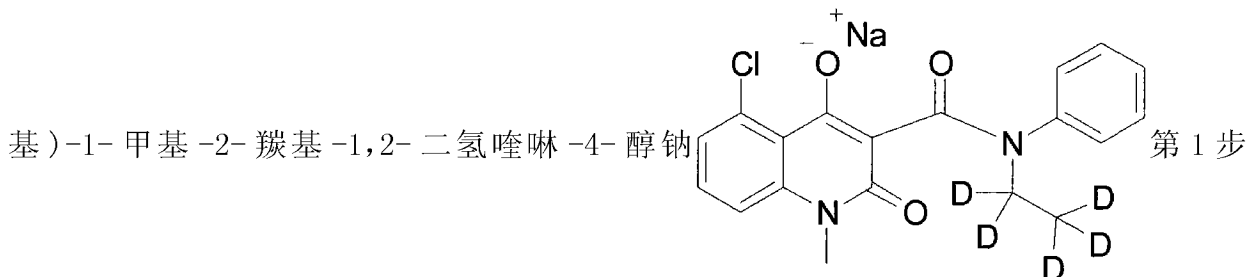
[0100] d₃-乙基 5-氯-4-羟基-1-甲基-2-羰基-1,2-二氢喹啉-3-羧酸酯 (d₃-Ethyl 5-chloro-4-hydroxy-1-methyl-2-oxo-1,2-dihydroquinoline-3-carboxylate): 按照实施例 1 第 3 步的步骤, 但用 d₃-乙基 5-氯-4-羟基-1-甲基-2-羰基-1,2-二氢喹啉-3-羧酸盐代替乙基 5-氯-4-羟基-1-甲基-2-羰基-1,2-二氢喹啉-3-羧酸盐。分离的标题产物为黄色固体 (5-8 克, 两步收率 : 57%)。第 4 步



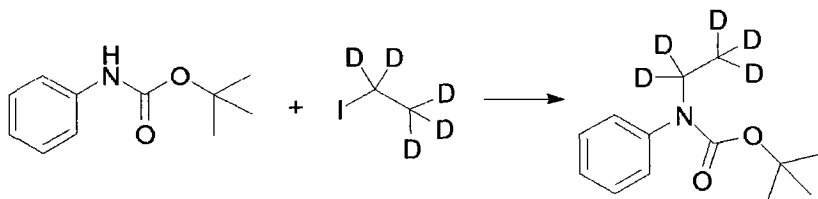
[0101] d_3 -5-氯-N-乙基-4-羟基-1-甲基-2-羰基-N-苯基-1,2-二氢喹啉-3-甲酰胺:按照实施例1第4步的步骤,但用 d_3 -乙基-5-氯-4-羟基-1-甲基-2-羰基-1,2-二氢喹啉-3-羧酸酯代替5-氯-4-羟基-1-甲基-2-羰基-1,2-二氢喹啉-3-羧酸乙酯。分离的标题产物为白色固体(1.0克,收率:79%)。第5步



[0102] 5-氯-3-(乙基(苯基)氨基甲酰基)-1- d_3 -甲基-2-羰基-1,2-二氢喹啉-4-醇钠:按照实施例1第5步的步骤,但用 d_3 -5-氯-N-乙基-4-羟基-1-甲基-2-羰基-N-苯基-1,2-二氢喹啉-3-甲酰胺代替5-氯-N-乙基-4-羟基-1-甲基-2-羰基-N-苯基-1,2-二氢喹啉-3-甲酰胺。分离的标题产物为白色固体(0.17克,收率:80%)。 $^1\text{H NMR}$ (300MHz, DMSO) δ : 6.83-7.32(m, 8H), 3.68(q, 2H), 1.03(t, 3H). LC-MS: $m/z = 360(\text{M}-\text{Na}^+2\text{H})^+$. 实施例 35-氯-3-(d_5 -乙基(苯基)氨基甲酰基)-1-甲基-2-羰基-1,2-二氢喹啉-4-醇钠

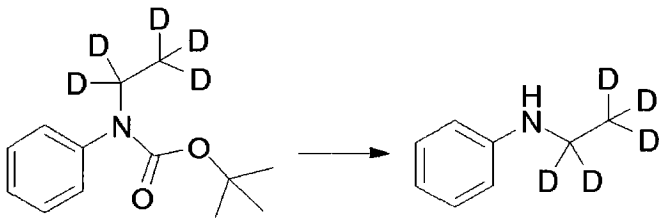


[0103] 叔丁基氨基甲酸苯酯(tert-butyl phenylcarbamate):将苯胺(2.3克,25毫摩尔,1当量)在约 5°C 下溶解于四氢呋喃(25毫升)中。再加入二叔丁基二碳酸酯(di-tert-butyl dicarbonate)(6.0克,27.5毫摩尔)的四氢呋喃(10毫升)溶液,得到的混合物加热回流约2小时。真空除去溶剂,形成的残留物溶解在乙酸乙酯(50毫升)中。形成的溶液用1M的柠檬酸溶液(2x50毫升)和盐水(1x50毫升)洗涤。用硫酸钠干燥有机相,真空蒸发,得到标题产物的白色固体(4.3克,收率:83%)。第2步

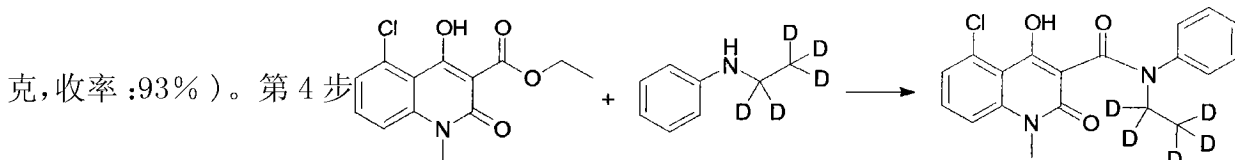


[0104] d_5 -乙基-苯基-氨基甲酸叔丁基酯(d_5 -Ethyl-phenyl-carbamic acid

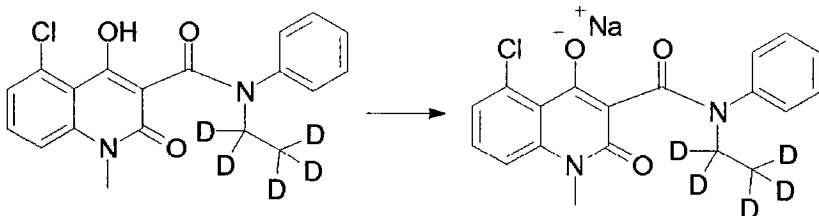
tert-butyl ester): 将 2-甲基丙基-2-醇钾 (potassium 2-methylpropan-2-olate) (790 毫克, 7.05 毫摩尔, 2.50 当量) 和 d_5 -碘乙烷 (500 毫克, 3.11 毫摩尔, 1.10 当量) 加入到叔丁基氨基甲酸苯酯 (540 毫克, 2.80 毫摩尔, 1.00 当量) 的 N,N-二甲基甲酰胺 (100mL) 的溶液中。形成的混合物在约 55°C 搅拌约 16 小时, 然后加入重水 (10 毫升)。然后用 1N 盐酸溶液将混合物的 pH 调节到约 6-7。用乙酸乙酯进行标准的提取后处理, 得到标题产物为粗的残留物, 它不需进一步纯化用在下一步中。第 3 步



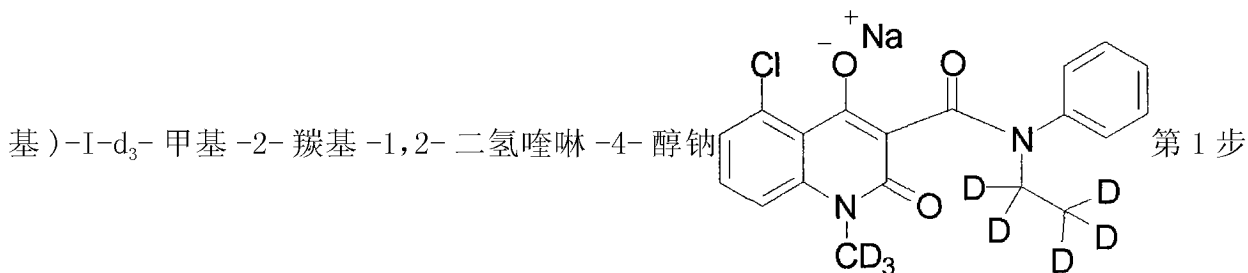
[0105] N- d_5 -乙基苯胺: 保持温度在约 25°C, 将氯化氢气体导入 d_5 -乙基-苯基-氨基甲酸叔丁基酯的乙酸乙酯 (5 毫升) 的溶液中 1 小时。然后用氢氧化钠溶液 (10 摩尔/升) 将溶液的 pH 调节到 6-7。用乙酸乙酯进行标准提取后处理, 得到标题产物为黄色的油 (0.33 克, 收率: 93%)。第 4 步

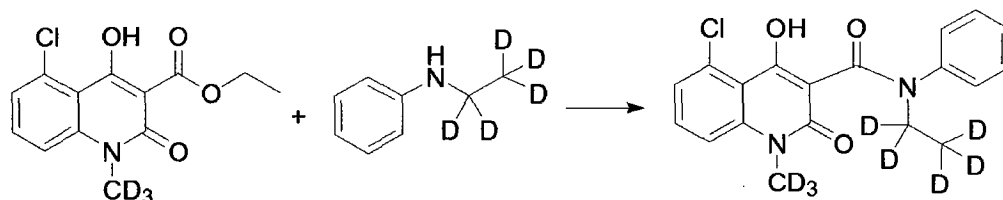


[0106] 5-氯-N- d_5 -乙基-4-羟基-1-甲基-2-羰基-N-苯基-1,2-二氢喹啉-3-甲酰胺: 按照实施例 1 第 4 步的步骤, 但用 N- d_5 -乙基苯胺代替 N-乙基苯胺。分离的标题产物为白色固体 (0.4 克, 收率: 58%)。第 5 步

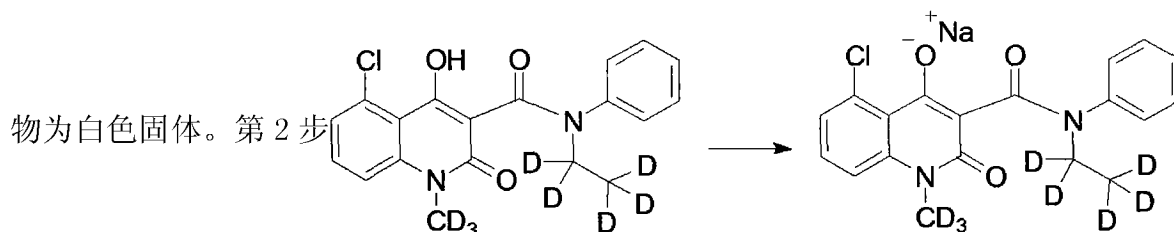


[0107] 5-氯-3-(d_5 -乙基)(苯基)氨基甲酰基)-1-甲基-2-羰基-1,2-二氢喹啉-4-醇钠: 按照实施例 1 第 5 步的步骤, 但用 5-氯-N- d_5 -乙基-4-羟基-1-甲基-2-羰基-N-苯基-1,2-二氢喹啉-3-甲酰胺, 代替 5-氯-N-乙基-4-羟基-1-甲基-2-羰基-N-苯基-1,2-二氢喹啉-3-甲酰胺。分离的标题产物为白色固体 (90 毫克, 收率: 40.5%)。 ^1H NMR (300MHz, DMSO) δ : 6.84-7.32(m, 8H), 3.34(s, 3H), LX-MS: $m/z = 362(\text{M}-\text{Na}+2\text{H})^+$ 。实施例 45-氯-3-(d_5 -乙基(苯基)氨基甲酰基)-1- d_3 -甲基-2-羰基-1,2-二氢喹啉-4-醇钠



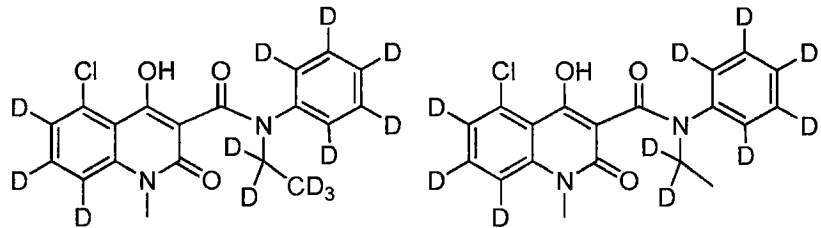
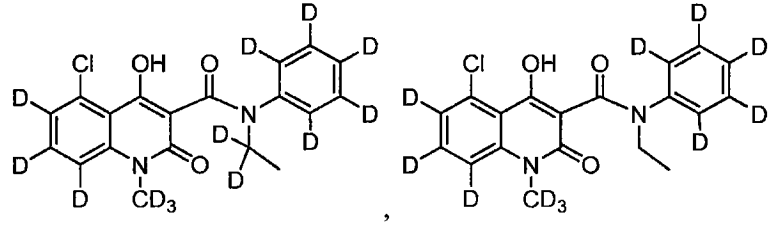
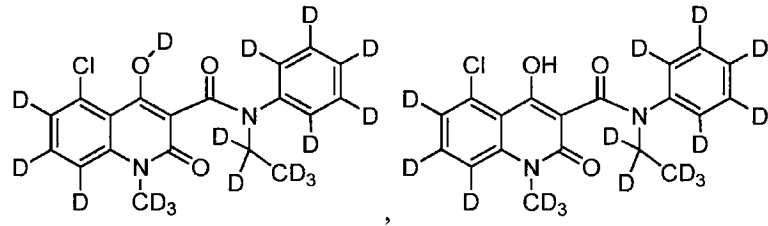


[0108] 5-氯-N-d₈-乙基-4-羟基-1-甲基-2-羰基-N-苯基-1,2-二氢喹啉-3-甲酰胺:按照实施例2第4步的步骤,但用N-d₅-乙基苯胺替代N-乙基苯胺。分离的标题化合物为白色固体。第2步

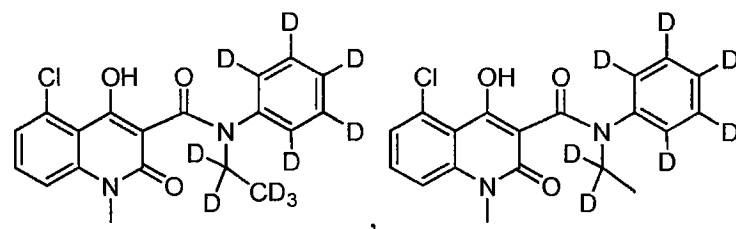
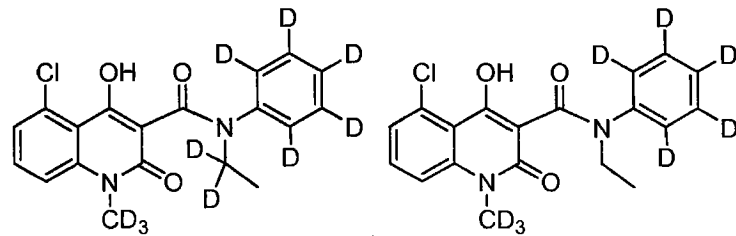
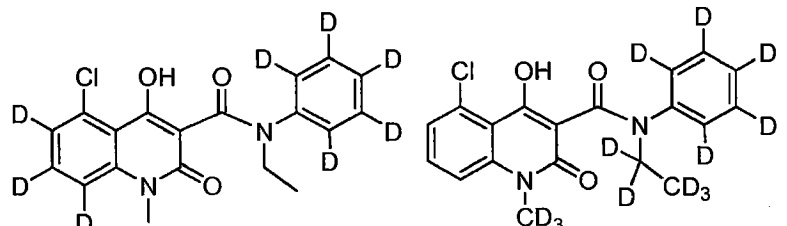


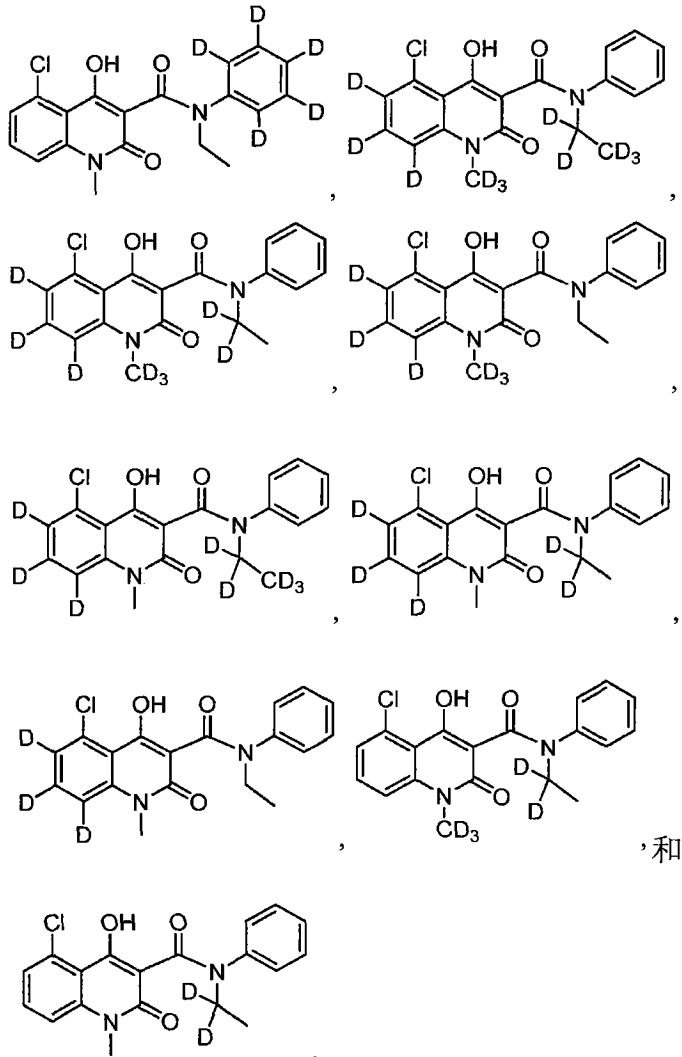
[0109] 5-氯-3-(d₈-乙基(苯基)氨基甲酰基)-1-d₃-甲基-2-羰基-1,2-二氢喹啉-4-醇钠:按照实施例2第5步的步骤,但用N-d₅-乙基苯胺替代N-乙基苯胺。分离的标题化合物为白色固体(0.1克,收率:70%)。¹H NMR(300MHz, DMSO) δ :6.83-7.31(m, 8H). LC-MS :m/z = 365 (M-Na⁺2H)⁺.

[0110] 下列化合物一般可用上面所述方法的准备。预期这些化合物在制作时具有上述



实施例中所述类似活性。





[0111] 与非同位素富集类似物相比,在此披露的化合物的代谢性质的变化可以用下面的试验显示。上面所列化合物的尚未制备和/或测试的预计也具有如一个或多个试验所示的代谢特性改变。生物活性试验 体外肝微粒体稳定性试验

[0112] 用在 2% 碳酸氢钠中的 NADPH- 生成系统 (2.2mM NADPH, 25.6mM 葡萄糖 6- 磷酸, 6 个单位 / 毫升葡萄糖 6- 磷酸脱氢酶和 3.3mM 氯化镁), 在 2 毫克 / 毫升肝微粒体蛋白上进行肝微粒体稳定性检测。测试化合物制备为 20% 乙腈 - 水的溶液, 加入到化验混合物中 (最终化验浓度 5 微克 / 毫升), 在 37°C 孵育。在化验中乙腈的最后浓度应小于 1%。在时间 0、30、60、90 和 120 分钟各取出 50 微升的等份, 用冰冷的乙腈 (200 微升) 稀释停止反应。样品在 12000 转 / 分钟的转速下离心 10 分钟, 使蛋白质沉淀。上清液转移到微离心管储存, 用于分析测试化合物降解半衰期的液相 / 质谱) / 质谱 (LC/MS/MS)。实例 1-4 的降解半衰期 (拉喹莫德和同位素富集药物) 见表 1。表 1. 体外人肝微粒 (HLM) 稳定性试验的结果

	<u>HLM</u> 降解半衰期的增加百分比%			
	-20% - 0%	0% - 20%	20% - 100%	>100%
实例 1	+			
实例 2		+		
实例 3				+
实例 4		+		

用人类细胞色素 P₄₅₀ 酶的体外代谢

[0113] 通过杆状病毒表达系统 (BD Biosciences, San Jose, CA), 细胞色素 P450 酶从相应的人类 cDNA 表达得到。0.25 毫升反应混合物含 0.8 毫克 / 毫升蛋白质, 1.3 毫摩尔 NADP⁺, 3.3 毫摩尔葡萄糖六磷酸, 0.4 单位 / 毫升葡萄糖 -6 磷酸脱氢酶, 3.3 毫摩尔氯化镁和 0.2 毫摩尔分子式 I 的化合物, 相应的非同位素富集化合物或标准品或对照品的 100 毫摩尔磷酸钾 (pH 值 7.4), 在 37°C 孵育 20 分钟。孵育后, 加入适当的溶剂 (如乙腈, 20% 三氯醋酸, 94% 乙腈 / 6% 冰醋酸, 70% 高氯酸, 94% 乙腈 / 6% 冰醋酸), 使反应停止, 离心 (10,000g) 3 分钟。用 HPLC/MS/MS 分析上清液。

细胞色素 P ₄₅₀	标准品
CYP1A2	非那西丁 (Phenacetin)
CYP2A6	香豆素 (Coumarin)
CYP2B6	[¹³ C]- (S)- 美芬妥英 ([¹³ C]- (S)- mephenytoin)
CYP2C8	紫杉醇 (Paclitaxel)
CYP2C9	双氯芬酸 (Diclofenac)
CYP2C19	[¹³ C]- (S)- 美芬妥英 ([¹³ C]- (S)- mephenytoin)
CPY2D6	(+/-) 丁呋洛尔 ((+/-)-Bufuralol)
CYP2E1	氯唑沙宗 (Chlorzoxazone)
CYP3A4	睾酮 (Testosterone)
CYP4A	[¹³ C]- 月桂酸 ([¹³ C]-Lauric acid)

单胺氧化酶 A 抑制和氧化翻转 (turnover)

[0114] 步骤用 Weyler 所述的方法进行 (Journal of Biological Chemistry 1985, 260, 13199-13207), 在此全部并入作为参考。用分光光度法检测单胺氧化酶 A 活性, 通过监测氧

化犬尿胺 (kynuramine) 形成 4- 羟基喹啉在 314nm 处的吸收的增加。测量在 30℃ 下, 的 50 毫摩尔磷酸钠缓冲液 (pH 值 7.2) 中进行, 含有 0.2% Triton X-100 (单胺氧化酶分析缓冲液), 加 1 毫摩尔犬尿胺和所需量的酶, 总体积 1 毫升进行。单胺氧化酶 B 抑制和氧化翻转

[0115] 步骤按 Uebelhack 所述方法进行 (Pharmacopsychiatry 1998, 37(5), 187-192), 在此全部并入作为参考。通过耦合柱液相色谱用紫外吸收测定血浆中的拉喹莫德

[0116] 步骤按 Edman 等人所述方法进行 (Journal of Chromatography, B: Analytical Technologies in the Biomedical and Life Sciences 2003, 785(2)), 在此全部并入作为参考。用液相色谱法 / 串联质谱法测定人血浆中的拉喹莫德

[0117] 步骤按 Sennbro 等人所述方法进行 (Communications in Mass Spectrometry 2006, 20(22), 3313-3318), 在此全部并入作为参考。测量拉喹莫德对 Th1/Th2 平衡、Th3 细胞因子和 TGF- β 细胞因子的产生在 Lewis 大鼠中的影响

[0118] 步骤按 Yang 等人所述方法进行 (Journal of Neuroimmunology 2004, 156(1-2), 3-9), 在此全部并入作为参考。实验性自身免疫性脑脊髓炎模型

[0119] 步骤按 Karussis 等人所述方法进行 (Ann. Neurol. 1993, 34, 654-660), 在此全部并入作为参考。

[0120] 从前面的描述, 一个本领域的技术人员可确定本发明的本质特征, 在不偏离本发明的精神和范围下, 可对本发明作各种变化和修饰, 以使其适应不同的用途和条件。